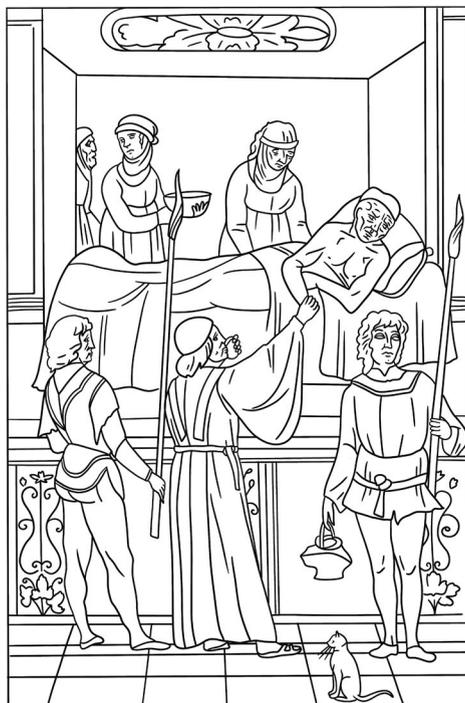


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
3.2025

CONSILIUM | OmniDoctor
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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSIILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-
кации принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 15.03.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 6 800 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

3.2025

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, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“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 the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian 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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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: 15.03.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 6 800 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

3.2025

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. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

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

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

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

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

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Чучалин
Легочное здоровье: от неонатологии до геронтологии

222 Alexander G. Chuchalin
Pulmonary health: From neonatology to gerontology

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Р. Зиннатуллина, Р.Ф. Хамитов 
Частые тяжелые обострения хронической обструктивной болезни легких: маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии

228 Aigul R. Zinnatullina, Rustem F. Khmitov 
Frequent severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy

М.Р. Исламова, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава
Влияние взаимодействия правого желудочка и системы легочной артерии на развитие неблагоприятных исходов при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

234 Madina R. Islamova, Ayten F. Safarova, Zhanna D. Kobalava
The influence of the interaction of right ventricle and pulmonary artery system on the development of adverse outcomes in acute decompensation of chronic heart failure

Л.В. Шогенова 
Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиока, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде

242 Ludmila V. Shogenova 
Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period

Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко
Маркеры Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

250 Galina R. Sergeeva, Alexander V. Emelyanov, Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znakhurenko
Markers of T2-airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.А. Кащавцева, И.Г. Рехтина, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева
Локальный AL-амилоидоз

257 Nelly A. Kashchavtseva, Irina G. Rekhtina, Alla M. Kovrigina, Tatyana P. Danilina, Larisa P. Mendeleeva
Localized AL amyloidosis

С.В. Старостина, О.В. Тащян, М.Г. Мнацаканян, К.А. Назаров, Л.С. Карапетян, П.А. Лоскутова, И.В. Курпина
ГЭРБ-ассоциированная гранулема гортани: серия клинических наблюдений

263 Svetlana V. Starostina, Olga V. Tashchyan, Marina G. Mnatsakanyan, Konstantin A. Nazarov, Liana S. Karapetyan, Polina A. Loskutova, Irina V. Kuprina
GERD-associated laryngeal granuloma: a series of clinical observations

ОБОЗРЫ

И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев, С.И. Овчаренко, от имени рабочей группы по разработке и пересмотру новых клинических рекомендаций по хроническому бронхиту
Хронический бронхит – новые клинические рекомендации (основные положения)

272 Igor V. Leshchenko, Sergey N. Avdeev, Andrey A. Zaytsev, Svetlana I. Ovcharenko, on behalf of the working group for the development and revision of clinical guidelines for chronic bronchitis
Chronic bronchitis – new clinical recommendations (main provisions)

КОНСЕНСУС

Состав рабочей группы: И.Е. Чазова (председатель), Т.В. Мартынюк (заместитель председателя), С.Н. Авдеев, З.С. Валиева, О.Я. Васильцева, Т.Н. Веселова, В.В. Грамович, Д.С. Гранкин, Н.М. Данилов, А.Г. Едемский, А.Л. Комаров, К.В. Мершин, О.М. Моисеева, А.М. Чернявский, Н.А. Царева, С.Ю. Яровой
Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

279 Working group: Irina E. Chazova (Chairman), Tamila V. Martynyuk (Deputy Chairman), Sergey N. Avdeev, Zarina S. Valieva, Oksana Ya. Vasil'tseva, Tatiana N. Veselova, Vladimir V. Gramovich, Denis S. Grankin, Nikolay M. Danilov, Alexander G. Edemskiy, Andrey L. Komarov, Kirill V. Mershin, Olga M. Moiseeva, Aleksandr M. Chernyavskiy, Natalia A. Tsareva, Sergey Yu. Yarovoy
Expert consensus on approaches to risk stratification and choice of therapy in patients with inoperable and residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.К. Осокина, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк
Исторические вехи на пути изучения легочной гипертензии

289 Anna K. Osokina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk
Historical milestones in the study of pulmonary hypertension

Легочное здоровье: от неонатологии до геронтологии

А.Г. Чучалин[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Легочное здоровье является ключевым аспектом современной медицины, охватывающим все возрастные группы, – от неонатологии до геронтологии. В статье рассматривается влияние генетических факторов, окружающей среды и образа жизни человека на развитие респираторных заболеваний. Особое внимание уделяется роли генетической предрасположенности, эмбриональных нарушений и внешних факторов, таких как аэрополлютанты и табакокурение, в формировании хронических заболеваний легких. Представлены данные о структурно-функциональном развитии дыхательной системы, ее возрастных изменениях и рисках, связанных с инволюцией легочной ткани. Подчеркивается важность междисциплинарного подхода, включающего взаимодействие педиатров, терапевтов и пульмонологов, для ранней диагностики и эффективного лечения заболеваний дыхательной системы. Особое внимание уделяется влиянию новых научных достижений, включая геномные исследования и системы искусственного интеллекта, на диагностику и лечение респираторных заболеваний.

Ключевые слова: легочное сердце, эмбриопатия, табакокурение, синдром Марфана

Для цитирования: Чучалин А.Г. Легочное здоровье: от неонатологии до геронтологии. Терапевтический архив. 2025;97(3):222–227.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203235

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Pulmonary health: From neonatology to gerontology

Alexander G. Chuchalin[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Pulmonary health is a key aspect of modern medicine, covering all age groups, from neonatology to gerontology. The article addresses the impact of genetic factors, environment, and human lifestyle on the development of respiratory diseases. Particular attention is paid to the role of genetic predisposition, embryonic disorders, and external factors such as air pollutants and tobacco smoking in the development of chronic lung diseases. Data on the structural and functional development of the respiratory system, its age-related changes, and the risks associated with the involution of the lung tissue are presented. An interdisciplinary approach, including cooperation between pediatricians, therapists, and pulmonologists, is essential for the early diagnosis and effective treatment of respiratory diseases. Particular attention is paid to the impact of new scientific advances, including genomic research and artificial intelligence systems, on diagnosing and treating respiratory diseases.

Keywords: cor pulmonale, embryopathy, tobacco smoking, Marfan syndrome

For citation: Chuchalin AG. Pulmonary health: From neonatology to gerontology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(3):222–227.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203235

Введение

Клиническая медицина находится под большим влиянием исследований, которые проводятся по программе генома человека, технологии редактирования генома на основе взаимодействия с системами искусственного интеллекта. Так, можно констатировать, что теперь уже на постоянной основе довольно часто описываются новые болезни, синдромы, биологические маркеры, значительно расширен перечень редких болезней и с некоторым опозданием внедряются орфанные лекарственные средства. Этот процесс диктует изменение парадигмы подготовки врача нового поколения.

Педиатрия исторически развивалась под влиянием терапии. Современный врач-педиатр для того, чтобы глубже разобраться в проблеме больного ребенка, должен быть хорошо осведомлен о проблемах здоровья матери и отца, в то же самое время врач-терапевт, пульмонолог, аллерголог должны быть хорошо ориентированы в педиатрическом анамнезе своего пациента. Определенная группа болезней относится к периоду развития эмбриона и может быть рассмотрена как аномалия внутриутробного периода или иметь генетическую природу своего происхождения. Этот принцип ка-

сается не только респираторной медицины, он актуален и для нефрологии, гастроэнтерологии, кардиологии и многих других дисциплин внутренней медицины. Данная статья сфокусирована на проблеме легочного здоровья.

Актуальность легочного сердца в контексте глобального здравоохранения

Стратегия Всемирной организации здравоохранения привлекает внимание к группе хронических неспецифических заболеваний человека, к которым относят сердечно-сосудистую патологию, включая и болезни мозга, а также онкологические и эндокринологические заболевания. Особую тревогу вызывает легочное здоровье. Так, если удалось добиться существенного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, также наметилась позитивная тенденция и в группе онкологических заболеваний, то следует констатировать, что в мире смертность по причине легочной патологии только возрастает.

На **рис. 1** представлены официальные данные Всемирной организации здравоохранения по причинам смертности населения и тех тенденций и рисков заболеваемости, которые сложились в настоящее время в большинстве стран.

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та. E-mail: chuchalin@inbox.ru

[✉]Alexander G. Chuchalin. E-mail: chuchalin@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5070-5450

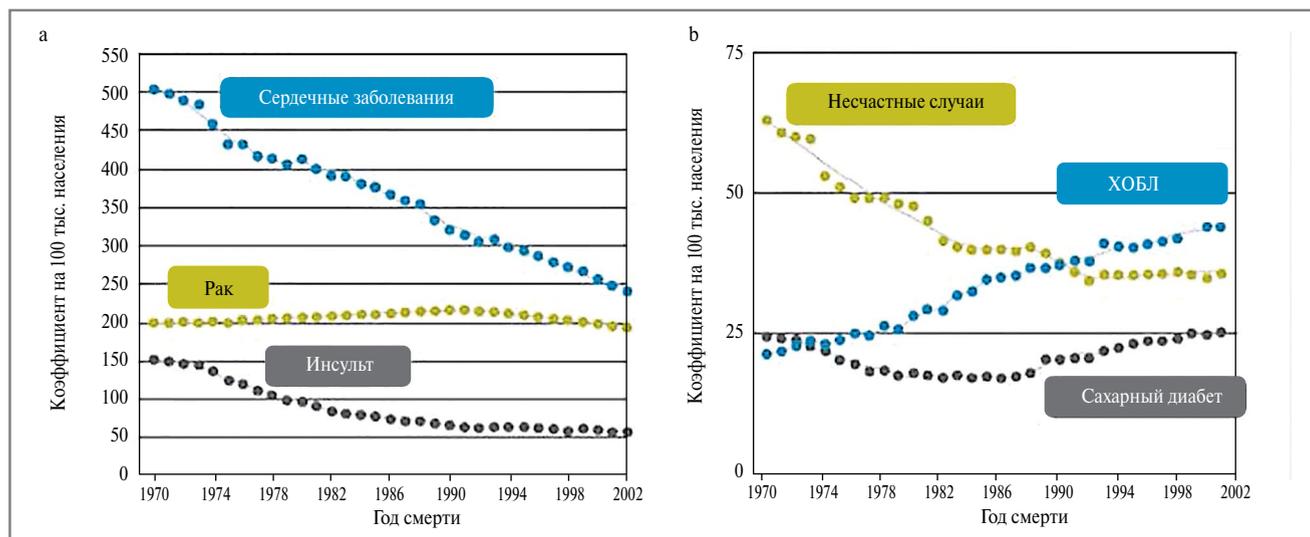


Рис. 1. Основные причины смертности современной популяции.

Fig. 1. The main causes of death in the modern population.

Генетические и экологические факторы, влияющие на легочное сердце

Легочное здоровье человека в значительной мере предопределено наследственностью и обусловлено влиянием различных социально-гигиенических факторов. Дети часто болеют бронхиальной астмой (БА), если эта болезнь была у их родителей. Так, генетическая предрасположенность ребенка к БА будет равна 50%, в случае если его мать имеет это заболевание. В том случае, когда оба родителя больны аллергическим заболеванием, ребенок на 75% наследует аллергическую аномальную конституцию. Разумеется, фатальная зависимость часто и не прослеживается, но иметь данные о здоровье родителей для врача-педиатра весьма важно.

Большую роль в развитии респираторной системы играют аэрополлютанты. Они часто оказывают негативную роль на развитие эмбриона, включая как морфологические, так и функциональные изменения его респираторной системы. Академик В.А. Таболин провел исследование по влиянию табакокурения и употребления алкогольных напитков на развитие плода и смог убедительно показать их негативное влияние на легочное здоровье ребенка. Недоношенность плода, маловесность при рождении играют существенную роль в предрасположенности ребенка к частым инфекционным заболеваниям дыхательных путей, что нередко является и причиной развившихся хронических заболеваний у человека.

Возрастные изменения легочной системы

Альвеологенез проходит несколько этапов формирования в период эмбрионального развития, в последующий период жизни человека респираторная система развивается до 30-летнего возраста, и далее наступает этап ее инволюции. Ежегодно регистрируется снижение вентиляционных показателей легочной функции, она значительно снижается в геронтологической популяции.

На табл. 1 представлены данные по динамике альвеолярной поверхности легких ребенка.

Число альвеол с периода младенчества возрастает более чем в 10 раз у взрослого человека; активный период альвеологенеза приходится на подростковый период развития. Морфологическая эволюция респираторной системы человека тесно связана с ее функциональной способностью. На рис. 2 представлена характеристика вентиляционной

Таблица 1. Изменения размеров структур легких в процессе роста [1].

Table 1. Changes in the size of lung structures during growth

Возраст	Число альвеол, ×10 ⁶	Площадь альвеолярной поверхности, м ²	Число генераций воздухоносных путей	Площадь поверхности тела, м ²
Новорожденный	24	2,8	–	0
3 мес	77	7,2	21	0,29
7 мес	112	8,4	–	0,38
13 мес	129	12,2	22	0,45
22 мес	160	14,2	–	0,5
4 года	257	22,2	–	0,67
8 лет	280	32,0	23	0,92
Молодой взрослый человек с массой тела 70 кг	296	75,0	23	1,9
Увеличение с момента рождения, раз				
	10	21	–	9

функции легких. Низкие показатели функционального состояния легких у детей являются одной из причин, почему они оказываются так восприимчивы к респираторным инфекционным заболеваниям как вирусной, так и бактериальной природы. Многие факторы риска оказывают отрицательно негативное влияние на функциональное развитие респираторной системы. К ним следует отнести внешние и внутренние поллютанты, табакокурение (включая и такие их современные формы, как электронные сигареты, вейпы), а также наркоманию и др.

Как видно из графического изображения динамики вентиляционной функции легких, ее пик приходится на возраст приблизительно 30 лет; в последующий период жизни человека наступает ее инволюция.

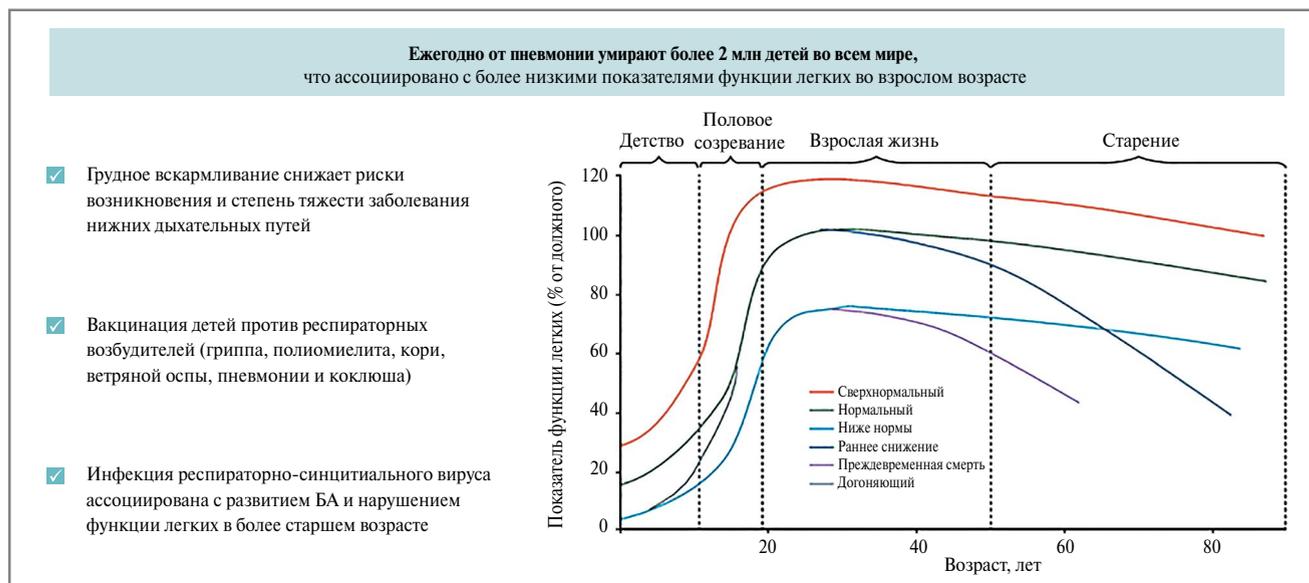


Рис. 2. Защита легких в детстве.

Fig. 2. Lung protection in childhood.

Этапы эмбрионального и постнатального развития легких: от псевдожелезистой до альвеолярной стадии

Особое место в патологии органов дыхания занимают эмбриопатии. Формы данной патологии носят разнообразный характер; они классифицируются как мальформация, секвестрация и бронхогенные кисты. На рис. 3 графически изображены стадии развития респираторной системы [2].

Наиболее часто эмбриопатия респираторной системы приходится на 17–36-ю неделю беременности, т.е. на канальцевый и мешотчатый периоды развития плода.

Клинические проявления врожденной гипоплазии легочной ткани

В клинике наблюдается мужчина 75 лет, который с раннего детства страдал частыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей; каждое обострение сопровождалось усилением кашля, увеличивалось отхождение слизисто-гноющей мокроты и усиливалась одышка. Более 30 лет назад пациент прошел обследование в клинике. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки обнаружена гипоплазия нижней доли правого легкого, кистозная дегенерация бронхов, адгезивный плеврит. На рис. 4 представлены данные КТ наблюдаемого больного. В мокроте постоянно высеивалась *Pseudomonas aeruginosa*. Многократно проводили антибактериальную терапию, к которой возбудитель заболевания – синегнойная палочка – стал резистентен. В программу лечения пациента включены бактериофаги, и в лабораторных условиях приготовлена индивидуально вакцина против *P. aeruginosa*. В конечном счете инфекционный процесс удалось стабилизировать и минимизировать число обострений инфекционных заболеваний исследуемого лица. Однако возникает вопрос о природе рецидивирующей инфекции дыхательных путей данного больного. В этом случае речь идет о врожденных гипоплазии нижней доли правого легкого и кистозных бронхоэктазах, что следует отнести к области эмбриопатий.

В 1950–80-е годы больных с подобной патологией органов дыхания относили к категории имеющих хроническую пневмонию. По инициативе академика Ф.Г. Углова они подвергались хирургическим методам лечения. Долгое время

считалось, что эта группа больных должна быть отнесена к раритетам. Однако широкое внедрение в клиническую практику современных методов имидж-диагностики существенно повысило уровень выявляемости пациентов с аномалией развития респираторной системы.

Учитывая современные прогрессивные тенденции в неонатологии, которые позволили добиться выхаживания новорожденных детей с низкой массой тела, врожденной дисплазией бронхолегочной системы, можно ожидать, что число больных с эмбриопатией респираторной системы будет возрастать.

В клинике накопился опыт по наблюдению за больными с мальформацией, дивертикулом трахеи и крупных бронхов, а также секвестрацией. Сегодня это единичные наблюдения, но, как уже было указано ранее, научный прогноз свидетельствует о возможном росте данной когорты больных. Нужно отметить, что аномалиям в развитии легких способствуют такие факторы риска, как табакокурение беременных, их алкоголизация, употребление наркотических средств, а также перенесенные вирусные инфекции в период вынашивания ребенка.

Особую группу заболеваний респираторной системы составляют генетически детерминированные, к которым следует отнести муковисцидоз, дефицит α -1-антитрипсина [3], синдром Янга, первичную цилиарную дискинезию, синдром Картагенера (*situs inversus*, врожденные бронхоэктазы), врожденную эмфизему легких, лимфангиолеймиоматоз и другие заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что постоянно ведется поиск новых генетических стигм, особенно у той категории больных, родители которых находятся в кровном браке. Так, нами описана уникальная форма немалиновой миопатии, осложненной гиперкапнической дыхательной недостаточностью, у молодого мужчины-чуваша, родители которого были братом и сестрой [4].

Особое место занимают больные муковисцидозом. Значительный прогресс в лечении этой категории генетического заболевания достигнут за счет внедрения патогенетической терапии. В серии больных муковисцидозом, которые наблюдаются в клинике, легочная трансплантация в течение последних 10 лет проведена у 43 больных. В на-

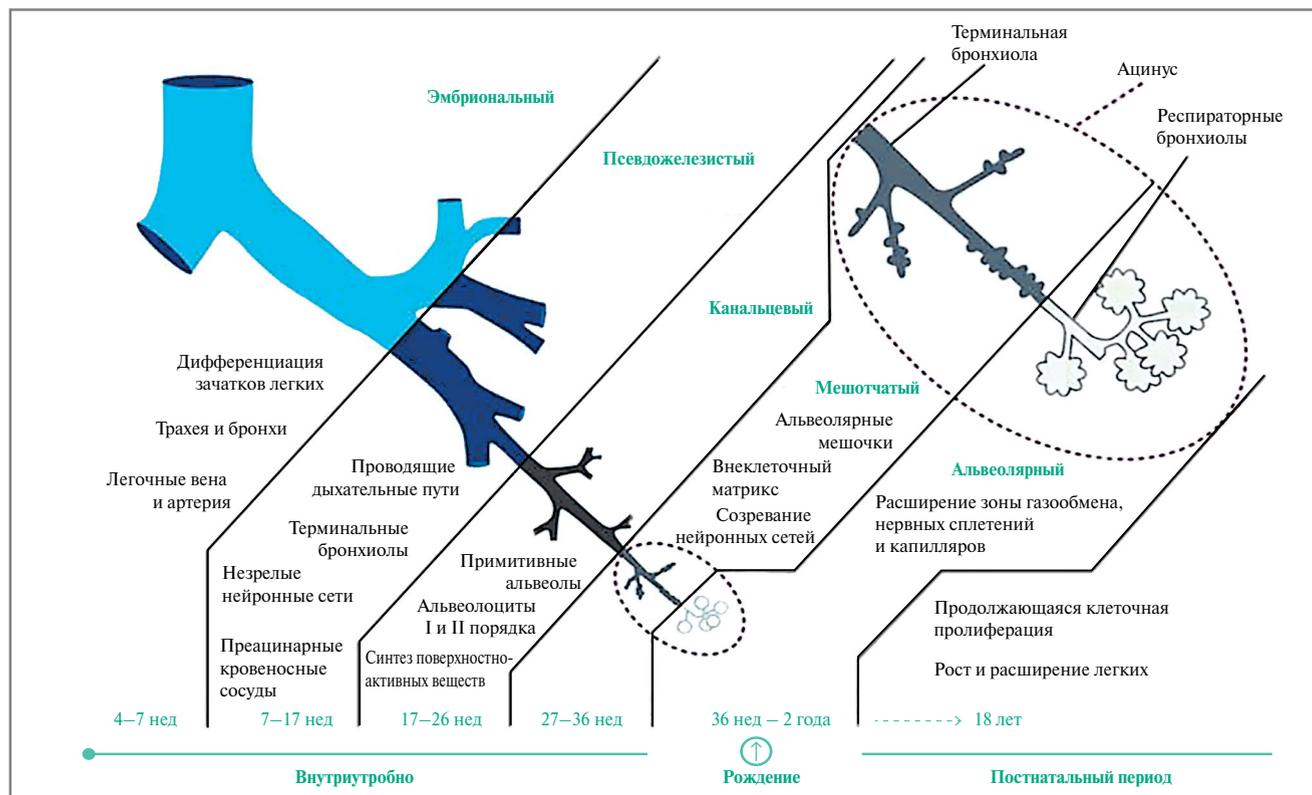


Рис. 3. Этапы развития легких.
Fig. 3. Stages of lung development.

стоящее время как метод лечения она практически не рассматривается, так как под влиянием патогенетической терапии удалось значительно улучшить качество жизни этой категории больных. Нами описана редкая форма сочетания муковисцидоза с дефицитом α -1-антитрипсина. Больной наблюдался в клинике свыше 20 лет [3].

Генетические заболевания часто раскрываются как полиморбидные, демонстрируя выраженные антропометрические изменения скелета, сочетание патологии сердечно-сосудистой системы с респираторной и другими признаками генетического заболевания. Далее приводится описание случая легочного фенотипа синдрома Марфана (СМ) [5]. Эта патология впервые описана парижским педиатром А. Марфаном, который наблюдал девочку 5 лет астенического сложения и выраженными признаками дисплазии соединительной ткани [6].

А. Марфан, определивший ауточное доминантное генетическое заболевание у девочки 5 лет, изображен на рис. 5.

СМ: клинические проявления и легочный фенотип

В клинике наблюдается молодой мужчина 22 лет, студент медицинского университета, который поступил по каналу скорой помощи с клинической картиной правостороннего пневмоторакса.

Пневмотораксы чередовались у пациента один за другим, носили двусторонний характер. При осмотре больного обратили внимание на астеническую конституцию; антропометрическое исследование выявило долихостеномию, арахнодактилию, килевидную деформацию грудной клетки, готическую форму твердого неба. На рис. 6 можно видеть признаки долихостеномии, арахнодактилии. Левая плевральная полость дренирована вследствие рецидивирующего пневмоторакса.



Рис. 4. КТ больного с врожденной гипоплазией легочной ткани.

Fig. 4. CT scan of a patient with congenital hypoplasia of pulmonary tissue.

Диспластический характер поражения соединительной ткани демонстрируется таким признаком, как арахнодактилия (рис. 7).

Считается, что СМ наблюдался у таких выдающихся личностей, какими были Н. Паганини, Х.К. Андерсон, К.И. Чуковский. Подчеркивается, что среди людей с этой формой генетического заболевания часто встречаются высокоодаренные индивидуумы.

СМ связывают с мутацией гена, кодирующего гликопротеин фибриллин-1 (FBN-1), что и обуславливает дисплазию соединительной ткани. В настоящее время отсутствует орфанное лекарственное средство для коррекции мутации гена, кодирующего фибриллин-1. Учитывается

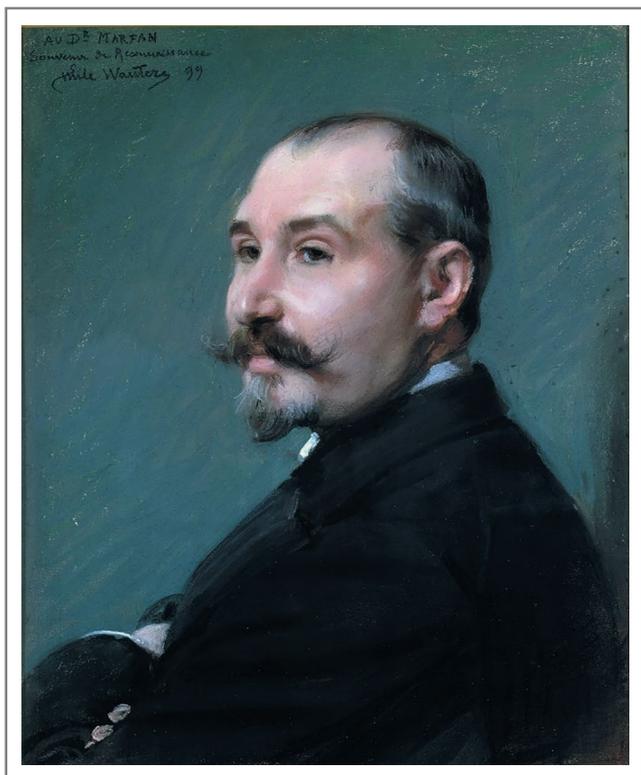


Рис. 5. Антуан Бернар-Жан Марфан (1858–1942).
Fig. 5. Antoine Bernard-Jean Marfan (1858–1942).



Рис. 7. Арахнодактилия у пациента с СМ.
Fig. 7. Arachnodactyly in a patient with Marfan syndrome.

высокая эндогенная продукция адреналина, поэтому этой категории больных рекомендуется принимать пожизненно блокаторы адренергических рецепторов. Данное клиническое наблюдение представляет клинический интерес: во-первых, запоздалой диагностикой СМ, во-вторых, легочным фенотипом синдрома, проявлением которого явились рецидивирующие пневмотораксы – это редкая форма заболевания. Основной причиной смерти больных с СМ является расслаивающаяся аневризма аорты.

Ожирение и его влияние на респираторную систему

Междисциплинарной всеобъемлющей проблемой в современной медицинской практике является избыточная масса тела как у детей, так и у взрослых. Ожирение – фактор риска таких патологий, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, синдром гипопноэ/апноэ во время сна, остеоартиты и целый ряд других также социально значимых заболеваний человека. По официальной информации Минздрава России, избыточная масса тела среди девочек с 1975 по 2016 г. выросла с 0,7 до 5,6%, у мальчиков за этот же период – с 0,9 до 7,8%. Последние эпидемиологические исследования по проблеме ожирения свидетельствуют о том, что более чем у 25% детского населения регистрируется избыточная масса тела. Ожирение как медико-биологическая и социальная проблема вышло на одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности современного общества. Как болезнь ожирение имеет гетерогенную природу происхождения, и часто она своим началом уходит в детский период развития человека. Сегодня известна целая группа генетических синдромов, которые предрасполагают к развитию ожирения. К таковым относят синдромы Прадера–Вилли, Барде–Бидля, Альстрёма, Паллистера (ульнарно-маммарный синдром), Бёресона–Форсмана–Лемана, Карпенстера, Коэна [7]. Для них характерна разная локализация мутирующего гена в геноме человека, что лишний раз подчеркивает гетерогенную природу ожирения как болезни, часто своими корнями уходящую в генетическую природу. Для успешного лечения больных с ожирением необходима тесная кооперация врачей разных специальностей; в контексте данной статьи хотелось бы подчеркнуть тесное взаимодействие врача-педиатра и врача-терапевта и пульмонолога в разработке эффективных и результативных программ лечения и профилактики ожирения.



Рис. 6. Клиническое наблюдение пациента с СМ.
Fig. 6. A clinical case of a patient with Marfan syndrome.

БА и ХОБЛ: возрастные аспекты развития

Среди многочисленных хронических заболеваний органов дыхания лидирующее место принадлежит БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). БА обычно дебютирует в детском возрасте и со временем может трансформироваться во взрослую форму заболевания. В клинической картине БА детского возраста и у человека во взрослом состоянии имеется целый ряд отличий; они затрагивают клинические проявления самой болезни и существенно зависят от морфофункциональных особенностей возраста человека, а также от природы этиологических факторов болезни. Однако суть болезни сохранена, и успешная реализация лечебной программы зависит часто от кооперации как педиатра и терапевта, так и врача-пульмонолога.

ХОБЛ традиционно считается болезнью человека, возраст которого чаще всего превышает 40-летний рубеж. Современная концепция ХОБЛ исходит из принципа контролируемости заболевания (или первичной и вторичной профилактики): болезнь можно предотвратить и успешно ее лечить. Иначе говоря, остро стоит проблема ранней диагностики ХОБЛ, т.е. предХОБЛ. В таком случае возникает необходимость выявлять начальные признаки этой социально значимой болезни уже в подростковый период. Это положение основано на том факте, что, к большому сожалению, дети подросткового возраста начинают курить. В этот период их жизни легочные структуры особенно чувствительны к повреждающему действию химических субстанций, входящих в состав табачного дыма.

Заключение

Современная клиническая медицина основана на парадигме, которая, с одной стороны, включает исторически сложившие принципы классической медицинской науки, с другой стороны, основана на тех научных достижениях, которые привнесли исследования по геному человека и его редактированию на основе взаимодействия с системами искусственного интеллекта. Открылись новые горизонты в познании человека в период его болезни. Под влиянием современных диагностических программ, которые охватывают

широкий круг методов: молекулярно-биологических, генетического типирования, имидж-диагностики и других, – открылась возможность описывать новые болезни, синдромы, активно выявлять диагностические и лечебные биологические маркеры. Результатом этого направления является значительное расширение круга редких болезней и создания орфанных лекарственных средств. В связи с этим возникает необходимость оптимизировать подготовку врачей по специальностям «педиатрия» и «терапия». На современном этапе врач-педиатр должен быть хорошо осведомлен о состоянии здоровья родителей своего маленького пациента; в то же самое время врачи терапевты, пульмонолога, аллерголог должны владеть медицинской информацией о здоровье своего взрослого пациента начиная с периода его детства. С учетом современных достижений в неонатологии врач все чаще будет встречаться с патологией респираторной системы пациента, возникшей у него еще на этапе эмбрионального развития. Накапливается все больше данных о генетической природе заболеваний органов дыхания, позволяющих разрабатывать индивидуальные подходы к их диагностике и лечению. Наконец, такие самые распространенные заболевания дыхательной системы, какими являются БА и ХОБЛ, имеют педиатрический анамнез, что и должен учитывать современный врач-терапевт.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declare that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declare the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
КТ – компьютерная томография

СМ – синдром Марфана
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(3):625-95. PMID:384853
- Шемьяков С.Е., Федосов А.А. Анатомия и гистология легких. В кн.: Респираторная медицина: руководство: в 5 т. Под ред. А.Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т. 1 [Shemiakov SE, Fedosov AA. Anatomia i gistologiya legkikh. V kn.: Respiratornaia meditsina: rukovodstvo: v 5 t. Pod red. AG Chuchalina. 3-e izd., dop. i pererab. Moscow: Pul'moMedia, 2024. T. 1 (in Russian)].
- Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Самильчук Е.И. Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Пульмонология.* 1994;(3):82-4 [Chuchalin AG, Kronina LA, Voronina LM, Samilchuk EI. A case of combination of cystic fibrosis with alfa-1-antitripsin deficitis. *Pulmonologiya.* 1994;(3):82-4 (in Russian)].
- Чучалин А.Г., Амирова Т.О., Бродская О.Н., и др. Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией. *Пульмонология.* 2023;33(2):279-86 [Chuchalin AG, Amirova TO, Brodskaya ON, et al. Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline myopathy. *Pulmonologiya.* 2023;33(2):279-86 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-2-279-286
- Чучалин А.Г. Энциклопедия редких болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа; Литтерра, 2014 [Chuchalin A.G. Entsiklopediia redkikh boleznei. Moscow: GEOTAR-Media; Litterra, 2014 (in Russian)].
- Marfan AB. Un cas de déformation congénital des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amaïosissement. *Bull Mém Soc Méd Hôpital (Paris).* 1896;13:220-6.
- Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 3 [Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. AG Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. T. 3 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Частые тяжелые обострения хронической обструктивной болезни легких: маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии

А.Р. Зиннатуллина[✉], Р.Ф. Хамитов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Оценить маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии у пациентов, госпитализированных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) однократно и повторно в течение года.

Материалы и методы. Проведен анализ 423 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в терапевтическое отделение городского стационара с обострением ХОБЛ за 4 года: 276 случаев – госпитализированы за год однократно (контрольная группа), 147 – госпитализированы повторно (основная группа).

Результаты. В контрольной группе 36,9% пациентов жаловались на кашель с гнойной мокротой, тогда как в основной группе – 25,2% ($p<0,05$); 31,5% пациентов контрольной группы и 17% основной отмечали лихорадку при госпитализации ($p<0,05$). Высокий уровень С-реактивного белка при госпитализации имели 62,8% пациентов контрольной группы и 49,1% – основной ($p<0,05$). Повышенный уровень лейкоцитов в мокроте отмечался у 47,1% пациентов контрольной группы и 28,6% пациентов основной. По результатам бактериологического анализа мокроты различий по высеву инфекционных агентов в группах не выявлено. При этом почти в 90% случаев пациентам обеих групп назначалась антибиотикотерапия, а в отдельных случаях – один и тот же антибиотик во 2 и 3-ю госпитализации подряд. Пациенты основной группы имели в 2 раза чаще крайне тяжелые обструктивные нарушения. Степень дыхательной недостаточности у пациентов с повторными обострениями нарастала в 2 раза от 1 к 3-й госпитализации. В основной группе чаще встречались артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность II стадии.

Заключение. Тяжесть обструктивных нарушений, выраженность коморбида и общее состояние пациентов могут оказывать более существенное влияние на рецидивы тяжелых обострений, требующие повторных госпитализаций, чем бактериальная инфекция. В связи с этим в данной группе пациентов следует уделять особое внимание оценке показаний к назначению антибиотикотерапии, а также оптимизации ее режимов.

Ключевые слова: обострения хронической обструктивной болезни легких, повторные госпитализации, бактериальная инфекция, антибиотикотерапия

Для цитирования: Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Частые тяжелые обострения хронической обструктивной болезни легких: маркеры бактериальной инфекции и особенности антибиотикотерапии. Терапевтический архив. 2025;97(3):228–233.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203130

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Frequent severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy

Aigul R. Zinnatullina[✉], Rustem F. Khamitov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy in patients hospitalized with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) once and again during the year.

Materials and methods. Analysis of 423 medical records of inpatients hospitalized in the therapeutic department of a city hospital with exacerbation of COPD over 4 years. 276 cases were hospitalized once during the year (control group), 147 – hospitalized repeatedly (main group).

Results. In the control group 36.9% of patients complained of cough with purulent sputum, while in the main group – 25.2% ($p<0.05$). 31.5% of patients in the control group and 17% of the main group reported fever during hospitalization ($p<0.05$). A high level of CRP during hospitalization was observed in 62.8% of patients in the control group and 49.1% in the main group ($p<0.05$); 47.1% of patients in the control group and 28.6% of patients in the main group had an increased level of leukocytes in sputum. According to the results of bacteriological analysis of sputum, there were no differences in the inoculation of infectious agents in the groups. At the same time, in almost 90% of cases, patients in both groups were prescribed antibiotic therapy, and in some cases, the same antibiotic for 2 and 3 hospitalizations in a row. Patients of the main group had extremely severe obstructive disorders twice as often. The degree of respiratory failure in patients with repeated exacerbations increased by 2 times from the first to the third hospitalization. Arterial hypertension and chronic heart failure of the 2nd stage were more common in the main group.

Conclusion. The severity of obstructive disorders, the severity of the comorbidity, and the general condition of patients may have a more significant effect on the recurrence of severe exacerbations requiring repeated hospitalizations than bacterial infection. In this regard, in this group of patients, special attention should be paid to assessing the indications for prescribing antibiotic therapy, as well as optimizing its regimens.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, repeated hospitalizations, bacterial infection, antibiotic therapy

For citation: Zinnatullina AR, Khamitov RF. Frequent severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: markers of bacterial infection and features of antibiotic therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):228–233. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203130

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зиннатуллина Айгуль Рустамовна – ассистент каф. внутренних болезней. E-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru

[✉]Aigul R. Zinnatullina. E-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1974-1071

Хамитов Рустэм Фидагевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней

Rustem F. Khamitov. ORCID: 0000-0001-8821-0421

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения по причине широкого распространения среди населения и высокой смертности. В настоящий момент данное заболевание находится на третьем месте среди причин смертности в мире [1]. Важнейшую роль в прогрессировании и неблагоприятном исходе играют обострения ХОБЛ.

Частые обострения ХОБЛ приводят к длительному ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию основного заболевания, значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжены с существенными расходами на лечение [2].

По данным разных авторов, от 70 до 85% случаев обострений ХОБЛ вызваны инфекционными агентами, из которых 30–35% составляют вирусные (риновирус, грипп, парагрипп, аденовирус), а 50% – бактериальные патогены (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) [3, 4]. Несмотря на данные актуальных клинических рекомендаций, вопрос о необходимости назначения и выборе антибактериального препарата (АБП), а также роли клинических и биологических маркеров при обострении ХОБЛ остается остро обсуждаемым.

Цель исследования – оценить маркеры бактериальной инфекции и особенности антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ однократно и повторно в течение года. Дизайн: ретроспективный сравнительный анализ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 423 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Казани с обострением ХОБЛ за 2015–2018 г.: 276 случаев – госпитализированные за год однократно (контрольная группа), 147 случаев – госпитализированные повторно (основная группа), из них 38 пациентов госпитализированы 2 раза за год, 22 пациента – 3 раза и более за год.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы SPSS-26. Полученные данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала (*IQR*), а также в виде средней арифметической ($M \pm \sigma$) и в виде частоты (для абсолютных величин). Для оценки достоверности различий использовали критерий Уилкоксона и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В основную группу вошли 60 пациентов, в контрольную – 276 пациентов. Средний возраст пациентов основной группы составил $70,86 \pm 0,75$ года, контрольной – $69,49 \pm 0,64$ года. Средняя продолжительность заболевания у пациентов основной группы – $11,34 \pm 1,33$ года, а в контрольной – $8,51 \pm 0,77$ года ($p < 0,05$).

Все госпитализации по поводу обострения ХОБЛ осуществлялись в экстренном порядке, причем 142 (51,5%) пациента контрольной группы доставлены в стационар бригадами скорой помощи, 113 (41%) направлены участковыми терапевтами, 21 (7,5%) пациент обратился в стационар самостоятельно. В основной группе также в большинстве случаев пациентов доставляли в стационар бригады скорой помощи (66,7%); $p < 0,05$.

Пациенты контрольной группы в среднем госпитализированы на $13 \pm 2,3$ день с момента ухудшения состояния, а основной – на $9 \pm 2,6$ день ($p > 0,05$).

Достоверно большая доля (63%) пациентов контрольной группы получали стационарное лечение в зимние и весенние месяцы, а в основной частота госпитализаций находилась на одном уровне в течение года.

Среднетяжелое течение ХОБЛ имели 50,7% пациентов контрольной группы и 29,2% – основной; 37,7% пациентов контрольной группы и 56,5% пациентов основной – тяжелое; 10,1 и 14,3% соответственно – крайне тяжелое течение. В основной группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания наблюдалось в 1,5 раза больше ($p < 0,05$).

По классификации GOLD GOLD1 имели 11 (10,4%) пациентов контрольной группы, GOLD2 – 32 (30,2%) и 9 (28,1%) пациентов контрольной и основной групп соответственно, GOLD3 – 43 (40,5%) и 12 (37,5%), GOLD4 – 20 (18,9%) и 11 (34,4%). Таким образом, пациенты с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями почти в 2 раза чаще встречались в основной группе.

Тридцать три (12%) пациента контрольной группы и 16 (11%) основной получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ в контрольной группе составила $3,56 \pm 0,62$, основной – $4,38 \pm 1,39$ койко-дня ($p > 0,05$). Доля летальных случаев в контрольной группе – 3,2%, в основной – 4,8% ($p > 0,05$).

При сравнении числа лиц с дыхательной недостаточностью 1, 2 и 3-й степени в группах значимых различий не выявлено. Однако среди госпитализированных трижды доля лиц с $SpO_2 > 95\%$ в 1-ю госпитализацию оказалась в 2,3 раза больше, чем при 3-й: 23,6 и 10,5% ($p > 0,05$) соответственно. Также имелась тенденция к увеличению числа лиц с SpO_2 90–94% от 1 к 3-й госпитализации (с 43,6 до 57,9%) и с SpO_2 75–89% – от 2 к 3-й (с 30,9 до 60%).

Установлено, что пациенты контрольной группы имели в среднем $2,7 \pm 0,1$ коморбидных заболеваний, а в основной – $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Достоверно чаще у пациентов основной группы встречались артериальная гипертония (88,3 и 72,1%), хроническая сердечная недостаточность II стадии (35 и 23,5%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (23,3 и 5,8%).

По данным анамнеза, при госпитализации 269 (97,5%) пациентов контрольной и 144 (98%) основной предъявляли жалобы на усиление одышки; 246 (89,1%) пациентов контрольной группы жаловались на продуктивный кашель, причем более чем в 1/3 (36,9%) случаев отмечали наличие мокроты гнойного характера. В основной группе наличие продуктивного кашля отмечал 131 (89,1%) пациент, из которых 33 (25,2%) – с гнойной мокротой ($p < 0,05$).

Лихорадка при госпитализации в стационар наблюдалась у 43 (15,6%) пациентов контрольной группы (у 29 пациентов – субфебрильная температура тела, у 14 – фебрильная). Еще 44 (15,9%) пациента отмечали повышение температуры тела до обращения в стационар. В основной группе в 7 (4,8%) случаях выявлена лихорадка при госпитализации (3 пациента – фебрильная, 4 – субфебрильная); $p < 0,05$. Еще 18 (12,2%) пациентов жаловались на наличие лихорадки до госпитализации. Таким образом, 77 (31,5%) пациентов контрольной группы и 25 (17%) пациентов основной отмечали наличие лихорадки при обострении ХОБЛ ($p < 0,05$).

Восьмидесяти двум (29,7%) пациентам контрольной группы при направлении в стационар врачами амбулатор-

Таблица 1. Уровень СРБ в исследуемых группах при госпитализации и при выписке
Table 1. The level of CRP in the study groups during hospitalization and discharge

Уровень СРБ, г/л	Основная группа		Контрольная группа	
	АБТ	Без АБТ	АБТ	Без АБТ
При госпитализации	35,5 [21,6; 62,3]	74,8 [15,5; 123,6]	41,8 [19,4; 90,5]	28 [24,5; 76,4]
При выписке	7,1 [4,6; 43,8]	22,3 [8,5; 48,6]	14,8 [5; 30,3]	14 [5,9; 15,3]
<i>p</i>	0,002*		<0,001*	

*Различия уровней СРБ статистически значимы ($p < 0,05$).

ного звена и скорой помощи выставлялся диагноз пневмонии, а в предварительном диагнозе 62 пациентов он сохранялся. После проведения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) у 24 (8,7%) пациентов описана инфильтрация, однако в окончательном диагнозе только 6 (2,2%) пациентам выставлена пневмония. В основной группе 24 пациента направлены в стационар с диагнозом пневмонии, из них в 11 (7,4%) случаях по данным рентгенографии ОГК диагноз подтвержден, а 5 (3,4%) – выставлен в окончательном диагнозе.

Установлено, что в 1-ю госпитализацию инфильтрация на рентгенограмме ОГК описана в 5 (8,3%) случаях, во 2-ю госпитализацию – в 4 (6,7%), в 3-ю и последующие – в 2 (0,9%) случаях.

В выписной эпикриз диагноз «пневмония» у пациентов основной группы в 1-ю госпитализацию вынесен в 3 (5%) случаях, во 2-ю – 2 (3,3%). Таким образом, диагноз пневмонии при выписке у пациентов основной группы встречался после 1-й госпитализации в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Проанализированы данные лабораторных и инструментальных исследований с целью уточнения объективности критериев для назначения антибиотикотерапии.

Средний уровень лейкоцитов в контрольной группе составил $9,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, в основной – $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$ (в 1-ю госпитализацию – $10,8 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, во 2-ю – $10,3 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$, в 3-ю – $11,3 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$); $p > 0,05$. Палочкоядерный сдвиг в контрольной группе – $6,4 \pm 0,3\%$, в основной – $6,4 \pm 0,4\%$ (в 1-ю госпитализацию – $6,7 \pm 0,6\%$, во 2-ю – $6,3 \pm 0,6\%$, в 3-ю – $6,1 \pm 0,9\%$); $p > 0,05$.

При оценке уровня С-реактивного белка (СРБ) при поступлении выявлено, что 140 (62,8%) пациентов контрольной группы имели повышенный уровень, при этом у 98 (43,9%) пациентов СРБ оказался выше 20 мг/л. Среди повторно госпитализированных пациентов 53 (49,1%) имели высокий уровень СРБ при госпитализации ($p < 0,05$), при этом у 40 (37%) из них СРБ оказался выше 20 мг/л ($p < 0,05$), а у 8 (7,4%) – более 100 мг/л.

Анализ уровня СРБ в 1-ю госпитализацию пациентов основной группы выявил, что повышенный уровень СРБ имели 16 (36,4%) пациентов ($p < 0,05$), во 2-ю – 16 (34,8%) пациентов, в 3-ю – 8 (30%) пациентов ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие значимых различий по уровню СРБ в подгруппах, отмечается тенденция к снижению частоты повышенного уровня СРБ от 1-й госпитализации к 3-й в 1,2 раза, а уровня СРБ выше 100 мг/л – в 2,5 раза ($p < 0,05$).

У 32 (21,8%) повторно госпитализированных пациентов и у 37 (13,4%) однократно госпитализированных пациентов уровень СРБ за весь период госпитализации не определяли. При выписке из стационара уровень СРБ определяли у 108 (39,1%) пациентов контрольной группы; норма – 48 (44,4%) случаев, до 100 мг/л – 57 (52,8%),

более 100 мг/л – 3 (2,8%). Пятнадцати (5,4%) пациентам проводили анализ СРБ только при выписке из стационара, при этом у 1 из них СРБ оказался выше 100 мг/л, у 5 – до 100 мг/л. У 92 (33,3%) пациентов контрольной группы уровень СРБ определен при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 80 (87%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 12 (13%) случаях – повышение ($p < 0,001$).

В основной группе при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 46 (31,3%) случаях, при этом в 18 (39,1%) из них уровень СРБ оказался выше нормы. Только при выписке из стационара уровень СРБ определяли в 4 (2,7%) случаях, в 1 из которых уровень СРБ оказался выше нормы. У 40 (27,2%) пациентов основной группы уровень СРБ определяли при поступлении в стационар и при выписке. Из них в 29 (72,5%) случаях отмечалось снижение уровня СРБ, а в 11 (27,5%) случаях – повышение ($p = 0,001$).

При госпитализации в стационар пациенты контрольной группы имели в среднем уровень СРБ 17 [5,1; 44,2] мг/л, а в основной группе – 9,5 [4,1; 35,9] мг/л ($p = 0,01$). При этом в 1-ю госпитализацию средний уровень СРБ у пациентов основной группы составил 8,7 [3,7; 39] мг/л, во 2-ю – 7,3 [4; 31] мг/л, в 3-ю и последующие – 11,2 [4,4; 35] мг/л ($p > 0,05$).

В основной и контрольной группах у пациентов, получавших АБТ в стационаре, отмечалось значимое снижение уровня СРБ к выписке из стационара. У пациентов контрольной группы, не получавших антибиотикотерапию, но имевших высокий уровень СРБ, при выписке не выявлено значимого снижения данного показателя, а у 1/2 таких же пациентов основной группы отмечалось повышение уровня СРБ в динамике (табл. 1).

Повышенный уровень лейкоцитов в общем анализе мокроты выявлен у 130 (47,1%) пациентов контрольной группы. При этом результат общего анализа мокроты оказался только в 223 картах стационарных больных (17 пациентам не назначали, 36 не сдали). В основной группе результаты общего анализа мокроты имелись в 121 случае (10 пациентам не назначали, 16 не сдали), из которых в 42 (28,6%) обнаружен повышенный уровень лейкоцитов ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического анализа мокроты имелись только у 25 пациентов контрольной группы: *S. pneumoniae* у 10 (40%) пациентов, *Klebsiella pneumoniae* – у 6 (24%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 3 (12%), *H. influenzae* – у 2 (8%), а также по 1 случаю (по 4%) – *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus equinus*. Также высеяны микст-инфекции: по 1 случаю *P. aeruginosa* + *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* + *Escherichia coli*, *S. pneumoniae* + *H. influenzae*, *S. pneumoniae* + *E. coli*. При сопоставлении данных выявленной антибиотикорезистентности и проводимой в стационаре антибиотикотерапии установлено, что в 3 (12%) из 25 случаев лечение проводилось заведомо неэффективными АБП.

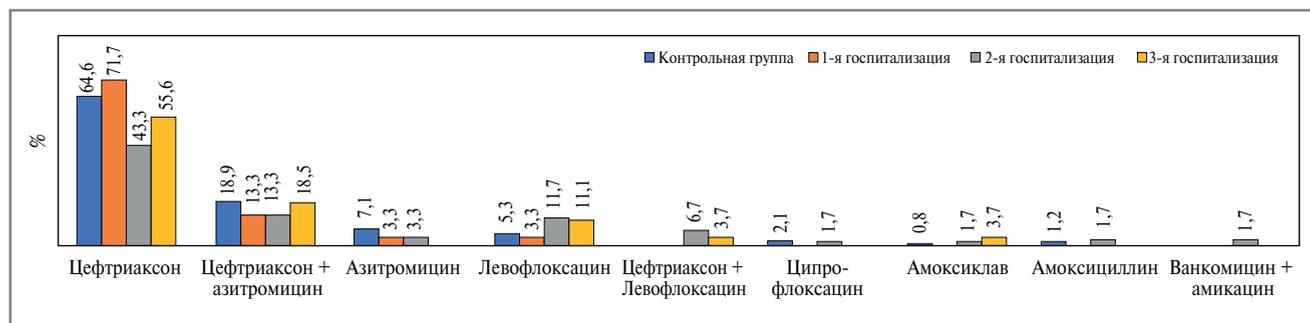


Рис. 1. Частота назначения антибиотиков пациентам с однократными и повторными госпитализациями.

Fig. 1. The frequency of antibiotic prescribing in patients with single and repeated hospitalizations.

В основной группе результаты бактериологического исследования мокроты получены в 13 случаях: *S. pneumoniae* у 5 (38,5%) пациентов, *K. pneumoniae* – у 3 (23%), *P. aeruginosa* – у 2 (15,4%), а также по 1 случаю (по 7,7%) *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*. Также выявлены микст-инфекции: по 1 случаю *S. pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii*, *S. pneumoniae* + *Klebsiella aerogenes*.

При анализе результатов бактериологического анализа мокроты пациентов основной группы по госпитализациям выявлено, что частота высева *S. pneumoniae* выросла от 1 ко 2-й госпитализации в 3 раза.

Рентгенография ОГК проведена 254 (92%) пациентам контрольной группы и 126 (85,7%) пациентам основной группы. В 24 (9,4%) случаях однократно госпитализированных пациентов и в 11 (8,7%) случаях повторных госпитализаций на рентгенограмме ОГК выявлена инфильтрация.

Рентгеновская компьютерная томография ОГК проведена 22 пациентам контрольной группы после получения результатов рентгенографии ОГК. Выявлены такие изменения, как: новообразование легкого – у 6 пациентов, пневмофиброз – у 2, буллезная эмфизема – у 3, ателектаз – у 2, интерстициальные изменения – у 4, артериовенозная мальформация, осумкованный выпот, образование щитовидной железы, тромбоз легочной артерии, релаксация купола диафрагмы. Четырем пациентам основной группы также проводили рентгеновскую компьютерную томографию ОГК. Выявлены ателектаз сегмента легкого, тракционные бронхоэктазы, образование переднего средостения, подтвержден абсцесс легкого.

По данным анамнеза 27 (9,8%) пациентов контрольной группы получали антибиотикотерапию на амбулаторном этапе: 10 пациентов – цефалоспорины, 10 – защищенные пенициллины, 4 – незащищенные пенициллины, 1 – левофлоксацин, 2 – азитромицин. Двадцать шесть из них продолжали антибиотикотерапию в стационаре. Только в 2 (1,4%) случаях пациенты основной группы получали антибиотики амбулаторно: цефтриаксон продолжительностью 7 дней и 10 дней. Тот же препарат пациенты продолжали получать в стационаре еще 6 и 7 дней соответственно.

В период госпитализации 243 (88%) пациентам контрольной группы назначена антибиотикотерапия: 157 (64,6%) пациентам – цефтриаксон, 17 (7,1%) – азитромицин, 13 (5,3%) – левофлоксацин, 5 (2,1%) – ципрофлоксацин, 3 (1,2%) – амоксициллин, 2 (0,8%) – амоксициллин/клавулановая кислота, 46 (18,9%) – комбинация цефтриаксона с азитромицином.

Пациентам основной группы антибиотикотерапия назначена в 131 (89,1%) случае: 94 (71,6%) пациентам – цефтриаксон, 12 (9,1%) – левофлоксацин, 4 (3,2%) – ази-

тромицин, 2 (1,6%) – амоксициллин/клавулановая кислота, 1 (0,8%) – амоксициллин, 1 (0,8%) – ципрофлоксацин. В 17 (12,9%) случаях пациентам назначали комбинированную АБТ: в 15 (11,5%) случаях – цефтриаксон с азитромицином, в 1 случае – цефтриаксон с кларитромицином, в 1 – ванкомицин с амикацином (рис. 1).

Пациентам основной группы в 1-ю госпитализацию АБТ назначена в 55 (91,7%) случаях, во 2-ю – в 51 (85%) случае, в 3-ю – 25 (92,6%).

Тридцати трем (12%) пациентам контрольной группы в стационаре антибиотикотерапию не назначали. Из них 1 пациент амбулаторно получал амоксициллин/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней амбулаторно. С целью оценки адекватности терапии проведен более подробный анализ данных пациентов, которым не назначали антибиотики в стационаре. В 21 случае из 33 по клинко-лабораторным данным показания к назначению антибиотиков отсутствовали. Однако следует отметить, что в 1/2 случаев пациентам не проводили анализ СРБ. В 2 случаях получен положительный результат посева мокроты. У 4 пациентов отмечались жалобы на увеличение гнойности мокроты, лейкоцитоз с нейтрофилезом в общем анализе крови и лейкоцитозом мокроты. В 6 случаях, кроме указанных критериев, выявлен повышенный уровень СРБ. Таким образом, 12 (36,3%) из пациентов, которые не получали антибиотикотерапию, могла быть назначена терапия АБП.

Повторно госпитализированным пациентам антибиотикотерапия в стационаре не назначалась в 16 (10,9%) случаях. В 13 случаях показаний к назначению антибиотиков не выявлено, однако в 5 из этих случаев результат анализа СРБ отсутствует. В 1 случае обнаружены положительный результат посева мокроты, лейкоцитоз и нейтрофилез в общем анализе крови и повышенный уровень СРБ, в 2 случаях отмечались лейкоцитоз с нейтрофилезом в общем анализе крови и уровень СРБ более 100 мг/л. Таким образом, как минимум в 3 (18,8%) случаях пациентам требовалось назначение антибиотикотерапии.

В 25 случаях пациентам контрольной группы производили замену антибиотика. У 3 из этих пациентов рентгенологически выявлена инфильтрация, в 1 случае – повышение температуры до 38,3°C, в остальных случаях замена антибиотика происходила без обоснований в стационарной карте пациента. В 6 случаях цефтриаксон меняли на азитромицин, в 12 – цефтриаксон на левофлоксацин, в 1 – цефтриаксон на доксициклин, в 2 – азитромицин на цефтриаксон, в 1 – цефтриаксон на амоксициллин, в 3 – цефтриаксон на ципрофлоксацин, в 1 – цефтриаксон на метронидазол.

Пациентам основной группы антибиотик за время госпитализации меняли 11 случаев: в 5 – цефтриаксон на

азитромицин, в 5 – цефтриаксон на левофлоксацин, в 1 – комбинацию цефтриаксона с азитромицином на левофлоксацин.

Отдельно проведен сравнительный анализ антибиотикотерапии у пациентов с повторными госпитализациями. В 15 (39,5%) из 38 случаев повторных (2 за год) госпитализаций пациенты получали один и тот же антибиотик при повторной госпитализации. Среди пациентов, госпитализированных трижды за год, в 8 (47,1%) из 17 случаев пациенты получали один и тот же антибиотик все три госпитализации, а в 3 случаях – один и тот же антибиотик в двух последующих госпитализациях из трех. Среди пациентов, госпитализированных 4 раза за год, у 3 (60%) из 5 во все госпитализации назначен один и тот же антибиотик.

Обсуждение

Согласно современным международным и федеральным клиническим рекомендациям обострение ХОБЛ – это острое ухудшение состояния пациента, характеризующееся усилением одышки и кашля, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима базисной терапии [5].

По данным проведенного нами исследования одинаковая доля пациентов основной и контрольной групп предъявляла жалобы на усиление одышки и появление продуктивного кашля. При этом пациенты основной группы отмечали наличие гнойной мокроты в 1,5 раза реже. Лихорадку на момент обострения пациенты основной группы также отмечали почти в 2 раза реже.

Как пневмония является триггером развития обострения ХОБЛ, так и сама ХОБЛ может считаться фактором риска развития внебольничной пневмонии, ее более тяжелого течения и необходимости госпитализации пациентов в ОРИТ [6]. Частота выявления инфильтративных изменений в легких у пациентов основной и контрольной групп почти не различалась, но в 1-ю госпитализацию у пациентов основной группы инфильтрация на рентгенограмме ОГК выявлена в 2,3 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы, что могло послужить фактором риска повторного тяжелого обострения ХОБЛ в дальнейшем.

Определение уровня СРБ при госпитализации рекомендуется проводить всем пациентам с обострением ХОБЛ для выявления показаний к назначению антибиотикотерапии [7]. При оценке уровня СРБ выявлено, что пациенты основной группы по сравнению с контрольной имели при госпитализации в стационар повышенный уровень СРБ реже как в 1-ю, так и в последующие госпитализации. Обращает на себя внимание, что от 1 к 3 и 4-й госпитализациям в основной группе снижалась доля пациентов с высоким уровнем СРБ и нейтрофилов периферической крови в 1,4 и 1,9 раза соответственно.

По данным многих исследований, основную роль в развитии обострений ХОБЛ и ее прогрессировании играют такие инфекционные агенты, как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* [1, 8, 9]. Частота высева бактериальных агентов из мокроты значимо не различалась в группах. Действительно, выявлено увеличение частоты высева *S. pneumoniae* в 3 раза от 1 ко 2-й госпитализации среди пациентов основной группы. Также отмечено и появление микст-инфекции *S. pneumoniae* с *A. baumannii* и с *K. aerogenes* в период 2-й госпитализации.

Согласно данным литературы до 1/3 обострений являются неинфекционными, а факторами риска их развития могут служить пол, история предыдущих обострений, тяжесть ХОБЛ и коморбидные состояния (чаще сердеч-

но-сосудистая патология) [10, 11]. Пациенты основной группы в 2 раза чаще имели крайне тяжелые obstructивные нарушения, в 1,5 раза чаще – тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, преобладание сердечно-сосудистой патологии и отсутствие сезонности обострений. Также отмечается увеличение числа лиц, требующих проведения длительной кислородотерапии от 1-й к последующим госпитализациям в основной группе. Несмотря на то что у пациентов контрольной группы в 1,5–2 раза чаще отмечались усиление гнойности мокроты, лихорадка, более высокие значения СРБ и лейкоцитов в общем анализе мокроты, АБТ в группах являлась почти идентичной. В основной группе частота назначения антибиотикотерапии в 1, 2-ю и последующие госпитализации также не отличалась, несмотря на выявленную нами динамику снижения СРБ, нейтрофила и инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК. Особенно обращает на себя внимание назначение пациентам до 4 раз в год одного и того же АБП, что на фоне снижения маркеров инфекции позволяет допускать неинфекционную природу обострения у данных пациентов.

Заключение

Таким образом, тяжесть obstructивных нарушений, длительность ХОБЛ, тяжесть дыхательной недостаточности и выраженность фонового коморбида могут оказывать более существенное влияние на необходимость повторных госпитализаций, чем бактериальная инфекция.

Всем госпитализированным пациентам необходимо проведение рентгенографии ОГК для исключения пневмонии либо выявления других причин усиления симптомов ХОБЛ. При повторных госпитализациях пациентов с обострением ХОБЛ следует уделять особое внимание оценке показаний к назначению антибиотикотерапии, а также оптимизации ее режимов в связи с меньшим значением бактериальной инфекции для рецидивов тяжелых обострений, ведущих к госпитализации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.Р. Зиннатуллина – сбор и анализ материала, статистическая обработка материала, написание статьи; Р.Ф. Хамитов – написание, научная и техническая редакция статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.R. Zinnatullina – collection and analysis of material, statistical processing of material, writing an article; R.F. Khamitov – writing, scientific and technical editing of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
ОГК – органы грудной клетки

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
СРБ – С-реактивный белок
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., и др. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):202-12 [Fedotov VD, Zhestkov AV, Lyamin AV, et al. Microbiota in the pathogenesis of COPD and its impact on the course of the disease. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2022;24(3):202-12 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2022.3.202-212
2. Alobaiddi NY, Stockley JA, Stockley RA, Sapey E. An overview of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Can tests of small airways' function guide diagnosis and management? *Ann Thorac Med*. 2020;15(2):54-63. DOI:10.4103/atm.ATM_323_19
3. Amina AN, Cornelisonb Sh, Woodsc JA, Hanania NA. Managing hospitalized patients with a COPD exacerbation: the role of hospitalists and the multidisciplinary team. *Postgraduate Med*. 2022;134(2):152-9. DOI:10.1080/00325481.2021.2018257
4. Бродская О.Н., Бобков Е.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких: причины и симптомы, тяжесть и лечение. *Астма и аллергия*. 2022;2:8-15 [Brodskaja ON, Bobkov EV. Obostrenie hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih: prichiny i simptomy, tiazhest i lechenie. *Astma i allergija*. 2022;2:8-15 (in Russian)]. DOI:10.24412/2308-3190-2022-12901
5. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf Ссылка активна на 22.08.2023 [Federal clinical guidelines "Chronic obstructive pulmonary disease". Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf. Accessed: 22.08.2023 (in Russian)].
6. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А., Гринькова Я.Н., и др. Внебольничная пневмония у пациентов с ХОБЛ: временная коморбидность или фактор риска летального исхода? *Актуальные проблемы медицины*. 2020;43(1):28-37 [Uryasev OM, Panfilov YuA, Grinkova YaN, et al. Community-acquired pneumonia in patients with COPD: temporary comorbidity or risk factor for death? *Aktualnye problemy mediciny*. 2020;43(1):28-37 (in Russian)].
7. Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *Русский медицинский журнал*. 2021;6:14-7 [Andreeva EA. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *Russkii medicinskii zhurnal*. 2021;6:14-7 (in Russian)].
8. Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Инфекционный фенотип хронической обструктивной болезни легких: особенности ведения пациентов. *Практическая пульмонология*. 2020;2:34-41 [Romanovskih AG, Sinopal'nikov AI, Belocerkovskaya YuG, Smirnov IP. Infectious phenotype of chronic obstructive pulmonary disease: the features of patient management. *Prakticheskaja pulmonologija*. 2020;2:34-41 (in Russian)].
9. Левина Т.М., Киреева Е.М., Романов М.Д. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ. *Научное обозрение*. 2017;6:40-44 [Levina TM, Kireeva EM, Romanov MD. Spectrum of microbial pathogens of community-acquired pneumonia with comorbid pathology with chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnoe obozrenie*. 2017;6:40-44 (in Russian)].
10. Dong H, Hao Yu, Li D, et al. Risk Factors for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Industrial Regions of China: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2249-56. DOI:10.2147/COPD.S270729
11. Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология*. 2021;31(4):446-55 [Zinnatullina AR, Hamitov RF. Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pulmonologija*. 2021;31(4):446-55 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2023

Влияние взаимодействия правого желудочка и системы легочной артерии на развитие неблагоприятных исходов при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

М.Р. Исламова^{✉1}, А.Ф. Сафарова^{1,2}, Ж.Д. Кобалава²

¹Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту и прогностическое значение разобщения правого желудочка и легочной артерии (ЛА) в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включен 171 пациент с ОДХСН. За нарушение правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС) принимали значение отношения показателя TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана) к систолическому давлению в ЛА < 0,36 мм/мм рт. ст. по данным двухмерной эхокардиографии.

Результаты. Частота развития разобщения ПЖАС в общей популяции пациентов с ОДХСН составила 67,2% ($n=129$). Пациенты с разобщением ПЖАС характеризовались более тяжелым клиническим статусом. Разобщение ПЖАС ассоциировали с мужским полом (отношение шансов – ОШ 2,6, 95% ДИ 1,35–5,04; $p=0,004$), инфарктом миокарда (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,04–4,09; $p=0,037$) и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 10,89, 95% ДИ 1,42–83,55; $p=0,005$). По данным эхокардиографии выявлены более выраженные нарушения структурно-функциональных параметров правых и левых отделов сердца, более высокий показатель систолического давления в ЛА. При ишемической болезни сердца шанс разобщения ПЖАС увеличивался в 2,85 раза (95% ДИ 0,99–8,23; $p=0,053$), при сахарном диабете – в 4,31 раза (95% ДИ 1,19–15,56; $p=0,026$). С увеличением диаметра нижней полой вены на единицу шанс патологии возрастал в 9,49 раза (95% ДИ 2,17–41,40; $p=0,003$), а при увеличении поперечного размера правого предсердия на единицу – в 2,83 раза (95% ДИ 1,28–6,26; $p=0,010$). У пациентов с разобщением ПЖАС наблюдали более высокие показатели плотности печени по данным непрямой фиброэластометрии печени, сниженные показатели активного и реактивного сопротивления по данным биоимпедансного векторного анализа, независимо от наличия дисфункции правого желудочка. Выявлено влияние разобщения ПЖАС на общую госпитализацию и по поводу ОДХСН.

Заключение. Высокая частота, клинические ассоциации и прогностическое значение разобщения ПЖАС свидетельствуют о целесообразности оценки ПЖАС у пациентов с ОДХСН.

Ключевые слова: правожелудочково-артериальное сопряжение, разобщение правого желудочка и легочной артерии, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Для цитирования: Исламова М.Р., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Влияние взаимодействия правого желудочка и системы легочной артерии на развитие неблагоприятных исходов при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2025;97(3):234–241. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203135

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

У пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) определение предикторов неблагоприятного течения способствует адекватной оценке состояния больного и его дальнейшего ведения, прогнозированию развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Определение маркеров неблагоприятного прогноза приобретает особое значение у пациентов

с резистентной ХСН, лечение которых не всегда приводит к положительной динамике. В связи с этим ведется поиск новых и в то же время простых в оценке показателей, имеющих прогностическое значение.

В мировой и отечественной литературе продемонстрирована роль дисфункции правого желудочка (ДПЖ) в развитии таких неблагоприятных событий, как смерть и госпитализации по поводу ОДХСН и других сердеч-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Исламова Мадина Рахметовна** – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики отделения ультразвуковых и функциональных методов исследования УКБ им. В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: imr09@mail.ru

Сафарова Айтен Фуад-кызы – д-р мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковых и функциональных методов исследования УКБ им. В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО РУДН, проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины МИ РУДН

Кобалава Жанна Давидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины МИ РУДН

✉ **Madina R. Islamova.** E-mail: imr09@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1951-0890

Ayten F. Safarova. ORCID: 0000-0003-2412-5986

Zhanna D. Kobalava. ORCID: 0000-0002-5873-1768

The influence of the interaction of right ventricle and pulmonary artery system on the development of adverse outcomes in acute decompensation of chronic heart failure

Madina R. Islamova^{✉1}, Ayten F. Safarova^{1,2}, Zhanna D. Kobalava²

¹University Medical Center named after Vladimir Vinogradov, branch of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the frequency and prognostic significance of right ventricular-pulmonary artery (RV-PA) uncoupling, in the development of cardiovascular complications in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF).

Materials and methods. The prospective single-center observational study included 171 patients with ADCHF. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)/PA systolic pressure <0.36 mm/mmHg by 2D echocardiography was used as the indicator of the right ventricular-pulmonary artery RV-PA uncoupling.

Results. The incidence of RV-PA uncoupling in the general population of patients with ADCHF was 67.2% ($n=129$). Patients with RV-PA uncoupling had a more severe clinical status. RV-PA uncoupling was associated with male sex (odds ratio, OR 2.6, 95% CI 1.35–5.04; $p=0.004$), myocardial infarction (OR 2.06, 95% CI 1.04–4.09; $p=0.037$), and a history of cerebrovascular accident (OR 10.89, 95% CI 1.42–83.55; $p=0.005$). Echocardiography showed more pronounced deviations in the structural and functional parameters of the right and left heart compartments and a higher PA systolic pressure. In ischemic heart disease, the risk of RV-PA uncoupling increased 2.85 times (95% CI 0.99–8.23; $p=0.053$), and in diabetes mellitus, it increased 4.31 times (95% CI 1.19–15.56; $p=0.026$). With an increase in the diameter of the inferior vena cava per unit, the risk of RV-PA uncoupling increased 4.49 times (95% CI 2.17–41.40; $p=0.003$), and with an increase in the transverse size of the right atrium, it increased 2.83 times (95% CI 1.28–6.26; $p=0.010$). In patients with RV-PA uncoupling, higher liver density was identified using transient elastography and reduced active and reactive resistance using bioimpedance vector analysis, regardless of right ventricular dysfunction. The effect of the RV-PA uncoupling on the overall hospitalization rate and related to ADCHF was shown.

Conclusion. The high frequency, clinical association, and prognostic significance of RV-PA uncoupling support RV-PA assessment in patients with ADCHF.

Keywords: right ventricular-pulmonary artery coupling, right ventricular-pulmonary artery decoupling, acute decompensation of chronic heart failure

For citation: Islamova MR, Safarova AF, Kobalava ZhD. The influence of the interaction of right ventricle and pulmonary artery system on the development of adverse outcomes in acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):234–241. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203135

но-сосудистых событий [1–5]. Широко доступным и относительно простым в использовании исследованием для оценки ПЖ является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако ограничения визуализации ввиду анатомического строения ПЖ затрудняют полную оценку всех структурных и функциональных показателей ПЖ [6].

Соответственно, возникает потребность в поиске простого и в то же время важного с патофизиологической точки зрения параметра функции ПЖ, имеющего клиническое и prognostическое значение у данной категории пациентов. Одним из таких параметров может являться косвенный показатель правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС), который оценивают при ЭхоКГ как TAPSE/СДЛА, где TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (ЛА). Как известно, ПЖ напрямую взаимодействует с ЛА с образованием единой кардиопульмональной системы. Разобщение данной системы приводит к развитию правожелудочковой СН [7–11]. Показатель ПЖАС представляет собой взаимосвязь между сократимостью ПЖ и постнагрузкой, где TAPSE – косвенный параметр сократимости ПЖ, а СДЛА – постнагрузка. Объективным показателем ПЖАС является соотношение между желудочковым эластансом (Ees), как мерой сократимости, и артериальным эластансом (Ea), как мерой постнагрузки, которые определяют инвазивно с помощью катетеризации правых отделов сердца (рис. 1) [12, 13]. Однако данный метод требует госпитализации, является дорогостоящим и сложным для динамической оценки.

Цель исследования – определение частоты и prognostического значения разобщения ПЖАС в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОДХСН.

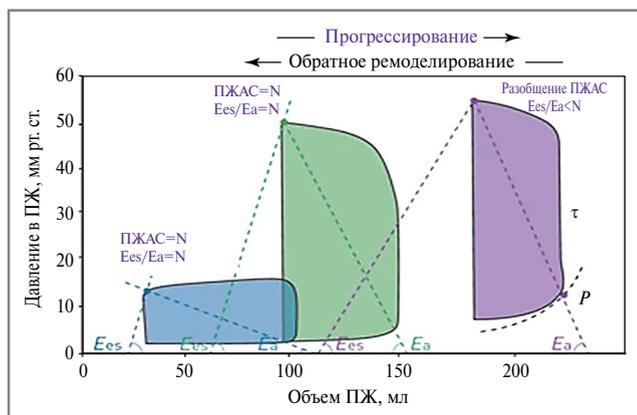


Рис. 1. Анализ петли давление – объем ПЖ, динамика изменения при разобщении ПЖАС (адапт. по [13]).

Fig. 1. Right ventricular (RV) pressure–volume analysis, dynamics of change in RV-PA uncoupling (adapted by [13]).

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включен 171 пациент с ОДХСН, которые госпитализированы в Центр сердечной недостаточности на базе УКБ им. В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО РУДН (табл. 1).

Критерии исключения: заболевания легких, тяжелые соматические заболевания, острый коронарный синдром, тяжелые клапанные пороки, иммобилизация пациентов.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписали информированное согласие, которое одобрено локальным этическим комитетом.

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов с ОДХСН (n=171)**Table 1. Clinical, demographic and laboratory characteristics of patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) (n=171)**

Показатель	Значение
Мужчины, абс. (%)	88 (51,5)
Возраст, лет	70 [62; 80]
Индекс массы тела, кг/м ²	36,9 [32; 39,7]
Курение, абс. (%)	35 (20,6)
<i>ФК ХСН по классификации NYHA, абс. (%)</i>	
II	14 (8,2)
III	88 (51,4)
IV	69 (40,4)
ЧСС, уд/мин	80 [70; 97]
Систолическое АД/диастолическое АД, мм рт. ст.	133±24/76±13
ШОКС, баллы	7 [6; 9]
ФВ ЛЖ, абс. (%)	
<40%	71 (41,5)
40–50%	37 (21,6)
>50%	63 (36,8)
<i>Сопутствующие заболевания, абс. (%)</i>	
Артериальная гипертензия	159 (93)
ИБС	99 (58,2)
ИМ	68 (39,8)
ОНМК в анамнезе	20 (11,7)
СД	63 (36,8)
ФП	108 (63,2)
Хроническая болезнь почек	111 (65,7)
<i>Лабораторные показатели</i>	
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [86,0; 126,4]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,2 [44,1; 67,8]
Мочевая кислота, мкмоль/л	456±164
Глюкоза, ммоль/л	6,4±2,2
АЛТ, ед/л	21,0 [14,9; 34,4]
АСТ, ед/л	25,5 [19,3; 36,0]
Общий билирубин, мкмоль/л	18,4 [11,7; 28,2]
NT-proBNP, пг/мл	1683 [830; 2944]
Общий холестерин, ммоль/л	3,85±1,12

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), ранговые и не соответствующие нормальному распределению – в виде медианы (*Me*) и квартилей [*Q1*; *Q3*]. ФК – функциональный класс, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, ЧСС – частота сердечных сокращений, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 2. ЭхоКГ-характеристика пациентов с ОДХСН
Table 2. Echocardiographic characteristics of patients with ADCHF

Показатель	Значение
<i>Двухмерная ЭхоКГ (ЛП, ЛЖ), n=171</i>	
КДО ЛЖ, мл	129,6±65,8
КСО ЛЖ, мл	70 [46; 116]
ФВ ЛЖ, %	44 [30; 55]
ИММЛЖ, г/м ²	128,3 [100,3; 151,5]
ИОЛП, мл/м ²	44,9 [36,3; 57]
GLS ЛЖ, %	-7,6 [-13,0; -4,4]
E/e'	9,5±4,9
<i>Трехмерная ЭхоКГ (ЛЖ), n=171</i>	
GLS ЛЖ, %	-8,8±5,7
<i>Двухмерная ЭхоКГ (ПЖ, ПП), n=171</i>	
TAPSE, мм	15,4±4,7
S', см/с	10,4±3,6
ФИП ПЖ	0,29±0,11
Деформация свободной стенки ПЖ, %	-14,3±6,8
GLS ПЖ, %	-11,5±5,7
ПЖ, базальный размер, см	4,20±0,81
ПЖ, срединный размер, см	3,09±0,78
ПП, поперечный размер, см	4,67±0,94
ПП, продольный размер, см	5,6 [5,2; 6,4]
Объем ПП, мл	83,8±40,4
СДЛА, мм рт. ст.	51,2±17,3
<i>Трехмерная ЭхоКГ (ПЖ), n=121</i>	
КДО ПЖ, мл	87 [62; 114]
КСО ПЖ, мл	51 [33; 72]
ФВ ПЖ, %	40,05±12,72
GLS ПЖ, %	-11,1±6,3

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ИММ – индекс массы миокарда, ИОЛП – индекс объема ЛП, GLS – глобальная продольная деформация, E/e' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального (транстрикуспидального) кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального (трикуспидального) кольца, S' – пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФИП ПЖ – фракционное изменение площади ПЖ, КДО ПЖ – конечный диастолический объем ПЖ, КСО ПЖ – конечный систолический объем ПЖ, GLS ПЖ – глобальная продольная деформация ПЖ.

Всем пациентам при поступлении выполняли двух-, трехмерную ЭхоКГ (VIVID E90, GE Healthcare). Дополнительно оценивали функциональные характеристики ПЖ в трехмерном режиме с последующей обработкой с помощью станции EchoPac (США) в автономном режиме (табл. 2).

ПЖАС рассчитывали как отношение TAPSE к СДЛА по данным двухмерной ЭхоКГ. За нарушение ПЖАС принимали значение TAPSE/СДЛА < 0,36 мм/мм рт. ст. (рис. 2) [14, 15].

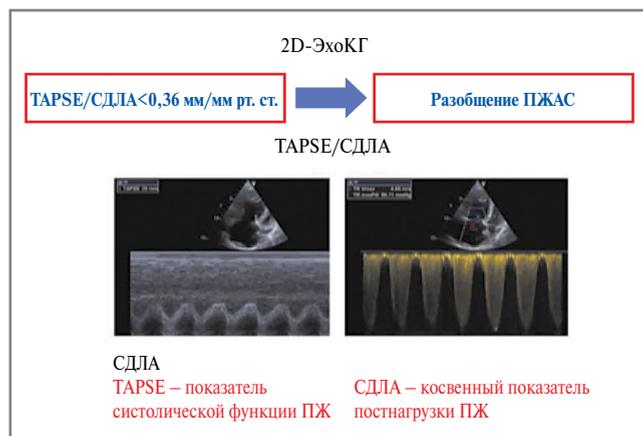


Рис. 2. Критерии разобщения ПЖАС.
Fig. 2. Criteria for RV-PA uncoupling.

Оценку статуса гидратации проводили с помощью биоимпедансного векторного анализа (БИВА) с использованием серийного биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» (Россия). Определяли активное сопротивление R, субстратом которого являются клеточная и внеклеточная жидкость, а также реактивное сопротивление Xс, субстрат которого – клеточные мембраны. Снижение сопротивления отражало повышение статуса гидратации.

С целью оценки плотности печени выполняли непрямую фиброэластометрию (НФЭМ) на аппарате FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Плотность печени выражали в килопаскалях (кПа).

Период наблюдения составил 1 год. За конечные точки принимали госпитализацию по поводу ОДХСН, общую госпитализацию, смерть от ОДХСН, смерть от всех причин, комбинированную конечную точку.

Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от наличия разобщения ПЖАС.

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия W Шапиро-Уилка, анализа эксцесса и асимметрии. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Ранговые, а также не соответствующие нормальному распределению переменные приведены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Различия между количественными переменными оценивали с помощью t-теста Стьюдента, U-теста Манна-Уитни, а в случае нескольких групп сравнения – с помощью многофакторного дисперсионного анализа Фишера и H-критерия Краскела-Уоллиса. Номинальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений. Различия номинальных переменных в таблицах сопряженности оценивали с помощью хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Построение прогностической модели выполняли с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда. Анализ выживаемости осуществлен с помощью построения кривых Каплана-Мейера и оценки различий с применением лог-рангового критерия. Влияние независимых предикторов на исход оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Критический уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

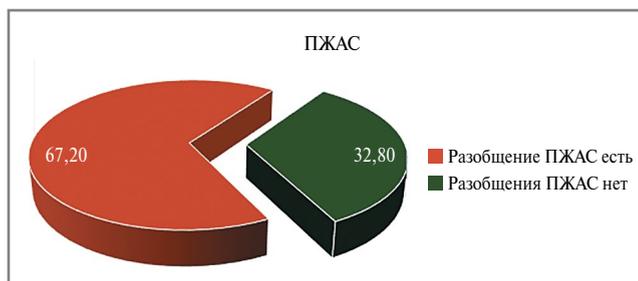


Рис. 3. Частота разобщения ПЖАС в общей популяции пациентов (n=171), %.

Fig. 3. The prevalence of RV-PA uncoupling in the general population of patients (n=171), %.

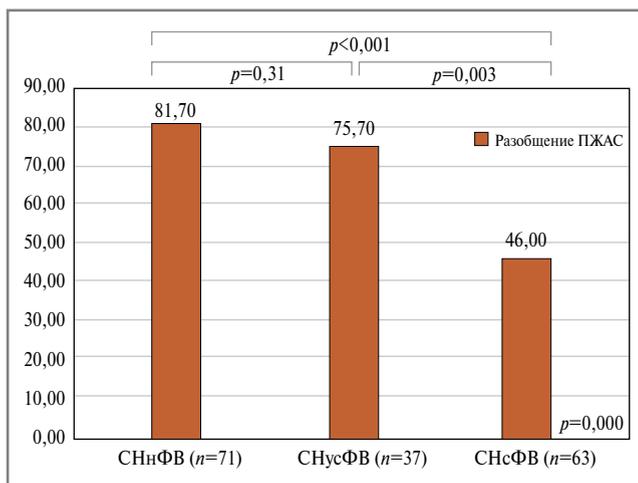


Рис. 4. Частота разобщения ПЖАС в зависимости от ФВ ЛЖ.

Примечание. СНнФВ – СН с низкой ФВ, СНусФВ – СН с умеренно сниженной ФВ, СНсФВ – СН с сохраненной ФВ.

Fig. 4. The prevalence of RV-PA uncoupling depending on LVEF.

Результаты

Частота разобщения ПЖАС в общей популяции пациентов с ОДХСН составила 67,2% (n=129); **рис. 3**. Более высокая распространенность разобщения ПЖАС отмечена у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса – ФВ (81,7%); **рис. 4**.

Сравнительная характеристика пациентов с ОДХСН в зависимости от ПЖАС представлена в **табл. 3**.

Пациенты с разобщением ПЖАС имели более тяжелый клинический статус (более высокий функциональный класс ХСН и высокие балльные оценки по шкале оценки клинического состояния), более низкие показатели систолического артериального давления – АД), более высокие уровни N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP), мочевого кислоты, чаще встречалась фибрилляция предсердий (ФП). Разобщение ПЖАС ассоциировали с мужским полом (отношение шансов – ОШ 2,6, 95% доверительный интервал – ДИ 1,35–5,04; $p=0,004$), инфарктом миокарда – ИМ (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,04–4,09; $p=0,037$) и ОНМК в анамнезе (ОШ 10,89, 95% ДИ 1,42–83,55; $p=0,005$).

По данным ЭхоКГ наблюдали более высокие показатели размеров ПЖ и правого предсердия (ПП), объемов ЛЖ и левого предсердия (ЛП), низкие показатели ФВ левого желудочка (ЛЖ) и систолической функции ПЖ. СДЛА было статистически значимо выше у пациентов с разобщением ПЖАС (**табл. 4**).

Таблица 3. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика в зависимости от ПЖАС

Table 3. Clinical, demographic and laboratory characteristics depending on RV-PA uncoupling

Показатель	Разобщение ПЖАС, n=115	Нет разобщения ПЖАС, n=56	p
Мужчины, абс. (%)	68 (59,1)	20 (35,7)	0,004
Возраст, лет	68 [62; 79]	75 [63; 82]	0,115
	ФК ХСН по NYHA, абс. (%)		
II	6 (5,2)	7 (12,5)	0,031
III	52 (45,2)	36 (64,3)	0,019
IV	57 (49,6)	13 (23,2)	0,002
ЧСС, уд/мин	85 [74; 100]	75 [64; 83]	0,001
Систолическое АД/диастолическое АД, мм рт. ст.	129±33/77±13	141±26/75±12	0,002/0,373
ШОКС, баллы	8 [6; 9]	6 [5; 8]	0,001
	Сопутствующие заболевания, абс. (%)		
Артериальная гипертензия	107 (93,0)	52 (92,9)	0,964
ИМ	52 (45,2)	16 (28,6)	0,037
ОНМК	19 (16,5)	1 (1,8)	0,005
СД	48 (41,7)	15 (26,8)	0,057
ФП	91 (70,5)	17 (40,5)	<0,001
	Лабораторные показатели		
Креатинин, мкмоль/л	107 [89; 134]	97 [82,5; 114]	0,032
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52,96 [43,55; 66,38]	55,33 [44,28; 68,21]	0,423
Мочевая кислота, мкмоль/л	485,49±173,40	391,91±122,43	0,003
Общий билирубин, мкмоль/л	20,27 [13,23; 27,82]	15,07 [8,80; 32,50]	0,043
NT-proBNP, пг/мл	1841 [1081; 3330]	1167 [286; 2102]	0,001

Предикторами разобщения ПЖАС являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) в анамнезе, увеличение диаметра нижней полой вены (НПВ), поперечного размера ПП. При ИБС шанс разобщения ПЖАС увеличивался в 2,85 раза (95% ДИ 0,99–8,23; $p=0,053$), при СД – в 4,31 раза (95% ДИ 1,19–15,56; $p=0,026$). С увеличением диаметра НПВ на единицу шанс патологии возрастал в 9,49 раза (95% ДИ 2,17–41,40; $p=0,003$), а при увеличении поперечного размера ПП на единицу – в 2,83 раза (95% ДИ 1,28–6,26; $p=0,010$); **табл. 5**.

У пациентов с разобщением ПЖАС наблюдали более выраженные застойные явления по данным инструментального обследования (более высокие показатели плотно-

Таблица 4. ЭхоКГ-характеристика пациентов с ОДХСН в зависимости от ПЖАС

Table 4. Echocardiographic characteristics of patients with ADCHF depending on RV-PA uncoupling

Показатель	Разобщение ПЖАС, n=115	Нет разобщения ПЖАС, n=56	p
	Двухмерная ЭхоКГ (ЛП, ЛЖ), n=171		
КДО ЛЖ, мл	140,16±70,27	107,80±49,24	0,001
КСО ЛЖ, мл	82 [51,5; 130]	48 [36; 81]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	40 [29; 50]	53 [40; 57]	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	46,9 [38,7; 62,8]	42,1 [31,1; 53,8]	0,048
	Трехмерная ЭхоКГ (ЛЖ), n=171		
GLS, %	-7,94±5,40	-10,31±5,91	0,044
	Двухмерная ЭхоКГ (ПЖ, ПП), n=171		
ТАPSE, мм	13,4±3,3	19,6±4,3	<0,001
S ₂ , см/с	9,12±2,82	12,97±3,72	<0,001
ФИП ПЖ	0,26±0,09	0,36±0,13	<0,001
Деформация свободной стенки ПЖ, %	-12,43±5,94	-18,02±6,84	<0,001
GLS, %	-10,04±4,61	-14,54±6,64	<0,001
ПЖ, базальный размер, см	4,41±0,75	3,76±0,76	<0,001
ПЖ, срединный размер, см	3,27±0,76	2,72±0,68	<0,001
ПП, поперечный размер, см	4,96±0,88	4,09±0,79	<0,001
ПП, продольный размер, см	6,0 [5,5; 6,6]	5,2 [4,7; 5,5]	<0,001
Объем ПП, мл	96,22±37,67	56,63±32,44	<0,001
Давление в ПП, мм рт. ст.	20 [20; 20]	10 [5; 20]	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	58,70±13,99	35,93±12,95	<0,001
Диаметр НПВ, см	2,47±0,42	1,94±0,46	<0,001
	Трехмерная ЭхоКГ (ПЖ), n=121		
КДО ПЖ, мл	94 [70; 119]	64 [56; 102]	0,010
КСО ПЖ, мл	58 [45; 79]	36 [25; 60]	<0,001
ФВ ПЖ, %	35,84±10,26	48,17±13,15	<0,001
GLS ПЖ, %	-9,88±5,97	-13,51±6,24	0,003

сти печени по данным НФЭМ, сниженные показатели активного и реактивного сопротивления по данным БИВА) независимо от наличия ДПЖ (**табл. 6**).

При оценке прогностического значения разобщения ПЖАС выявлено его влияние на общую госпитализацию и госпитализацию по поводу ОДХСН (**рис. 5**). Статистически значимого влияния на достижение других конечных точек не выявлено.

Таблица 5. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Table 5. Results of multivariate logistic regression analysis

Предиктор	B	SE	p	ОШ	95% ДИ
Константа	-9,986	1,989	<0,001		
ИБС	1,047	0,541	0,053	2,85	0,99–8,23
СД	1,460	0,655	0,026	4,31	1,19–15,56
Диаметр НПВ	2,250	0,752	0,003	9,49	2,17–41,40
ПП, поперечный размер	1,042	0,404	0,010	2,83	1,28–6,26

Примечание. Включенные переменные: возраст, пол, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, анемия, ФП, СД, хроническая болезнь почек, курение, дислипидемия, индекс массы тела, ФК по Нью-Йоркской ассоциации сердца, конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, объем ЛП, диаметр НПВ, все показатели систолической функции и размеры ПЖ, все размеры ПП.

При разобщении ПЖАС риск госпитализаций по поводу ОДХСН увеличивался на 25% (относительный риск – ОР 1,251, 95% ДИ 1,020–1,539; $p=0,042$), а риск госпитализаций по поводу всех причин – на 24% (ОР 1,240, 95% ДИ 1,001–1,537; $p=0,049$). Пациенты с разобщением ПЖАС госпитализированы по поводу ОДХСН (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,02–4,02; $p=0,042$) и по поводу всех причин (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,00–3,86; $p=0,049$) в 2 раза чаще.

Обсуждение

В нашем исследовании изучали клиническое и прогностическое значение ПЖАС у пациентов с ОДХСН.

Выявлена высокая (67,3%) распространенность разобщения ПЖАС вне зависимости от ФВ ЛЖ. Эти пациенты характеризовались более тяжелым клиническим течением и высоким уровнем NT-proBNP, мочевой кислоты и креатинина.

По данным ЭхоКГ у пациентов с разобщением ПЖАС определяли более выраженные структурные изменения сердца, что согласуется с результатами, описанными в других исследованиях. По данным исследования С. Falletta и соавт. (2019 г.) пациенты с отношением TAPSE/СДЛА<0,36 мм/мм рт. ст. имели более высокий уровень

Таблица 6. Данные инструментальной диагностики у пациентов с ОДХСН в зависимости от функции ПЖ и разобщения ПЖАС

Table 6. Instrumental diagnostic data in patients with ADCHF depending on the function of RV and RV-PA uncoupling

Показатель	Нет разобщения ПЖАС		Есть разобщение ПЖАС		P
	нет ДПЖ (1), n=28	есть ДПЖ (2), n=28	нет ДПЖ (3), n=14	есть ДПЖ (4), n=101	
Плотность печени (НФЭМ), кПА	6,45 [4,65; 9,30]	8,50 [5,75; 17,55]	16,50 [7,30; 20,80]	14,00 [4,90; 23,70]	0,019 ¹⁻³ <0,001 ¹⁻⁴ 0,008 ²⁻⁴
Активное сопротивление 50 кГц (БИВА), Ом/м	464,33±68,90	450,57±105,43	407,40±91,41	394,76±79,64	0,001ПЖАС
Реактивное сопротивление 50 кГц (БИВА), Ом/м	38,39±13,65	42,83±15,55	27,11±12,90	31,39±11,00	0,005ПЖАС

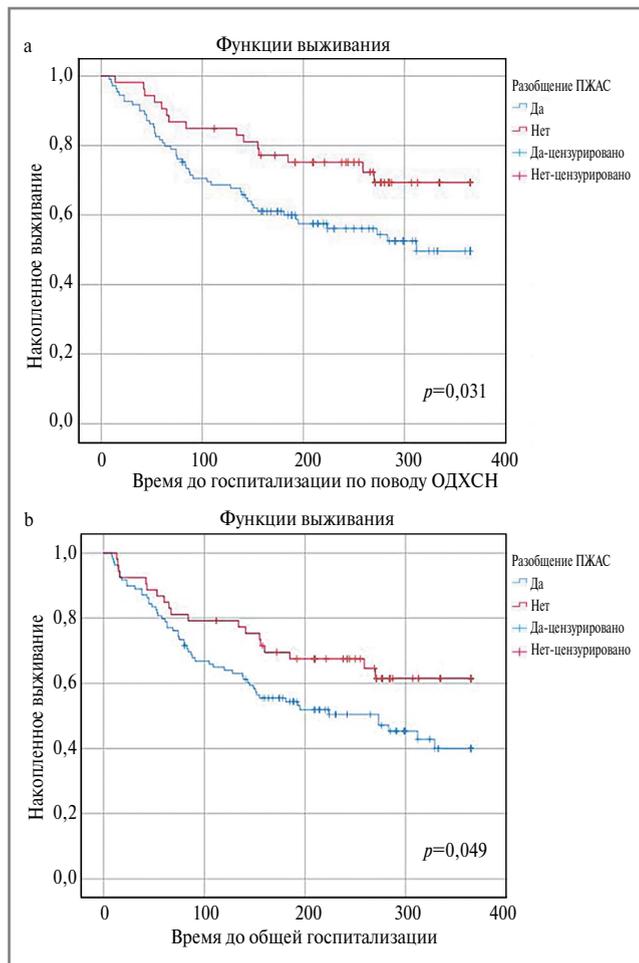


Рис. 5. Анализ неблагоприятных исходов. Кривые Каплана–Мейера: а – повторная госпитализация по поводу ОДХСН; б – повторная госпитализация по поводу всех причин.

Fig. 5. Analysis of adverse outcomes. Kaplan–Meier curves: а – rehospitalization for ADHF; б – all-cause rehospitalization.

маркеров тяжелой СН, более низкую ФВ ЛЖ, более низкое АД [16]. В исследовании Y. Vok и соавт. (2023 г.) у пациентов с отношением TAPSE/PASP<0,33 мм/мм рт. ст. отмечали более выраженное увеличение размеров ЛЖ, ЛП, уровня СДЛА, частоты сердечных сокращений, более низкую ФВ ЛЖ, низкий уровень систолического АД, чаще встречали ФП [17].

По полученным нами данным ПЖАС стал предиктором развития повторной госпитализации по поводу ОДХСН и всех причин в течение 1 года, что согласуется с результатами зарубежных исследований. Однако ПЖАС не оказало влияния на смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин, а также на комбинированную конечную точку. В исследовании С. Falletta и соавт. при отношении TAPSE/СДЛА $\geq 0,36$ мм/мм рт. ст. вероятность смертности уменьшалась в 3 раза по сравнению с TAPSE/СДЛА $< 0,36$ мм/мм рт. ст. (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,29–0,43; $p < 0,001$). В проспективном observational исследовании М. Guazzi (2013 г.), включавшем 293 пациентов с СН, TAPSE/СДЛА $< 0,36$ мм/мм рт. ст. независимо ассоциирован с более низкой выживаемостью (56,5% vs $\geq 90\%$; $p < 0,0001$) при медиане наблюдения 20 мес [18].

В проспективном когортном исследовании у 1127 пациентов с СН с сохраненной ФВ и с ОДХСН при медиане наблюдения 2 года после выписки 352 (46,3%) человека умерли. Самый высокий риск смертности выявлен у пациентов с TAPSE/СДЛА $< 0,28$ мм/мм рт. ст. (ОР 2,57, 95% ДИ 1,73–3,84; $p < 0,001$). Всего зарегистрировано 1214 повторных госпитализаций от всех причин у 482 (63,4%) пациентов. Повторно госпитализированы ≥ 3 или ≥ 5 раз за период наблюдения 176 (36,5%) и 63 (13,1%) пациента соответственно. По данным многофакторного анализа у пациентов с TAPSE/PASP $< 0,28$ мм/мм рт. ст. наблюдали значительное увеличение риска повторных госпитализаций по поводу всех причин [19]. В другом исследовании, включавшем 378 амбулаторных пациентов с СН с сохраненной ФВ, продемонстрировано увеличение риска первой повторной госпитализации по поводу ДХСН при TAPSE/СДЛА $< 0,35$ мм/мм рт. ст. в 2 раза [20].

В исследовании продолжительностью 15 лет, включавшем 1557 пациентов, отношение TAPSE/СДЛА $< 0,36$ мм/мм рт. ст. определено исходно и в течение 1 года наблюдения, ассоциировано со смертностью и госпитализациями по поводу СН вне зависимости от ФВ ЛЖ [21].

По данным исследования Y. Vok и соавт. (2023 г.), включавшего 1147 человек, медиана наблюдения которого составила 29 мес, отношение TAPSE/PASP $< 0,33$ мм/мм рт. ст. ассоциировано с увеличением смертности от всех причин (ОР 1,306; $p = 0,025$) [17].

В нашем исследовании пациентам дополнительно оценивали статус гидратации при помощи БИВА, а плотность печени – с помощью НФЭМ. У пациентов с разобщением ПЖАС определены более высокая плотность печени по данным НФЭМ и низкие показатели активного и реактивного сопротивления по данным БИВА независимо от наличия ДПЖ, что свидетельствовало о более выраженных застойных явлениях. Повышение плотности печени можно объяснить повышением давления наполнения правых отделов сердца [22].

Ограничения исследования

Оценка ПЖ при ЭхоКГ ограничена у пациентов с ожирением, узкими межреберными промежутками, сложностью проведения исследования в положении лежа, с поддержкой дыхания.

Заключение

Функции сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях зависят от комплексного взаимодействия

сердца и сосудистой системы. Выявленные частота, ассоциации и прогностическое значение ПЖАС при ОДХСН свидетельствуют о целесообразности их оценки. Отношение TAPSE/СДЛА в качестве косвенного показателя взаимодействия ПЖ и ЛА может служить важным инструментом для стратификации риска у пациентов, оптимизации их ведения вне зависимости от фенотипа СН и предоставления важной прогностической информации.

Для подтверждения полученных нами результатов и влияния ПЖАС на развитие таких неблагоприятных исходов, как госпитализация и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо провести крупное проспективное многоцентровое исследование с большой выборкой пациентов и более длительным периодом наблюдения. Кроме того, целесообразной представляется оценка данного показателя, его ассоциации с клиническим статусом пациентов, показателями других инструментальных исследований, проводимой терапией в динамике (при поступлении, выписке и амбулаторно) с целью внедрения данного показателя в клиническую практику врачей-терапевтов и кардиологов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН (протокол №16). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol №16). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 БИВА – биоимпедансный векторный анализ
 ДИ – доверительный интервал
 ДПЖ – дисфункция правого желудочка
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ЛА – легочная артерия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 НПВ – нижняя полая вена
 НФЭМ – непрямая фиброэластометрия
 ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

ОР – относительный риск
 ОШ – отношение шансов
 ПЖАС – правожелудочково-артериальное сопряжение
 ПП – правое предсердие
 СД – сахарный диабет
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ЭхоКГ – эхокардиография
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида
 TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):873-7. DOI:10.1002/ejhf.664
- Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1472-47. DOI:10.1002/ejhf.630
- Nochioka K, Querejeta Roca G, Claggett B, et al. Right Ventricular Function, Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling, and Heart Failure Risk in 4 US Communities: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):939-48. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2454
- Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):408-14. DOI:10.1093/eurjhf/hfs208
- Исламова М.Р., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Ефимова В.П. Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2023;63(3):13-20 [Islamova MR, Safarova AF, Kobalava ZD, Efimova VP. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Decompensated Chronic Heart Failure. *Kardiologiya.* 2023;63(3):13-20 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2023.3.n2071
- Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, et al. Assessment of Right Ventricular Function – a State of the Art. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(3):194-207. DOI:10.1007/s11897-023-00600-6
- Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2013;128(18):2016-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001873
- Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):476-87. DOI:10.1183/09059180.00007414
- van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):2511-9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.068
- Borgdorff MA, Bartelds B, Dickinson MG, et al. Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(3):H354-64. DOI:10.1152/ajpheart.00180.2013
- Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии. *Кардиология.* 2018;58(5):82-90 [Islamova MR, Lazarev PV, Safarova AF, Kobalava ZD. The Value of Right Ventricular Dysfunction and Right Ventricular – Pulmonary Artery Coupling in Chronic Heart Failure: The Role of Echocardiography. *Kardiologiya.* 2018;58(5):82-90 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2018.5.10124
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576
- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. DOI:10.1183/13993003.01900-2018
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. DOI:10.1002/ejhf.1029
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 786-8. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.010
- Falletta C, Clemenza F, Klersy C, et al. Additive Value of Biomarkers and Echocardiography to Stratify the Risk of Death in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:1824816. DOI:10.1155/2019/1824816
- Bok Y, Kim JY, Park JH. Prognostic Role of Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling Assessed by TAPSE/PASP Ratio in Patients With Acute Heart Failure. *J Cardiovasc Imaging.* 2023;31(4):200-0. DOI:10.4250/jcvi.2023.0055
- Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(9):H1373-81. DOI:10.1152/ajpheart.00157.2013
- Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664-61. DOI:10.1002/ejhf.873
- Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt. B):1211-21. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.024
- Santiago-Vacas E, Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure: prognosis and 15-year prospective longitudinal trajectories in survivors. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1214-25. DOI:10.1002/ejhf.1862
- Ávila DX, Matos PA, Quintino G, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Liver Elastography in Heart Failure. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020;33(3):227-32. DOI:10.36660/ijcs.20190005

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде

А.В. Шогенова[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность комплексного применения термического гелиокса (t-He/O₂), оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H₂) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в постковидном периоде.

Материалы и методы. В рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное исследование включены пациенты (n=100, 52 мужчины и 48 женщин) с обострением ХОБЛ категории C и D (GOLD 2021–2023) с гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, которые до госпитализации перенесли пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. Пациенты, сходные по демографическим, клиническим, функциональным показателям, получавшие на фоне стандартной медикаментозной терапии неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и кислород (O₂), распределены на 5 групп: 1-я (основная) группа (n=22: 12 мужчин, 10 женщин) получала последовательно t-He/O₂, NO и H₂; 2-я группа (n=20: 10 мужчин, 10 женщин) получала t-He/O₂ и NO; 3-я группа (n=20: 11 мужчин, 9 женщин) получала t-He/O₂ и H₂; 4-я группа (n=18: 10 мужчин, 8 женщин) получала NO и H₂; 5-я группа (контрольная, n=20: 9 мужчин, 11 женщин). Оценивалась динамика клинического состояния пациентов, газообмена в легких, кислотно-щелочного равновесия, фракции сброса слева направо, а также показатели гемодинамики, толерантность к физической нагрузке.

Результаты. Обнаружено положительное влияние комплексного применения медицинских газов на клиническое состояние пациентов, показатели газообмена в легких, метаболизм, показатели гемодинамики и толерантность к нагрузке в сравнении с этими показателями у пациентов, получавших медицинские газы по отдельности, и с контрольной группой.

Заключение. Комбинация t-He/O₂, NO и H₂ на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в постковидном периоде, является безопасной и более эффективной в сравнении с группами, получавшими каждый медицинский газ отдельно. Комплексная терапия позволяет улучшить клиническое состояние больных, снизить признаки гипоксемии и гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболические нарушения и повысить толерантность к физической нагрузке за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки O₂ к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, постковидный синдром, дыхательная недостаточность, термический гелиокс, оксид азота, молекулярный водород

Для цитирования: Шогенова А.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2025;97(3):242–249. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203131

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вызвала целый ряд затруднений при лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период обострения. Возникновение тяжелых осложнений и прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН) у пациентов этой группы обуславливает важность поиска и разработки новых методов лечения, которые расширят диапазон возможностей терапии и профилактики. Изучение и более широкое применение медицинских газов (термического гелиокса – t-He/O₂, оксида азота – NO, молекулярного водорода – H₂) в клинической практике в последние десятилетия обеспечили терапевтическую платформу для их применения у пациентов ХОБЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности комплексного применения t-He/O₂, NO и H₂ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипок-

сической, гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией – ЛАГ (III группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения) в постковидном периоде.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Обследованы 138 пациентов с обострением ХОБЛ категории C и D по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (2021–2023), которые ранее, до госпитализации, перенесли COVID-19, осложненный пневмонией разной степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2. В ходе скринингового обследования (частота дыхательных движений – ЧДД, SpO₂, частота сердечных сокращений – ЧСС, артериальное давление, компьютерная томография – КТ легких, систолическое давление легочной артерии – СДЛА,

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Шогенова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: Luda_Shog@list.ru

[✉]Ludmila V. Shogenova. E-mail: Luda_Shog@list.ru; ORCID: 0000-0001-9285-9303

Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period

Ludmila V. Shogenova 

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of the combined use of thermal heliox (t-He/O₂), nitric oxide (NO) and molecular hydrogen (H₂) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure (RF) and secondary pulmonary arterial hypertension (PAH) in the post-COVID period.

Materials and methods. The randomized, comparative, controlled, parallel study included patients ($n=100$, 52 men and 48 women) with exacerbation of COPD levels of evidence C and D (GOLD 2021–2023) with hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary PAH, who had pneumonia caused by SARS-CoV-2 before hospitalization. Patients with similar demographic, clinical, and functional parameters, who received non-invasive ventilation (NIV) and oxygen (O₂) along with standard drug therapy, were divided into 5 groups: Group 1 (main): ($n=22$: 12 men, 10 women, who received t-He/O₂, NO, and H₂ sequentially); Group 2 ($n=20$: 10 men, 10 women, who received t-He/O₂ and NO); Group 3 ($n=20$: 11 men, 9 women, who received t-He/O₂ and H₂); Group 4 ($n=18$: 10 men, 8 women, who received NO and H₂); Group 5 (control) ($n=20$: 9 men, 11 women). The dynamics of the clinical condition of patients, gas exchange in the lungs, acid-base balance, left-to-right discharge fraction, hemodynamic parameters, and exercise tolerance were assessed.

Results. A positive effect of the complex use of medical gases on the clinical condition of patients, gas exchange parameters in the lungs, metabolism, hemodynamic parameters and exercise tolerance was found in comparison with these parameters in patients who received medical gases separately and with the control group.

Conclusion. The combination of t-He/O₂, NO and H₂ with simultaneous pathogenetic therapy and NIV in patients with exacerbation of COPD complicated by hypoxemic, hypercapnic RF and secondary PAH in the post-COVID period is safe and more effective compared to groups receiving each medical gas separately. Complex therapy improves the clinical condition of patients, reduces signs of hypoxemia and hypercapnia, vascular endothelial dysfunction, metabolic disorders and increases tolerance to physical activity by normalizing gas exchange in the lungs, increasing oxygen delivery to tissues, reducing the shunt fraction, and restoring metabolism.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, post-COVID syndrome, respiratory failure, thermal heliox, nitric oxide, molecular hydrogen

For citation: Shogenova LV. Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):242–249.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203131

pH артериальной крови, парциальное напряжение кислорода артериальной крови – PaO₂, парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови – PaCO₂) отобраны 100 пациентов (52 мужчины, 48 женщин), соответствующих критериям включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ категории С и D по критериям GOLD (2021–2023);
- pH 7,25–7,35;
- гипоксемическая (PaO₂ < 60 мм рт. ст.)/гиперкапническая (PaCO₂ > 45 мм рт. ст.) ДН при FiO₂ 21%;
- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- СДЛИА > 25 мм рт. ст.;
- документальное подтверждение перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, более чем за 3 мес до госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго < 10 баллов);
- СДЛИА ≤ 25 мм рт. ст.;
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., ЧСС < 50 или > 160 уд/мин);
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на момент включения в исследование.

Все пациенты получали: стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям GOLD 2021–2023); респираторную поддержку (неинвазивная вентиляция легких – НИВЛ в режиме ViPAP ST 22–24/6–8 см

H₂O); кислородотерапию через носовую канюлю; стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости – физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию (препараты, содержащие магний, витамины групп В и L-карнитин). Все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы на 5 групп:

- 1-я (основная) группа ($n=22$: 12 мужчин, средний возраст – 74,2±1,3 года; 10 женщин, средний возраст – 72,1±1,1 года), последовательно получавшая ингаляционную терапию медицинскими газами – t-He/O₂, NO и H₂;
- 2-я группа ($n=20$: 10 мужчин, средний возраст – 72,5±1,2 года; 10 женщин, средний возраст – 71,4±1,8 года), последовательно получавшая t-He/O₂ и NO;
- 3-я группа ($n=20$: 11 мужчин, средний возраст – 77,1±1,8 года; 9 женщин, средний возраст – 73,1±1,1 года), получавшая t-He/O₂ и H₂;
- 4-я группа ($n=18$: 10 мужчин, средний возраст – 72,9±1,3 года; 8 женщин, средний возраст – 73,8±1,2 года), получавшая NO и H₂;
- 5-я группа (контрольная) ($n=20$: 9 мужчин, средний возраст – 78,1±1,2 года; 11 женщин, средний возраст – 77,1±1,4 года), получавшая только стандартную медикаментозную терапию, НИВЛ и кислородотерапию.

Пациенты имели сходные демографические (возраст, пол, масса тела, рост), клинические и функциональные показатели (табл. 1).

На рис. 1 представлены данные о степени поражения легких в острый период COVID-19 (согласно анализу архивных данных КТ легких, предоставленных пациентами).

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемых группах: исходные значения антропометрических показателей и индекса курения ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)**Table 1.** Characteristics of patients in the study groups: baseline anthropometric values and smoking index ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)

Показатели	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=18)	5-я группа (n=20)	p
	Ингаляционная терапия медицинскими газами					
Проводимая терапия	t-He/O ₂ , NO, H ₂	t-He/O ₂ , NO	t-He/O ₂ , H ₂	NO, H ₂		
	Стандартная медикаментозная терапия (GOLD 2021–2023) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч/сут + ДКТ>15 ч/сут					
Возраст, лет	70 [67; 74]	68 [59; 73]	70 [64; 74]	70 [66; 73]	74 [70; 77]	<0,05
Пол, мужчины/женщины	17/5	14/6	12/8	11/7	13/7	<0,05
Рост, см	165,3 [158,5; 170,2]	169,7 [165,4; 174,7]	170,2 [168,1; 174,5]	168,5 [166,7; 173,1]	167,54 [165,7; 172,2]	<0,05
Масса тела, кг	68,72 [63,4; 75,2]	71,4 [67,9; 74,8]	69,8 [64,5; 75,8]	71,5 [65,1; 79,2]	70,1 [63,8; 79,3]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26 [21; 27]	26 [21; 27]	25 [19; 28]	26 [20; 27]	25 [21; 27]	>0,05
Индекс курения, пачек-лет	42,4 [37,5; 8,7]	45,2 [37,9; 48,4]	35,7 [31,7; 43,8]	34,3 [30,2; 39,5]	38,6 [34,2; 44,5]	<0,05

**Рис. 1.** Степень поражения легких по данным КТ в острый период COVID-19 (%).**Fig. 1.** The severity of lung damage according to CT in the acuity of COVID-19 (%).

Исходно у всех пациентов имелись признаки тяжелой гипоксемической и гиперкапнической ДН с резко выраженными обструктивными нарушениями и вторичной ЛАГ. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 2**.

Терапию t-He/O₂ проводили в течение 20 мин в день при температуре смеси 55–60°C. Концентрацию O₂ и гелия в смеси подбирали индивидуально для поддержания SpO₂ в диапазоне 97–98% на аппарате «PANIN-ГЕЛИОКС-ЭКСТРИМ» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Терапию NO проводили 90 мин в день в дозе 80 ppm через носовую канюлю, соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (Акционерное общество «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» – Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия).

Терапию H₂ проводили 90 мин в день через носовую канюлю, соединенную с аппаратом SUISONIA (Япония).

Респираторную поддержку проводили в режиме BiPAP ST с параметрами в пределах 20–24/4–6 см H₂O на аппарате PRISMA 25ST (Löwenstein Medical, Германия).

Длительную кислородотерапию (ДКТ) проводили через лицевую маску с гипероксической газовой смесью с FiO₂>24%, со скоростью 1–6 л/мин в течение 15–24 ч в день для поддержания SaO₂≥90% (GOLD 2021–2023).

Для оценки эффективности терапии ежедневно до начала ингаляции и после окончания исследуемой терапии изучали клиническое состояние пациентов (ЧДД, ЧСС, показатели пульсоксиметрии). В 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни после

ингаляционной терапии проводили отбор проб артериальной крови, в 1, 7 и 14-й дни – спирометрию, эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование функционального состояния сосудов, тест с 6-минутной ходьбой. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на **рис. 2**.

Результаты

Динамика клинического состояния пациентов. Исходно у всех пациентов отмечалось тахипноэ. В среднем ЧДД составляла 23 в минуту, при этом различий между группами по этому показателю не отмечалось. В 6, 10 и 14-й дни наблюдения наименьшая ЧДД отмечалась в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂) и составляла 19±2, 17±1 и 16±1 в минуту. Других различий между группами не выявлено.

Динамика PaO₂. Исходно группы не различались, а среднее PaO₂ во всей выборке исследования составляло 53,3±2,7 мм рт. ст. Во 2-й день наблюдалось увеличение PaO₂, но в 5-й (контрольной) группе оно оказалось менее выраженным, чем в группах, в которых в ингаляционную терапию включали t-He/O₂: PaO₂ увеличилось до 54,8±4,4 мм рт. ст. в 5-й группе и до 60,0±5,3 – в 1-й группе, до 57,4±5,9 – во 2-й группе и до 58,8±4,4 – в 3-й группе (p<0,05). Выявленные различия сохранялись до 14-го дня включительно. В 14-й день PaO₂ составило 80,5±2,7 мм рт. ст. в 1-й группе, 78,5±2,6 – во 2-й группе и 78,2±3,0 – в 3-й группе, что статистически значимо выше, чем в 4 и 5-й группах (72,9±5,3 и 68,5±4,3 мм рт. ст. соответственно); p<0,05 (**рис. 3**).

Таблица 2. Общая клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование (Me [Q₂₅; Q₇₅])
Table 2. General clinical characteristics of patients at the enrollment in the study (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=18)	5-я группа (n=20)	p
	t-He/O ₂ , NO и H ₂	t-He/O ₂ , NO	t-He/O ₂ и H ₂	NO и H ₂		
Проводимая терапия Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч/сут + ДКТ>15 ч/сут						
ЧДД, в минуту	22 [21; 23]	23 [22; 23]	21 [21; 23]	23 [22; 23]	22 [22; 23]	>0,05
ЧСС, уд/мин	89 [87; 99]	87 [85; 93]	90 [88; 98]	89 [87; 99]	89 [87; 99]	>0,05
Оценка по шкале Борга, баллы	8 [6; 9]	8 [5; 9]	7 [5; 8]	8 [6; 8]	9 [6; 8]	>0,05
SpO ₂ , %	79 [78; 80]	73 [67; 79]	78 [73; 80]	78 [71; 80]	77 [66; 79]	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	47 [45; 50]	48 [45; 53]	52 [45; 55]	51 [47; 53]	52 [49; 55]	<0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	54 [49; 57]	50 [47; 55]	54 [52; 55]	54 [48; 55]	53 [48; 56]	>0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	57 [54; 58]	57 [54; 59]	59 [56; 65]	60 [58; 62]	57 [53; 61]	<0,05
ЖЕЛ, %	47 [45; 51]	45 [41; 48]	48 [46; 53]	49 [45; 52]	50 [48; 52]	<0,05
ОФВ ₁ , %	35 [33; 42]	31 [25; 35]	31 [27; 34]	30 [27; 38]	33 [28; 36]	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	51 [47; 56]	54 [49; 57]	50 [47; 50]	48 [48; 52]	35 [33; 43]	>0,05
МОС ₇₅ , %	32 [31; 36]	37 [24; 46]	26 [28; 39]	25 [22; 37]	29 [24; 36]	<0,05
МОС ₂₅ , %	26 [21; 33]	22 [17; 35]	28 [24; 35]	26 [21; 31]	20 [16; 25]	<0,05

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ, МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ.

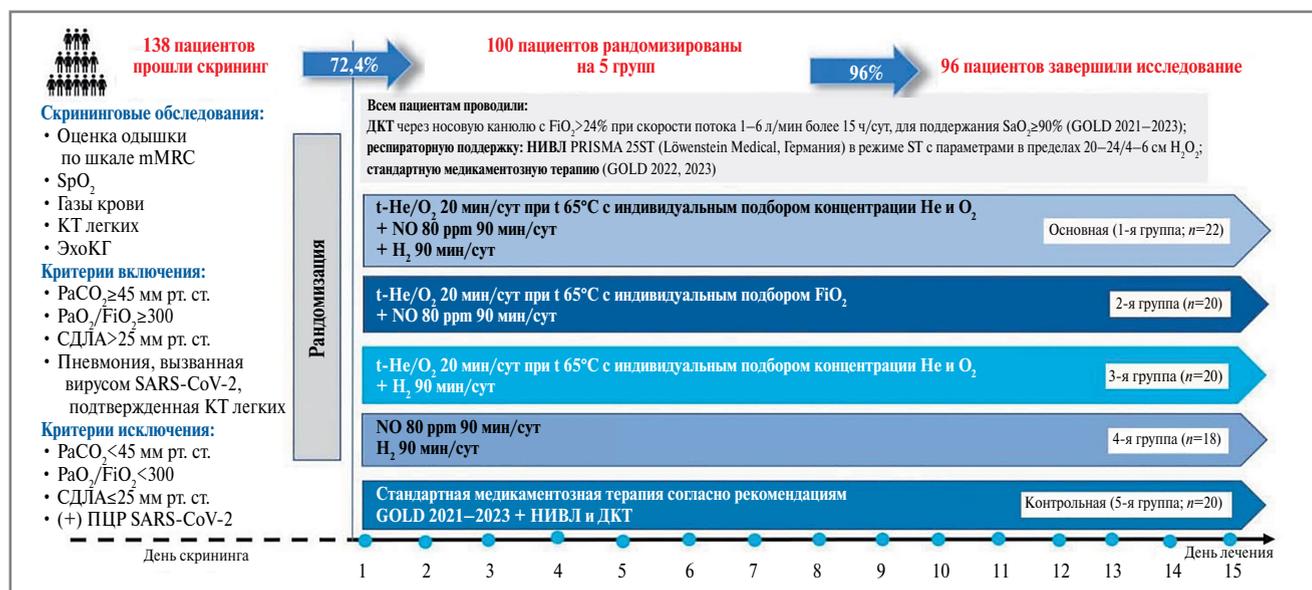


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

Динамика PaCO₂ в артериальной крови. Исходно средние значения PaCO₂ являлись сопоставимыми во всех группах. Во 2-й день наблюдения снижения среднего значения PaCO₂ в 4-й группе (NO+H₂) оказалось менее выраженным, чем в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂): на 6±3% (с 60,3±3,6 до 56,7±3,4 мм рт. ст.) в 4 и 1-й группе. Это различие являлось значимым (p<0,05). В 3 и 6-й дни терапии среднее значение PaCO₂ в 4 и 5-й группах (NO+H₂ и контрольная группа) оказалось достоверно выше по сравнению с его значениями во всех группах, в которых пациенты получали t-He/O₂; в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂),

2-й группе (t-He/O₂+NO) и 3-й группе (t-He/O₂+H₂). В 1-й (t-He/O₂+NO+H₂) и 2-й (t-He/O₂+NO) группах снижение уровня PaCO₂ продолжалось до 6-го дня включительно и составляло в среднем 8±2%, в остальных группах выраженное снижение наблюдалось только до 3-го дня. В 10 и 14-й дни различий между группами не отмечено (рис. 4).

Динамика концентрации гидрокарбонат-ионов в артериальной крови. Исходно средние значения концентрации HCO₃⁻ в 1, 4 и 5-й (контрольной) группах являлись сопоставимыми, и среднее значение показателя в этих 3 группах составляло 33,1±3,2 ммоль/л. Во 2 и 3-й группах

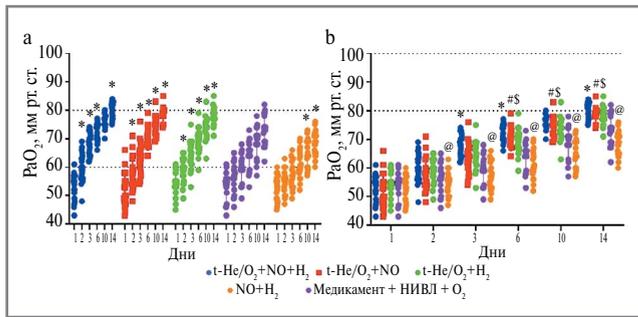


Рис. 3. Динамика PaO_2 в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни:

а – внутригрупповое сравнение, здесь и далее на рис. 4, 5: *каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); **б** – межгрупповое сравнение во 2-й день: @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с t-He/ O_2 +NO+ H_2 в 3-й день: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 в сравнении с t-He/ O_2 +NO, NO+ H_2 , медикамент + НИВЛ + O_2 , @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с t-He/ O_2 +NO, t-He/ O_2 + H_2 ; в 6, 10 и 14-й дни: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 в сравнении с NO+ H_2 , медикамент + НИВЛ + O_2 , @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с t-He/ O_2 + H_2 ($p < 0,05$).

Fig. 3. Change of PaO_2 on days 1, 2, 3, 6, 10, and 14:

a – intragroup comparison, here and further in Fig. 4, 5: *each subsequent day compared to the day of the previous measurement ($p < 0.05$); **b** – intergroup comparison on Day 2: @medication+NIV+ O_2 compared to t-He/ O_2 +NO+ H_2 on Day 3: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 compared to t-He/ O_2 +NO, NO+ H_2 , medication+NIV+ O_2 , @medication+NIV+ O_2 compared to t-He/ O_2 +NO, t-He/ O_2 + H_2 ; on Days 6, 10 and 14: * t-He/ O_2 +NO+ H_2 compared to NO+ H_2 , medication+NIV+ O_2 , #t-He/ O_2 +NO compared to NO+ H_2 , medication+NIV+ O_2 , @medication+NIV+ O_2 compared to t-He/ O_2 + H_2 ($p < 0.05$).

средняя исходная концентрация HCO_3^- оказалась статистически значимо ниже и составляла $29,9 \pm 0,8$ и $31,6 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). В ходе наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое снижение HCO_3^- ($p < 0,05$). Во 2 и 3-й группах средняя концентрация HCO_3^- достигла референсного значения во 2-й день наблюдения, после чего снижение продолжилось до 14-го дня включительно, и показатель опустился ниже минимального предела референсного интервала. В 1-й группе референсное значение достигнуто в 3-й день наблюдения, а в 4 и 5-й (контрольной) группах – только на 6-й день исследования. В 4 и 5-й (контрольной) группах во всех контрольных точках среднее значение показателя оказалось статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в остальных группах.

Динамика концентрации лактата в артериальной крови. Исходно все группы являлись сопоставимыми по концентрации лактата в артериальной крови. На 2-й день отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение этого показателя в 5-й (контрольной) группе, которое сохранялось и в 3-й день. Кроме того, в 3-й день выявлено различие между 1-й (t-He/ O_2 +NO+ H_2) и 4-й (NO+ H_2) группами: средние значения показателя составили $0,53 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. К 6-му дню уровень лактата в артериальной крови сравнялся во всех группах и не различался до конца наблюдения.

Динамика фракции внутрилегочного сброса крови. Исходно группы отличались друг от друга по этому показателю: в 1-й группе (t-He/ O_2 +NO+ H_2) среднее значение фракции

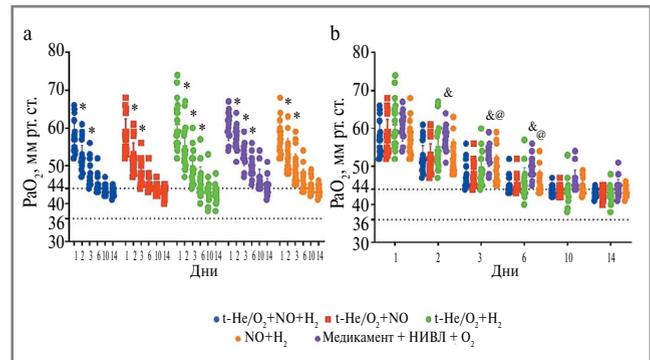


Рис. 4. Динамика $PaCO_2$ в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни:

а – внутригрупповое сравнение; **б** – межгрупповое сравнение в 1-й день: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 в сравнении с t-He/ O_2 + H_2 ; во 2-й день: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 в сравнении с t-He/ O_2 + H_2 , NO+ H_2 ; &NO+ H_2 в сравнении с t-He/ O_2 +NO, медикамент + НИВЛ + O_2 в 3 и 6-й дни; &NO+ H_2 и @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с остальными группами; &NO+ H_2 в сравнении с t-He/ O_2 +NO, медикамент + НИВЛ + O_2 ($p < 0,05$).

Fig. 4. Change of $PaCO_2$ on Days 1, 2, 3, 6, 10, and 14:

a – intragroup comparison; **b** – intergroup comparison on Day 1: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 compared to t-He/ O_2 + H_2 ; on Day 2: *t-He/ O_2 +NO+ H_2 compared to t-He/ O_2 + H_2 , NO+ H_2 ; &NO+ H_2 compared to t-He/ O_2 +NO, medication+NIV+ O_2 on Days 3 and 6; &NO+ H_2 and @medication+NIV+ O_2 compared to other groups; &NO+ H_2 compared to t-He/ O_2 +NO, medication+NIV+ O_2 ($p < 0.05$).

сброса оказалось ниже, чем в остальных группах, и составляло $21,3 \pm 5,2\%$. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение коэффициента Q_s/Q_t ($p < 0,05$), однако в 5-й группе (медикамент + НИВЛ + O_2) оно являлось менее выраженным. В этой группе во всех контрольных точках средние значения показателя во 2, 3, 6, 10 и 14-й дни составляли 17 ± 3 , 18 ± 4 , 19 ± 7 , 23 ± 7 и $26 \pm 10\%$ соответственно (рис. 5).

Динамика СДЛА. Исходно средние значения СДЛА во всех группах оказались повышены относительно референсного интервала, наибольшее среднее значение зафиксировано в 5-й группе (контроль): $54,0 \pm 4,5$ мм рт. ст. В течение наблюдения показатель достоверно снижался во всех группах в среднем на 12% от исходного при каждом последующем измерении. Между группами различий на 7 и 14-й дни не отмечено.

Динамика индекса отражения пульсовой волны. Исходно все группы являлись сопоставимыми по среднему значению RI. За время наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое увеличение индекса отражения (reflection index) RI, однако в 1-й (t-He/ O_2 +NO+ H_2) и 2-й (t-He/ O_2 +NO) группах рост среднего значения RI оказался более выраженным – с $41,0 \pm 3,8$ до $66,3 \pm 5,2\%$ и с $42,1 \pm 2,5$ до $64,4 \pm 5,0\%$ соответственно, что статистически значимо отличалось от динамики показателя в 3, 4 и 5-й группах, где он увеличился с $41,4 \pm 2,4$ до $56,4 \pm 5,9\%$, с $42,2 \pm 2,1$ до $54,3 \pm 2,3\%$ и с $41,7 \pm 2,3$ до $52,1 \pm 2,4\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Динамика индекса ригидности сосудов. Исходно в 1-й группе (t-He/ O_2 +NO+ H_2) среднее значение SI оказалось статистически значимо ниже, а в 5-й (контрольной) группе, напротив, статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в остальных группах. Это различие сохранялось на протяжении всего наблюдения до 14-го дня включительно. Кроме того, в 14-й день отмечено, что в 4-й группе (NO+ H_2) снижение этого показателя являлось менее вы-

раженным, чем во 2 и 3-й группах, где помимо t-He/O₂ применяли соответственно NO и H₂. Во всех группах при каждом последующем измерении (в 7 и 14-й дни) наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение индекса ригидности сосудов (stiffness index) SI: на 55 ± 8 и 52 ± 14 , 38 ± 11 и 50 ± 10 , 38 ± 9 и 49 ± 9 , 27 ± 7 и 33 ± 9 , 23 ± 8 и 22 ± 6 м/с в 1-й (t-He/O₂+NO+H₂), 2-й (t-He/O₂+NO), 3-й (t-He/O₂+H₂), 4-й (NO+H₂) группах и контрольной группе соответственно.

Динамика дистанции, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой. В 1-й день дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, являлась сопоставимой у всех пациентов и в среднем составляла $255,0 \pm 9,7$ м, а к концу исследования этот показатель значительно возрос, но не достиг референсного уровня ни у одного пациента. Различия между группами отмечено только на 7-й день: в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂) этот показатель оказался больше, чем в 3-й группе (t-He/O₂+H₂), 4-й группе (NO+H₂) и 5-й группе (контрольной): $431,6 \pm 38,7$ м в сравнении с $219,4 \pm 53$ до $410,2 \pm 19,5$; $389,6 \pm 22,8$ м соответственно. Несмотря на то что между 2-й группой (t-He/O₂+NO) и другими группами не выявлено статистически значимых различий, в ней, так же как и в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂), отмечена тенденция к увеличению среднего значения данного показателя.

Обсуждение

Коронавирусная инфекция 2019 г., которая впервые появилась более 4 лет назад, по-прежнему представляет серьезную общественную угрозу. COVID-19 вызывает тяжелые клинические симптомы у пациентов с фоновыми хроническими респираторными заболеваниями [1, 2].

После госпитализации по поводу COVID-19 и выписки из стационара основными причинами госпитализации пациентов с ХОБЛ являются прогрессирующая ДН и респираторный дистресс [3]. К сожалению, у этих пациентов кислородотерапия и НИВЛ малоэффективны. Для поддержания адекватного газообмена им требуется применение O₂ в высокой концентрации, что усугубляет кислородиндуцированную гиперкапнию [4].

С целью улучшения результатов лечения и достижения терапевтической цели, а именно обеспечения адекватного газообмена, улучшения гемодинамики, компенсации полиорганной недостаточности, развившейся вследствие цитокинового шторма с повышением уровня цитокинов в сыворотке крови, восстановления поврежденных участков легких и других внутренних органов, минимизации потребности в респираторной поддержке с положительным давлением и осложнений кислородотерапии, мы применяли комбинированную терапию медицинскими газами: t-He/O₂, NO и H₂. Терапия медицинскими газами – альтернативная и многообещающая терапевтическая стратегия при гипоксии в постковидном периоде.

Термический гелиокс. В 2000 г. t-He/O₂ впервые успешно применен в лечении ДН у пациентки с системной красной волчанкой. Более 23 лет на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» мы успешно применяем t-He/O₂ в клинической практике для лечения ДН у пациентов с ХОБЛ.

В рекомендациях академика А.Г. Чучалина, озвученных им в лекции «Пневмония–2020», при описании методов терапии тяжелой пневмонии указано, что t-He/O₂ является эффективным методом лечения ДН [5] как на начальной стадии, так и у пациентов с тяжелой ДН, в том числе у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Потенциал применения t-He/O₂ у пациентов с COVID-19 впервые описан в отчете о клиническом случае респираторной инфекции у младенца, связанной с коронавирусом че-

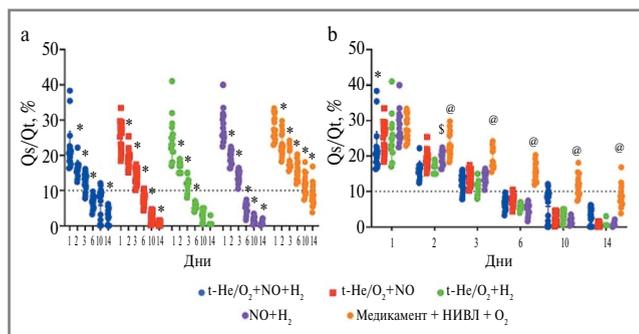


Рис. 5. Динамика фракции внутрилегочного сброса крови в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни: а – внутрigrupповое сравнение; б – межгрупповое сравнение в 1-й день: *t-He/O₂+NO+H₂ в сравнении со всеми остальными группами; во 2-й день; \$NO+H₂ в сравнении с t-He/O₂+NO+H₂, t-He/O₂+NO, t-He/O₂+H₂; @медикамент + НИВЛ + O₂ в сравнении со всеми остальными группами и в 3, 6, 10 и 14-й дни: @медикамент + НИВЛ + O₂ в сравнении со всеми остальными группами ($p < 0,05$).

Fig. 5. Change of intrapulmonary shunt fraction on Days 1, 2, 3, 6, 10, and 14: a – intragroup comparison; b – intergroup comparison on Day 1: *t-He/O₂+NO+H₂ compared to all other groups; on Day 2; \$NO+H₂ compared to t-He/O₂+NO+H₂, t-He/O₂+NO, t-He/O₂+H₂; @medication+NIV+O₂ compared to all other groups and on Days 3, 6, 10, and 14: @medication+NIV+O₂ compared to all other groups ($p < 0.05$).

ловека OC43 (Human coronavirus OC43), вирусом из семейства коронавирусов, представителя вида Betacoronavirus 1. Состояние младенца осложнялось тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и тяжелой острой обструкцией дыхательных путей. Вдыхание гелиокса через высокопоточную назальную канюлю, обеспечивающую высокую концентрацию O₂ и постоянное давление, незамедлительно привело к значительным изменениям в состоянии ребенка. Наблюдалось улучшение общего состояния и состояния респираторной системы. Применение гелиокса позволило не только стабилизировать состояние пациента, но и избежать интубации и проведения ИВЛ [6].

В 2019 г. на базе реанимационного отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» мы успешно применяли t-He/O₂ у пациентов с тяжелой ДН с признаками острого респираторного дистресс-синдрома на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Ни один пациент, которому проводилась ингаляция t-He/O₂ на фоне стандартной медикаментозной терапии, не переведен на ИВЛ, летальных исходов не наблюдалось, и все пациенты выписаны домой. Доказано, что включение t-He/O₂ в стандартную терапию инфекции, вызванной SARS-CoV-2, сочетающейся с КТ-признаками пневмонии (КТ-2, КТ-3) и острой ДН, улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно усиливает противовоспалительный эффект [7]. Впервые установлено, что на фоне t-He/O₂ снижается вирусная нагрузка, активируется синтез антител класса иммуноглобулина G и снижается синтез антител класса иммуноглобулина M, т.е. возникает эффект «термовакцинации», повышается эффективность лечения и снижаются уровни маркеров воспаления [8]. Свой опыт мы применили в работе у пациентов с обострением ХОБЛ с постковидным синдромом (ПКС).

Оксид азота. NO играет важнейшую роль в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, предотвраще-

нии образования тромбов [9–11]. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения [12].

Это локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока [13], что указывает на возможность клинического применения ингаляционного NO у пациентов с ПКС и гипоксемией [14, 15]. Кроме того, благодаря своему потенциальному противовирусному, противовоспалительному и мягкому бронходилатирующему действию NO также может быть потенциально эффективен в лечении гипоксической и гиперкапнической ДН при обострении ХОБЛ в постковидном периоде [16].

Опыт нашей клиники в применении NO насчитывает около 25 лет. Учитывая личный опыт применения высоких доз NO у пациентов с ХОБЛ и литературные данные [17, 18], мы использовали концентрацию NO 80 ppm. Это максимальная концентрация, которую можно получить на используемой нами модели аппарата «Тианокс». Терапия являлась безопасной и эффективной. Клинически значимых осложнений у исследуемой группы пациентов не наблюдалось.

Молекулярный водород. Первое многоцентровое клиническое исследование по применению H_2 проводилось в Китае. В исследовании приняли участие 90 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 7 больниц Китая. Пациенты получали ингаляции водородно-кислородной смеси (66% водорода; 33% O_2) через назальную канюлю 6 л/мин ежедневно до выписки. На фоне этой терапии быстро снижалась тяжесть заболевания, уменьшались одышка, кашель и дискомфорт в груди и увеличивалось насыщение крови O_2 . Результаты исследования Y. Zeng и соавт. подтвердили эффективность и безопасность вдыхания водородно-кислородной смеси у пациентов с COVID-19 [19].

Результаты собственных исследований в составе рабочей группы доказали безопасность и высокую эффективность H_2 [20]. На фоне ингаляций H_2 пациентов, перенесших COVID-19 с ПКС, отмечена положительная динамика: снизился уровень маркеров воспаления в крови, улучшились реологические свойства крови, восстановился метаболизм лактата, снизилась фракция внутрилегочного сброса крови справа налево, уменьшились проявления скрытой гипоксемии, снизилась степень эндотелиальной дисфункции сосудов и повысилась толерантность к физической нагрузке (ТФН) [20].

Применение H_2 при скорости потока 2 л/мин и концентрации от 0,1 до 0,3 об./% у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН, вторичной ЛАГ, являлось безопасным и эффективным и не сопровождалось никакими побочными эффектами. Наблюдалось уменьшение выраженности признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижение SI и увеличение RI), нормализация метаболизма (нормализация концентрации HCO_3^- и лактата в артериальной крови) и повышение ТФН.

Исходно в исследовании у всех пациентов присутствовали признаки гипоксемии, но степень изменений показателей кислотно-щелочного равновесия, оксигенации крови не соответствовала субъективной оценке пациентами своего состояния. Симптомы обострения ХОБЛ на фоне перенесенной ранее инфекции замаскированы последствиями COVID-19, из-за чего правильная терапия назначена с запозданием и пациенты своевременно не госпитализированы в стационар.

При сравнении результатов лечения в пяти исследуемых группах комбинированной терапии отмечено, что комбинация трех медицинских газов ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) оказалась более эффективна по сравнению с терапией в контрольной группе и с комбинациями двух медицинских газов ($t\text{-He}/$

$O_2 + NO$, $t\text{-He}/O_2 + H_2$ и $NO + H_2$). По-видимому, это связано с улучшением показателей оксигенации крови (PaO_2 , SaO_2) и доставки O_2 к тканям, нормализацией метаболизма (нормализацией концентрации HCO_3^- и лактата в крови), улучшением функционального состояния сердца (СДЛА), восстановлением фракции внутрилегочного сброса крови справа налево (Q_s/Q_t), уменьшением признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижением SI и увеличением RI), что способствовало повышению ТФН. Лучший эффект в этой группе, по-видимому, связан с возможностью одновременно воздействовать на все патофизиологические механизмы развития ДН у пациентов с ХОБЛ с ПКС.

Терапевтический потенциал $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинации связан с инактивацией микроорганизмов, с противовоспалительным действием, модуляцией иммунной системы, улучшением микроциркуляции, стимуляцией кислородного обмена и повышением насыщенности тканей O_2 . Однако $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинация не могут быть использованы для лечения основного заболевания, поэтому их следует использовать только в качестве вспомогательного средства для уменьшения сопротивления дыхательных путей, улучшения транспорта O_2 и коррекции метаболических нарушений [21]. Тем самым комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 является «мостиком» до момента проведения окончательной терапии, направленной на устранение этиологических факторов.

Заключение

Комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в постковидном периоде, является безопасной и более эффективной в сравнении с группами, получавшими каждый медицинский газ отдельно. Комплексная терапия позволяет улучшить клиническое состояние больных, снизить признаки гипоксемии, гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболические нарушения и повысить ТФН за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки O_2 к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (Пироговский Университет), протокол №209 от 28.06.2021. Одобрение и процедуру про-

ведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Pirogov

Russian National Research Medical University (Pirogov University), protocol №209 от 28.06.2021. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ДКТ – длительная кислородотерапия

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ПКС – постковидный синдром

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

H₂ – молекулярный водород

NO – оксид азота

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода артериальной крови

t-He/O₂ – термический гелиокс

RI (reflection index) – индекс отражения

SI (stiffness index) – индекс ригидности сосудов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28:1706-14. DOI:10.1038/s41591-022-01909-w
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1915-21. DOI:10.1002/jmv.25889
- Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):533-43 [Shogenova LV, Varfolomeev SD, Bykov VI, et al. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):533-43 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-69. DOI:10.1097/CCM.0000000000004363
- Чучалин А.Г. Лекция по теме «Пневмония-2020». Режим доступа: https://vk.com/video-64115009_456239395. Ссылка активна на 28.11.2024 [Chuchalin AG. Lecture on the topic "Pneumonia-2020". Available at: https://vk.com/video-64115009_456239395. Accessed: 28.11.2024 (in Russian)].
- Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir Care*. 2014;59(11):e166-70. DOI:10.4187/respcare.02728
- Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В., и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник РАМН*. 2020;75(5S):353-62 [Petrikov SS, Zhuravel SV, Shogenova LV, et al. Thermal helium-oxygen mixture in the treatment algorithm of patients with COVID-19. *Bulletin of RAMS*. 2020;75(5S):353-62 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1412
- Варфоломеев С.Д., Журавель С.В., Панин А.А., и др. Термовакцинация – термогелиокс как стимулятор иммунного ответа. Кинетика синтеза антител и С-реактивного белка при коронавирусной инфекции. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;496(1):44-7 [Varfolomeev SD, Zhuravel SV, Panin AA, et al. Thermovaccination – thermogeliox as a stimulator of immune response. Kinetics of antibody synthesis and C-reactive protein in coronavirus infection. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2021;496(1):44-7 (in Russian)]. DOI:10.1134/S1607672921010129
- Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., и др. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):260-5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, et al. Rehabilitation program of postcovid syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
- Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система. *Успехи физиологических наук*. 2001;32(3):49-65 [Markov HM. Nitrogen oxide and the cardio-vascular system. *Advances in Physiological Sciences*. 2001;32(3):49-65 (in Russian)].
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34(6):879-86. DOI:10.1097/00005344-199912000-00016
- Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология*. 2024;34(3):454-63 [Nguyen HC, Pozdnyakova DD, Baranova IA, Chuchalin AG. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonology*. 2024;34(3):454-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-4305
- Ignarro LJ. Nitric oxide. Reference module in biomedical sciences. Elsevier; Amsterdam, 2014.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt. 1):344-45.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergency Med*. 1999;34(5):646-56. DOI:10.1016/s0196-0644(99)70167-8
- Цыганова Т.Н., Егоров Е., Воронина Т.Н. Оксид азота и интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации COVID-19 – новое направление исследований. *Физиотерапевт*. 2021;4 [Tsyganova TN, Egorov E, Voronina TN. Nitric oxide and interval hypoxic training in COVID-19 rehabilitation – new research direction. *Physiotherapist*. 2021;4 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-14-2108-04
- Гриневиц В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. СПб.: Symposium, 2004 [Grinevich VV, Akmaev IG, Volkova OV. Osnovy vzaimodeistviia nervnoi, endokrinnoi i immunoi sistem. Saint Petersburg: Symposium, 2004 (in Russian)].
- Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С., и др. Проблема оксида азота в неврологии: монография. Сумы: СумДПУ им. А.С. Макаренко, 2009 [Malahov VA, Zavgorodniaia AN, Lychko VS, et al. Problema oksida azotu v nevrologii: monografiia. Sumy: SumDPU im. AS Makarenko, 2009 (in Russian)].
- Zeng Y, Guan W, Wang K, et al. Effect of hydrogen/oxygen therapy for ordinary COVID-19 patients: a propensity-score matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):440. DOI:10.1186/s12879-023-08424-4
- Шогенова Л.В., Чыонг Т.Т., Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong TT, Kryukova NO, et al. Inhalation hydrogen in the rehabilitation program of medical workers who suffered COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
- Malmros C, Blomquist S, Dahm P, et al. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit Care Med*. 1996;24(5):845-9. DOI:10.1097/00003246-199605000-00019

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2024

Маркеры T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов[✉], Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить частоту выявления маркеров T2-воспаления дыхательных путей у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 173 взрослых амбулаторных пациента (мужчин 80%) с ХОБЛ в возрасте от 40 до 89 лет, не имевших ранее диагноза бронхиальной астмы. Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания). Оценку чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществляли с помощью уровней специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определяли импедансным методом на автоматическом гемонализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измеряли на хемилуминесцентном газоанализаторе (LR4100, Logan Research, Великобритания). Качество жизни пациентов определяли при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и опросника CAT (COPD Assessment Test). Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica версии 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. Самыми частыми маркерами T2-воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ были уровни ЭОЗ \geq 150 кл/мкл (36%) и FeNO >20 ppb (20%). Больше число пациентов с эозинофилией крови отмечалось в группе с частыми обострениями ХОБЛ. Наличие аллергии подтверждено у 5% больных ХОБЛ. T2-зависимые заболеваний (аллергический ринит, назальный полипоз, atopический дерматит) выявлены у 7% пациентов.

Заключение. Признаки T2-воспаления дыхательных путей наблюдались у 40% пациентов с ХОБЛ без сопутствующей бронхиальной астмы. Уровень ЭОЗ крови \geq 150 кл/мкл был ассоциирован с частыми обострениями ХОБЛ. Сопутствующие T2-зависимые заболевания (аллергический ринит, назальный полипоз, atopический дерматит) у пациентов с ХОБЛ выявлялись редко.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры, T2-воспаление дыхательных путей

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Маркеры T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2025;97(3):250–256. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203147

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Markers of T2-airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina R. Sergeeva, Alexander V. Emelyanov[✉], Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znakhurenko

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess biomarkers of T2-inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. We examined 173 adult outpatients (80% male, age 40–89 yrs) with COPD. Lung function tests were assessed by using the Spirograph 2120 (Vitalograph, UK). Blood eosinophils (Eos) were measured by automatic haemoanalyser. Atopic status was determined by serum specific immunoglobulin E to common inhalant allergens. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescence analyzer (LR4100, Logan Research, Rochester, UK). Symptoms and quality of life were assessed by using Russian versions of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and COPD Assessment Test. Statistical analyses were performed with Statistica ver. 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Results. The most frequent marker was blood Eos \geq 150 cell/ μ l (36%), less often was elevated level FeNO \geq 20 ppb, allergy was rare (5%) and house dust mites were the common allergen. T2-associated diseases (allergic rhinitis, nasal polyposis, atopic dermatitis) were diagnosed in 7% patients.

Conclusion. Forty percent of patients with COPD without concomitant asthma have markers of T2-airway inflammation in a real clinical practice. The most frequent marker was blood Eos \geq 150 cell/ μ l that was associated with rate of COPD exacerbation. Frequency of concomitant T2-diseases (allergic rhinitis, nasal polyps, atopic dermatitis) was low.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, T2-inflammation

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Markers of T2-airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(3):250–256. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203147

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Емельянов Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии. E-mail: emelav@inbox.ru

[✉]Alexander V. Emelyanov. E-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

Сергеева Галина Раисовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии

Galina R. Sergeeva. ORCID: 0000-0003-1544-4336

Лешенкова Евгения Владиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии

Evgeniya V. Leshenkova. ORCID: 0000-0003-4616-3166

Знахуренко Антонина Александровна – ассистент каф. пульмонологии

Antonina A. Znakhurenko. ORCID: 0009-0008-3218-3397

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным заболеванием. В его развитии принимают участие разные механизмы (эндотипы), сочетание которых приводит к разнообразным клиническим проявлениям (фенотипам). Их понимание важно для персонализированного лечения пациентов.

При ХОБЛ хроническое воспаление дыхательных путей (ДП) чаще связывается с Т1-эндотипом, в развитии которого принимают участие лимфоциты Т-хелперы (Th) 1-го типа, макрофаги, нейтрофилы и другие клетки. У части пациентов доминирует Т2-воспаление ДП с участием Th 2-го типа, врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, В-лимфоцитов и эозинофилов [1]. Его наличие ассоциировано с более высокой частотой обострений ХОБЛ и является показанием для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС и ГКС), а также препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [2]. Маркерами Т2-эндотипа являются количество эозинофилов мокроты $\geq 2\%$, периферической крови ≥ 150 кл/мкл, уровень оксида азота (NO) выдыхаемого воздуха (FeNO) > 20 ppb и клинически выявляемая гиперчувствительность к аллергенам [3]. Известно, что Т2-воспаление ДП преобладает у больных бронхиальной астмой (БА) и достигает 50–70% [4]. Согласно полученным нами данным при тяжелой БА хотя бы один из маркеров Т2-воспаления ДП встретился более чем у 90% больных [5].

В странах Северной Америки и Европы Т2-эндотип ХОБЛ может наблюдаться у 20–40% пациентов, не имеющих сопутствующей БА [6–10]. Его частота и характеристика маркеров у российских пациентов изучены пока недостаточно.

Цель исследования – оценить частоту выявления маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации проведено одноцентровое одномоментное и ретроспективное исследование, в которое с января 2020 по январь 2023 г. включены пациенты с ХОБЛ ($n=173$). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Критерии включения больных в исследование:

- наличие установленного диагноза ХОБЛ ≥ 1 года [11];
- возраст пациента ≥ 40 лет;
- правильное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие БА в анамнезе;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты или способность пациента участвовать в исследовании;
- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- ухудшение ХОБЛ, требовавшее изменения терапии, применения оральных или парентеральных форм ГКС и/или депо-инъекций ГКС за 30 дней до оценки уровней маркеров;
- перенесенная в течение последних 30 дней вирусная или бактериальная инфекция;
- отказ больного.

Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия.

Анализировались демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ: ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, использование антибактериальной терапии и /или курса системных ГКС (СГКС), госпитализации за предшествующие 12 мес. Оценивали проводимую терапию ХОБЛ, включающую антихолинергические препараты длительного действия (АХДД), длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), ИГКС, СГКС. Дозы ИГКС рассчитывались в пересчете на беклометазона дипропионат (мкг), СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

Больные, перенесшие в течение предшествующего года ≥ 2 нетяжелых обострений, потребовавших амбулаторного лечения антибиотиками и/или СГКС (либо ≥ 1 госпитализаций), включены в группу ХОБЛ с высоким риском обострений (1-я группа). Пациенты с 1 нетяжелым обострением или без таковых составили группу ХОБЛ с невысоким риском их развития (2-я группа).

Всем больным выполняли спирометрию с оценкой обратимости обструкции и отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) / форсированной жизненной емкости легких через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания), измеряли индекс массы тела (ИМТ). Тяжесть бронхиальной обструкции оценивали по постбронхолитическому значению $ОФВ_1$ на основании критериев Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2024): легкая ($ОФВ_1 > 80\%$ от должного, GOLD I), средней тяжести течения ($ОФВ_1 = 50–80\%$ от должного значения, GOLD II), тяжелое ($ОФВ_1 = 30–50\%$ от должного, GOLD III), крайне тяжелое ($ОФВ_1 < 30\%$, GOLD IV). Качество жизни пациентов и влияние симптомов ХОБЛ на жизнь пациента определяли при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и опросника ХОБЛ – CAT [COPD (chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test].

Оценку чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществляли с помощью уровней специфических иммуноглобулинов (Ig) Е в сыворотке крови ($> 0,35$ kU/l; Phadia AB, Швеция). Количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального общества (American Thoracic Society) / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) на хемилуминесцентном газоанализаторе (LR4100, Logan Research, Великобритания) у 68 больных. Уровни маркеров оценивали через ≥ 30 дней после очередного обострения [12]. Маркерами Т2-воспаления ДП считали $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл, $FeNO \geq 20$ ppb, а также наличие клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определяли по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применяли непараметрические критерии Манна–Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных). Нулевую гипотезу (ошибку 1-го рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica версии 10.0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХОБЛ

Table 1. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Характеристика	ХОБЛ			P _{1,2}
	все больные (n=173)	с высоким риском обострений (1) (n=89)	с низким риском обострений (2) (n=84)	
Пол мужской, абс. (%)	139 (80)	71 (80)	68 (81)	0,848
ИМТ, кг/м ²	24,6 (21,9–28,0)	24,6 (21,9–28,4)	24,5 (21,9–28,0)	0,898
Возраст, лет	63 (57–68)	63 (57–68)	63 (57–68)	0,694
Высшее образование, абс. (%)	56 (41)	33 (43)	23 (38)	0,544
Длительность ХОБЛ, лет	4 (2–8)	5 (3–8)	3 (2–6)	0,010
Тяжесть ХОБЛ, абс. (%):				
легкая	15 (9)	6 (7)	9 (11)	0,357
средняя	69 (40)	30 (34)	39 (46)	0,107
тяжелая	72 (41)	41 (46)	31 (37)	0,230
крайне тяжелая	17 (10)	12 (13)	5 (6)	0,118
Атопия, абс. (%)	8 (5)	1 (1)	7 (8)	0,025
Вредные условия на производстве, абс. (%)	39 (25)	28 (33)	11 (15)	0,014
Курение в настоящее время, абс. (%)	110 (64)	54 (61)	56 (68)	0,971
Курение ранее, абс. (%)	61 (37)	31 (35)	30 (37)	0,709
Индекс курящего человека, пачко-лет	40 (32–52)	40 (32–51)	42 (32–52)	0,698
Стойкая утрата трудоспособности, абс. (%)	64 (37)	43 (48)	21 (25)	0,001
АР, абс. (%)	8 (5)	1 (1)	7 (8)	0,025
ХРС с полипозом, абс. (%)	6 (3)	4 (4)	2 (2)	0,436
ХРС без полипоза, абс. (%)	12 (7)	5 (6)	7 (8)	0,508
Атопический дерматит в детстве	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0,600
Число больных, имевших обострения ХОБЛ в течение предшествующего года, абс. (%)	137 (79)	89 (100)	48 (56)	<0,001
Число обострений, абс.	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	1,0 (0,0–1,0)	<0,001
ОФВ ₁ предбронходилатационный, % от должного	43 (33–56)	40 (31–49)	48 (36–62)	0,001
ОФВ ₁ постбронходилатационный, % от должного	49 (40–65)	47 (35–60)	53 (43–67)	0,007
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком, %	49 (40–60)	48 (37–58)	50 (43–61)	0,116
SAT, сумма баллов	17 (11–26)	18 (12–26)	17 (11–24)	0,224
SAT ≥10 баллов, абс. (%)	135 (78)	72 (81)	63 (75)	0,340
SGRQ, шкала «общий балл»	51 (47–75)	54 (43–61)	45 (27–57)	0,022
КДБА, суточная доза (количество вдохов)	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	0,978
АХДД, абс. (%)	144 (83)	75 (84)	69 (82)	0,711
ДДБА, абс. (%)	78 (45)	38 (43)	40 (48)	0,518
ИГКС, абс. (%)	78 (45)	43 (48)	35 (42)	0,427
ИГКС, суточная доза (беклометазона дипропионат, мкг)	1034±40	1051±54	1014±60	0,493
СГКС, абс. (%)	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0,600
ИГКС/ДДБА, абс. (%)	18 (14)	8 (13)	10 (16)	0,575
ДДБА/АХДД, абс. (%)	10 (8)	4 (6)	6 (10)	0,607
ИГКС/ДДБА/АХДД, абс. (%)	48 (28)	25 (28)	23 (27)	0,883
Комплаентность базисной терапии, абс. (%)	96 (56)	54 (60)	42 (50)	0,160

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q₁–Q₃), где Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными (абс.) и относительными (%) частотами. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты.

Таблица 2. Маркеры Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ**Table 2. Biomarkers of airway inflammation in patients with COPD**

Показатель	ХОБЛ			P _{1,2}
	(n=173)	с высоким риском обострений (1) (n=89)	с низким риском обострений (2) (n=84)	
ЭОЗ, кл/мкл	140 (80–232)	165 (89–246)	122 (57–199)	0,147
ЭОЗ≥150/кл мкл, абс. (%)	62 (36)	39 (44)	23 (27)	0,025*
ЭОЗ≥300 кл/мкл, абс. (%)	31 (18)	19 (21)	12 (14)	0,282
FeNO, ppb	12 (8–20) (n=68)	13 (10–23) (n=37)	11 (7–18) (n=31)	0,597
FeNO≥20 ppb, абс. (%)	10 (15)	6 (16)	4 (13)	0,727
Наличие маркеров Т2-воспаления ДП (ЭОЗ≥150 кл/мкл и/или FeNO≥20 ppb и/или атопии), абс. (%)	70 (40)	42 (47)	28 (33)	0,064

Результаты

Характеристика включенных в исследование 173 больных ХОБЛ представлена в **табл. 1**. Большинство пациентов были мужского пола (80%), имели анамнез курения (99%), медиана индекса курящего человека составила 40 пачко-лет. Наиболее часто встретилось среднетяжелое (у 40% исследуемых лиц) и тяжелое (у 41%) течение ХОБЛ. У 1/2 пациентов имелся высокий риск обострений заболевания. Выявлены низкие показатели функции легких (медиана ОФВ₁ составила 43% от должного), выраженные симптомы и низкое качество жизни.

Наиболее часто пациенты с ХОБЛ применяли АХДД, менее 1/2 больных использовали ДДБА и ИГКС. Комбинацию всех 3 классов препаратов получали 28% больных. Комплаентными базисной терапии (прием ≥80% назначенных доз) были 56% пациентов. Преобладающая (79%) часть больных ХОБЛ переносила обострения в течение предшествующего года. Более 1/3 пациентов имели стойкую утрату трудоспособности.

У больных ХОБЛ 1-й группы по сравнению со 2-й (**см. табл. 1**) длительность ХОБЛ была больше, они также переносили большее число обострений в течение предшествующего года, чаще имели вредные условия на производстве и стойкую утрату трудоспособности, у них были более низкие показатели функции легких и качества жизни. Не выявлено различий по полу, возрасту, ИМТ, частоте активного и пассивного курения между группами, определялись сопоставимая частота степеней тяжести ХОБЛ (GOLD) и выраженные симптомы согласно опроснику САТ. Частота сопутствующих Т2-зависимых заболеваний была низкой: аллергический ринит (АР) встретился у 5% больных ХОБЛ, хронический риносинусит (ХРС) с полипозом – у 3%, ХРС без полипоза – у 7% пациентов, атопический дерматит в детстве зарегистрирован у 2% больных ХОБЛ. В спектре сенсibilизации преобладали клещи домашней пыли (КДП) – 50%, частота сенсibilизации к аллергенам животных составила 38%, пыльца – 38%, грибам – 13%. Уровни маркеров и доли больных, имевших их повышение, представлены в **табл. 2**.

У значительной (40%) части больных ХОБЛ имелись один или более критериев Т2-воспаления ДП, при этом самым частым маркером были ЭОЗ≥150 кл/мкл. У пациентов 1-й группы ЭОЗ≥150 кл/мкл встречались чаще, а атопия – реже, чем во 2-й группе. Не выявлено значимых различий по частоте Т2-воспаления ДП у пациентов в зависимости риска обострений (**рис. 1**).

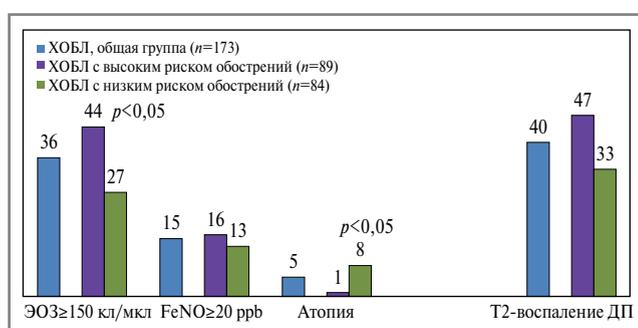


Рис. 1. Частота маркеров Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ, %.

Fig. 1. Frequency of T2-airway inflammation markers in patients with COPD, %.

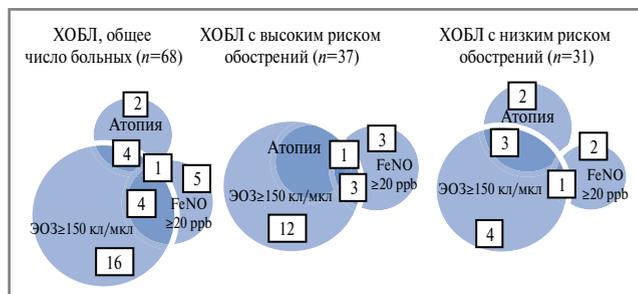


Рис. 2. Комбинации маркеров Т2-воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ.

Примечание. В белых квадратах – число пациентов, абс.

Fig. 2. Combinations of markers of T2-inflammation in patients with COPD.

Комбинации маркеров Т2-воспаления ДП у 68 пациентов с ХОБЛ представлены на **рис. 2**.

Более чем у 1/2 больных ХОБЛ маркеры Т2-воспаления ДП не выявлены. Три маркера (ЭОЗ≥150 кл/мкл, FeNO≥20 ppb и атопия) одновременно присутствовали у 1 больного из 1-й группы. Два повышенных маркера Т2-воспаления ДП продемонстрировали 8 (12%) пациентов. Среди больных ХОБЛ в 1-й группе преобладало сочетание ЭОЗ≥150 кл/мкл и FeNO≥20 ppb, которое встретилось у 3 (8%) пациентов. У 3 (10%) исследуемых во

2-й группе одновременно выявлены $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и атопия. Сочетание $\text{FeNO} \geq 20$ ppb и атопии не встретилось у больных ХОБЛ.

Среди всех обследованных больных ХОБЛ один повышенный маркер ($\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb, или атопия) выявлен у 23 (34%) пациентов. Чаще других единственным маркером Т2-воспаления ДП были $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, встретившиеся у 16 (24%) больных. Изолированное повышение общего $\text{FeNO} \geq 20$ ppb отмечено у 5 (7%) пациентов ($p < 0,01$), а атопия выявлена у 2 (3%) больных ($p < 0,001$ по сравнению с частотой $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл).

Обсуждение

Обследованные пациенты с ХОБЛ по полу, возрасту, частоте курения и степени тяжести заболевания были сопоставимы с представленными в крупных зарубежных (COPD Gene, SPIROMICS, KOCOSS) и отечественных (RESPECT) исследованиях. Отличие состояло в исключении больных с анамнезом БА. Частота использования ИГКС больными ХОБЛ (45%) была ниже, чем отмечено в большинстве (61–76%) зарубежных работ.

При Т2-воспалительном ответе у больных ХОБЛ предполагается, что увеличение количества эозинофилов в ДП может быть связано с действием Т-хелперов 2-го типа и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, активированных при высвобождении интерлейкина (ИЛ)-33 из эпителиальных клеток [1]. По мнению ряда авторов, эозинофильное воспаление ДП не позволяет провести дифференциальный диагноз между БА и ХОБЛ. Оно рассматривается в качестве маркера определенного эндо- и фенотипа заболеваний, которые будут наиболее чувствительны к лечению ГКС [1, 13].

Характеристики Т2-воспаления ДП при ХОБЛ и БА не идентичны. С повышением уровня эозинофилов в образцах бронхиальной браш-биопсии при ХОБЛ ассоциируются 12 генов, а при астме – 1197 генов и перекресты отсутствуют, соответственно, сигнальные пути Т2-воспаления ДП при ХОБЛ и БА различаются. Предположительно, это связано с разными воздействиями факторов внешней среды: при эозинофильной ХОБЛ токсичность сигаретного дыма и оксидативный стресс действуют совместно с IgE-независимой активацией тучных клеток, а при астме значимая роль отводится атопии и зависимой от IgE активации тучных клеток. Эффективность ГИБТ против цитокинов Т2-воспаления ДП оказывается несколько ниже при ХОБЛ, чем при БА [14].

Наиболее доступным и изученным маркером эозинофильного воспаления ДП являются ЭОЗ. Этот маркер демонстрирует хорошую воспроизводимость и не зависит от активного курения пациентов [15]. Уровень ЭОЗ при ХОБЛ выше, чем у здоровых лиц [16]. В течение года ретроспективного наблюдения в Великобритании показано, что 1/2 больных ХОБЛ стабильно имели $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, что ассоциировалось с мужским полом, высоким ИМТ и наличием астмы у 35,7% больных в анамнезе [17]. При исключении пациентов с астмой и аллергией частота $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл составила 21%, эозинофилы в индуцированной мокроте $\geq 3\%$ выявлены у 36% больных ХОБЛ [18]. Нами получены сопоставимые данные по встречаемости $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл при ХОБЛ (18%). Самый частый маркер Т2-воспаления ДП – $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, который чаще отмечался у пациентов 1-й группы и у 24% больных, был единственным повышенным маркером.

FeNO является биомаркером Т2-воспаления ДП, который несет информацию о фенотипе заболевания и позво-

ляет прогнозировать ответ на лечение ГКС и ГИБТ [19, 20]. Уровень FeNO может повышаться у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как Т2-ассоциированная астма, АР, полипозный риносинусит, или при ряде респираторных вирусных инфекций за счет интерферон- γ -опосредованного механизма [21]. Низкие значения FeNO выявляются у пациентов с нейтрофильной астмой, ХОБЛ и идиопатическим легочным фиброзом [21].

NO играет важную роль в Т2-воспалении ДП, стимулируя активность, выживание и привлечение эозинофилов, тучных клеток, базофилов и лимфоцитов [22]. Экспрессия NO-синтазы происходит при воздействии различных Т2-цитокинов, преимущественно ИЛ-4 и ИЛ-13 [23]. ИЛ-5 вызывает эозинофилию независимо от стимуляции NO-синтазы и значимо не влияет на уровень NO [24]. Соответственно, FeNO и эозинофилы, будучи взаимосвязанными, тем не менее представляют собой отдельные биомаркеры, отражая два различных механизма развития Т2-воспаления ДП: связанный с ИЛ-4 и ИЛ-13, определяющий синтез IgE и продукцию NO, и ИЛ-5-зависимый, ответственный за активацию, развитие и привлечение эозинофилов. Эта точка зрения поддерживается результатами клинических исследований препаратов ГИБТ, направленных против разных цитокинов. Так, у пациентов с астмой, получавших ингибитор рецептора ИЛ-4 (дупиламаб) и ингибитор ИЛ-13 (лебрикизумаб), отмечалось выраженное снижение FeNO [23, 25]. У получавших ингибиторы ИЛ-5 (меполизумаб) уровень FeNO значимо не менялся, но значительно снижался уровень эозинофилов [24].

FeNO синтезируется в нижних ДП и коррелирует с выраженностью эозинофилии мокроты, крови и гиперреактивности бронхов при БА [15, 16]. Однако в ряде случаев уровень FeNO может быть независим от эозинофилов. Из-за активного курения, разнообразных фенотипов заболевания и назначения ИГКС показатели FeNO у больных ХОБЛ подвержены сильным вариациям [1]. У бывших курильщиков с ХОБЛ уровни FeNO выше, чем у здоровых некурящих лиц, но ниже, чем при БА [26]. Стойко повышенный $\text{FeNO} \geq 20$ ppb у больных ХОБЛ связан с повышенным риском обострений и не был ассоциирован с уровнем ЭОЗ [27]. FeNO при ХОБЛ отражает наличие эозинофильного воспаления ДП, является предиктором ответа на ИГКС и будущих обострений [27]. Согласно полученным нами данным частота $\text{FeNO} \geq 20$ ppb у больных ХОБЛ составила 15%, без значимой разницы между группами, и у 7% пациентов повышенный FeNO был единственным маркером Т2-воспаления ДП. Его использование в совокупности с другими маркерами позволяет более точно проводить фенотипирование больных ХОБЛ с целью проведения персонализированной терапии.

В обзоре N. Putcha и соавт. (2020 г.) отмечено, что пациенты с ХОБЛ без атопии имели более выраженные симптомы и высокий риск обострений по сравнению с больными без атопии или астмы, тогда как у пациентов с атопией не выявлено повышенного риска неблагоприятных исходов [10]. В нашей работе также получены данные, что частота атопии значимо выше среди больных ХОБЛ 2-й группы по сравнению с 1-й. При оценке уровней специфических IgE у больных ХОБЛ в азиатской когорте наиболее частой была сенсibilизация к грибам (55,8%) и КДП (51,3%), причем уровни ЭОЗ у пациентов с разной выраженностью сенсibilизации не различались [28]. По данным P. Tiew и соавт., гиперчувствительность к грибам *Aspergillus fumigatus*, а также к аллергену таракана была ассоциирована с более

частыми обострениями ХОБЛ, тогда как для сенсibilизации к КДП и пыльце растений связи с обострениями не выявлено [28]. Высокосенсibilизированные к грибам пациенты с ХОБЛ демонстрировали более частые обострения, выраженные симптомы и низкие показатели функции легких [28]. В настоящем исследовании наиболее частой у больных ХОБЛ была сенсibilизация к КДП (50%), что совпадает с данными зарубежных исследователей, а грибковая сенсibilизация отмечена только у 1 пациента. Вероятно, причиной наблюдаемых различий являются особенности обследованных когорт пациентов.

Заключение

Таким образом, у значительного (40%) числа больных ХОБЛ выявлялся Т2-эндотип заболевания, наиболее частым маркером которого был уровень ЭОЗ \geq 150 кл/мкл. У больных ХОБЛ с высоким риском обострений встречаемость ЭОЗ \geq 150 кл/мкл была выше, а атопии – ниже, чем при невысоком риске обострений. Частота сопутствующих Т2-зависимых заболеваний (АР, атопического дерматита, назального полипоза) у больных ХОБЛ была невысокой. Определение маркеров Т2-воспаления ДП необходимо для выбора персонализированной терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АР – аллергический ринит
АХДД – антихолинергический препарат длительного действия
БА – бронхиальная астма
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ДДБА – длительно действующий β_2 -адреномиметик
ДП – дыхательные пути
ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КДП – клещи домашней пыли
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СГКС – системный глюкокортикостероид

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРС – хронический риносинусит
ЭОЗ – эозинофилы периферической крови
CAT [COPD (chronic obstructive pulmonary disease) Assessment Test] – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких
FeNO – оксид азота выдыхаемого воздуха
GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
Ig – иммуноглобулин
NO – оксид азота
Th – Т-хелпер

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report>. Accessed: 01.12.2024.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Accessed: 01.12.2024.
- Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00576-2021. DOI:10.1183/23120541.00576-2021
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;(20):52-9 [Sergeeva GR, Emelyanov AV. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(20):52-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-461
- Fernandes L, Rane S, Mandrekar S, Mesquita AM. Eosinophilic airway inflammation in patients with stable biomass smoke- versus tobacco smoke-associated chronic obstructive pulmonary disease. *J Health Pollut.* 2019;9(24):191209. DOI:10.5696/2156-9614-9.24.191209
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-700. DOI:10.1183/09031936.00162414
- Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):6-14. DOI:10.1164/rccm.200510-1659PP
- Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2014;43(1):64-71. DOI:10.1183/09031936.00162912
- Putcha N, Fawzy A, Matsui EC, et al. Clinical phenotypes of atopy and asthma in COPD: A meta-analysis of SPIROMICS and COPDGen. *Chest.* 2020;158(6):2333-45. DOI:10.1016/j.chest.2020.04.069
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Ссылка активна на 28.11.2024 [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Accessed: 28.11.2024 (in Russian)].
- Busby J, Holweg CTJ, Chai A, et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics:

- An interventional open-label study. *Thorax*. 2019;74(8):806-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2018-212709
13. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: Role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thor Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34-51. DOI:10.1177/2040622315609251
 14. Beech A, Higham A, Booth S, et al. Type 2 inflammation in COPD: Is it just asthma? *Breathe (Sheff)*. 2024;20(3):230229. DOI:10.1183/20734735.0229-2023
 15. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Мерзоева З.М., и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144-52 [Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):144-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000426
 16. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-4. DOI:10.1164/rccm.201701-0009LE
 17. Landis S, Suruki R, Maskell J, et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK clinical practice research datalink. *COPD*. 2018;15(2):177-84. DOI:10.1080/15412555.2018.1441275
 18. Kolsum U, Damera G, Pham TH, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181-4.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.027
 19. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5753524. DOI:10.1155/2022/5753524
 20. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):69. DOI:10.1007/s11882-017-0739-5
 21. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases. *Cells*. 2023;12(21):2518. DOI:10.3390/cells12212518
 22. Yatera K, Mukae H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma. *Respir Investig*. 2019;57(4):295-7. DOI:10.1016/j.resinv.2019.03.007
 23. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
 24. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
 25. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088-98. DOI:10.1056/NEJMoa1106469
 26. Ansarin K, Chatkin JM, Ferreira IM, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to pulmonary function. *Eur Respir J*. 2001;17(5):934-8. DOI:10.1183/09031936.01.17509340
 27. Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P, et al. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701457. DOI:10.1183/13993003.01457-2017
 28. Tiew PY, Ko FWS, Pang SL, et al. Environmental fungal sensitisation associates with poorer clinical outcomes in COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000418. DOI:10.1183/13993003.00418-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Локальный AL-амилоидоз

Н.А. Кашавцева^{✉1}, И.Г. Рехтина¹, А.М. Ковригина^{1,2}, Т.П. Данилина¹, Л.П. Менделеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Локальный AL-амилоидоз (амилоидома) – редкое заболевание с неясным патогенезом и неразработанными подходами к лечению. В статье представлены 3 клинических случая локального AL-амилоидоза с поражением дыхательных путей, глаз, мягких тканей лица. Опухолевые образования состояли из амилоидных масс, в которых «замурованы» единичные монотипические плазматические клетки. Для верификации клеточного субстрата применяли метод хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к легким цепям иммуноглобулинов. Типирование амилоида проведено с использованием FITC-меченных антител к kappa и lambda легким цепям после ферментативной обработки парафиновых срезов проназой. Отсутствие моноклональной секреции (в 2 случаях) затрудняло оценку эффективности проводимого лечения. Учитывая распространенность и тяжесть поражения жизненно важных органов, а также рецидивирующий характер течения заболевания, назначена системная комбинированная терапия таргетными препаратами. В течение одного года наблюдения констатирована стабилизация процесса у всех пациенток. Тем не менее клонредуцирующая терапия при локальном AL-амилоидозе не рассматривается как стандартная опция, а ее целесообразность и эффективность требуют дальнейшего подтверждения.

Ключевые слова: локальный AL-амилоидоз, амилоидома

Для цитирования: Кашавцева Н.А., Рехтина И.Г., Ковригина А.М., Данилина Т.П., Менделеева Л.П. Локальный AL-амилоидоз. Терапевтический архив. 2025;97(3):257–262. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203136

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Localized AL amyloidosis. Case report

Nelly A. Kashchavtseva^{✉1}, Irina G. Rekhina¹, Alla M. Kovrigina^{1,2}, Tatyana P. Danilina¹, Larisa P. Mendeleeva¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Localized light chain (AL) amyloidosis (amyloidoma) is a rare disease with unclear pathogenesis and undeveloped approaches to therapy. This article presents 3 clinical observations of localized AL amyloidosis with lesions of the respiratory tract, eyes, and soft tissues of the face. Tumor masses consisted of amyloid masses in which single monotypic plasma cells were "embedded". To verify the cell substrate, the method of chromogenic *in situ* hybridization with probes to immunoglobulin light chains was used. Amyloid typing was performed using FITC-labeled antibodies to kappa and lambda light chains after enzymatic treatment of paraffin sections with pronase. The absence of monoclonal secretion (in two cases) made it difficult to assess the efficacy of the therapy. Taking into account the prevalence and severity of vital organs damage, as well as the recurrent nature of the disease course, systemic combination therapy with targeted drugs was prescribed. Stabilization of the process in all patients was stated during one year of follow-up. Nevertheless, clonreducing therapy in localized AL amyloidosis is not considered as a standard option, its feasibility and efficacy requires further confirmation.

Keywords: localized AL amyloidosis, amyloidoma

For citation: Kashchavtseva NA, Rekhina IG, Kovrigina AM, Danilina TP, Mendeleeva LP. Localized AL amyloidosis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(3):257–262. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203136

Введение

В большинстве случаев AL-амилоидоз (AL-A) – системное заболевание, морфологический субстрат которого представлен аберрантными плазматическими клетками

или В-лимфоцитами в костном мозге (КМ). Синтезируемые моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов (Ig) в составе амилоида откладываются в сосудах и интерстиции внутренних органов, приводя к нарушению их архи-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кашавцева Нелли Александровна – врач-гематолог отделения химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: kashchavtseva.n@blood.ru

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Данилина Татьяна Павловна – врач-патологоанатом патолого-анатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, рук. управления по научной и образовательной работе ФГБУ «НМИЦ гематологии»

[✉]Nelly A. Kashchavtseva. ORCID: 0009-0001-9235-7853

Irina G. Rekhina. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Tatyana P. Danilina. ORCID: 0000-0001-8877-9458

Larisa P. Mendeleeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

тектоники и функции. При системном AL-A наиболее часто поражаются сердце и почки – в 60–68% случаев, а печень и нервная система – в 14–21% [1, 2].

Значительно реже, в 7% всех случаев AL-A, наблюдают локальную форму AL-A (амилоидому) [3]. Диагноз локального AL-A основан на обнаружении опухоли, состоящей из амилоида. При этом аберрантные плазматические клетки находятся внутри амилоидных масс и отсутствуют в КМ. Моноклональную секрецию выявляют лишь в 7–22% случаев [3–5].

Как правило, клеточный субстрат при локальной форме AL-A настолько минимален, что его трудно верифицировать при световой микроскопии без применения высокочувствительных методов. По данным литературы лимфоплазматичный инфильтрат в амилоидоме удалось выявить лишь у 50% пациентов, а подтвердить клональность клеток – у 30% [4].

Чаще всего (в 29–54% случаев) локальный AL-A обнаруживают в дыхательных путях (гортани, трахее), реже (в 13–21%) – в мочевыводящих путях. Описано также поражение кожи (в 11–16% случаев), желудочно-кишечного тракта (в 12–15%), глаз (в 4–12%), лимфатической системы (в 1–5%) [3–5]. По некоторым данным поражение глаз наблюдают чаще – в 26% случаев [6].

В качестве терапевтических подходов при локальном AL-A обычно применяют иссечение амилоидных масс, реже – лучевую терапию и другие методы лечения (инстилляции диметилсульфоксида при поражении мочевого пузыря, системные глюкокортикостероиды при поражении легких, локальные инъекции глюкокортикостероидов при поражении гортани, а у пациентов с поражением конъюнктивы и кожи – инъекции колхицина) [3].

При анализе результатов лечения у 16 пациентов с локальным AL-A за период наблюдения 12–69 мес в 53% случаев отмечено улучшение течения заболевания, в 31% – стабилизация заболевания, в 15,8% – нет данных об ответе на терапию, в 0,2% констатирована прогрессия. Общая выживаемость в течение 5 лет составила 92%, в течение 10 лет – 78%, что сопоставимо с общей выживаемостью в популяции здоровых людей. Выживаемость без прогрессирования в течение 5 лет составила 82%. Рецидивы наблюдали у 27% пациентов. Медиана времени до развития рецидива составила 57 мес за период наблюдения 18–79 мес [6]. Однако, несмотря на благоприятный прогноз для жизни в целом, в ряде случаев локальный AL-A характеризуется тяжелым течением, приводит к поражению жизненно важных органов и инвалидизации.

Опыт системной клонредуцирующей терапии у пациентов с локальным AL-A отсутствует. Нам удалось найти описание лишь одного клинического случая применения бортезомиба и дексаметазона у пациентки с локализованным амилоидозом гортани. Через 3 мес терапии достигнуто клиническое улучшение. Однако AL-вариант амилоидоза не доказан, лечение проводили эмпирически [7].

Мы представляем 3 клинических случая доказанного локального AL-A, при которых впервые применяли системную клонредуцирующую терапию таргетными препаратами.

Материалы и методы

С целью идентификации отложений амилоидных масс в биоптате пораженных органов использовали гистохимическое окрашивание Конго-красным. Для верификации клеточного субстрата применяли метод хромогенной *in situ* гибридизации (CISH) с зондами к легким цепям Ig.

Типирование амилоида проводили с использованием FITC-меченных антител к каппа и лямбда легким цепям после ферментативной обработки парафиновых срезов проназой.

Для исключения системного AL-A всем пациентам выполняли цитологическое, гистологическое и иммунофенотипическое исследование КМ. Для определения аберрантности плазматических клеток использовали метод 13-проточной многоцветной цитофлуориметрии.

В качестве клонредуцирующей терапии последовательно назначали комбинации препаратов, включающих даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, леналидомид.

Клинический случай 1

У пациентки Н. 35 лет в 2020 г. появились охриплость голоса, ощущение инородного тела в гортани. При ларингоскопии выявлено опухолевидное образование в подскладочном пространстве гортани. В феврале 2021 г. в биоптате образования обнаружен амилоид (типирование амилоида не проводили). В мае 2021 г. выполнена резекция амилоидных масс CO₂ лазером. Однако через 5 мес диагностирован рецидив заболевания, амилоидные массы повторно удалены лазером. Еще через 6 мес развилась острая дыхательная недостаточность вследствие обструкции нижних дыхательных путей, в связи с чем выполнена экстренная трахеостомия.

В марте 2023 г. больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с жалобами на осиплость голоса, ощущение инородного тела в гортани, трудноотделяемую мокроту, периодические подъемы температуры тела до субфебрильных значений на фоне частых острых респираторных инфекций за последние 6 мес. При осмотре – дыхание через трахеостомическую трубку, увеличение небных миндалин. Со стороны других внутренних органов патологии не выявлено.

В клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи – без отклонений. В миелограмме – плазматические клетки 3,2%. При проточной цитофлуориметрии аберрантные плазматические клетки в КМ не выявлены. В трепанобиоптате КМ патологии не найдено. В сыворотке и моче парапротеин отсутствовал, содержание свободных легких цепей Ig находилось в пределах референсных значений.

При ларингоскопии выявлено циркулярное сужение просвета подскладочного пространства гортани и трахеи (до 6–7 мм) рубцовой тканью, в связи с чем было невозможно провести бронхоскоп через рот. При бронхоскопии (через трахеостому) на передней стенке гортани визуализировано полиповидное образование высотой 0,3 см и диаметром 0,2 см. Стенки трахеи и крупных бронхов мелкобугристые (плюс-ткань), слизистая утолщена и контактно кровоточива, с множественными грануляциями, суживающими просвет главных бронхов и промежуточного бронха справа (рис. 1).

Магнитно-резонансная (МР)-томография мягких тканей шеи и органов грудной клетки показала гиперплазию лимфоидной ткани глоточного кольца (преимущественно небных миндалин): левая небная миндалина – 20×12×34 мм, правая небная миндалина – 17×10×30 мм. Вследствие ярко выраженной гиперплазии лимфоидных структур просвет рото-, гортаноглотки резко сужен. Определялись стеноз подскладочного отдела гортани и трахеи за счет циркулярного рубца, утолщение стенок гортани и трахеи. Компьютерная томография органов грудной клет-

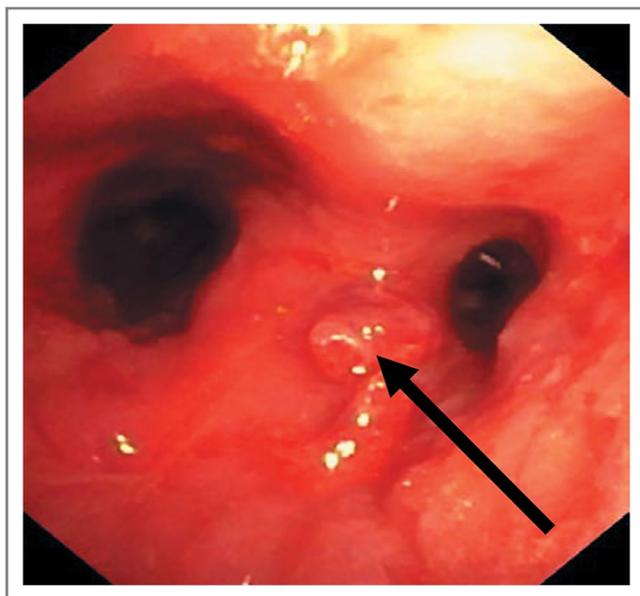


Рис. 1. Бронхоскопия. Стенки трахеи и крупных бронхов мелкобугристые (определяется плюс-ткань), слизистая с множественными грануляциями, суживающими просвет главных бронхов.

Fig. 1. Bronchoscopy. The walls of the trachea and large bronchi are finely lumpy (plus tissue is determined), mucous with multiple granulations narrowing the lumen of the main bronchi.

ки также подтвердила резкое циркулярное диффузное утолщение стенок трахеи до 5,3 мм и бронхов (в большей степени главных и верхнедолевых, больше справа).

В биоптате бронха в строме выявлено отложение Конго-позитивного гомогенного бесклеточного материала с яблочно-зеленоватым свечением в поляризованном свете (амилоида). Среди амилоидных масс обнаружена скудная очагово-интерстициальная инфильтрация из мелких лимфоидных клеток с примесью зрелых плазматических клеток (рис. 2, а, б). В участках отложения амилоида выявлена фиксация легких цепей лямбда (+++) при отсутствии фик-

сации легких цепей каппа (рис. 2, с, d). Методом CISH среди масс амилоида выявлены небольшие скопления плазматических клеток, монотипичных по легкой цепи лямбда, при этом каппа-позитивные клетки единичны.

На основании физикальных, инструментальных, патоморфологических методов исследования установлен диагноз: локальный AL/λ амилоидоз с поражением миндалин, гортани, трахеи и бронхов.

В связи с поражением жизненно важного органа (дыхательных путей), прогрессирующим течением и распространенностью процесса начата системная терапия, направленная на редукцию клона aberrантных плазматических клеток. После 6 курсов лечения, включающего даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, в гортани, трахее и бронхах выявленные изменения сохранились, однако отмечено некоторое уменьшение в размерах небных миндалин: справа – с 21×16×36 до 17×13×31 мм, слева – с 20×14×33 до 16×10×25 мм. Состояние расценено как стабилизация. Учитывая отсутствие методов контроля за эффективностью терапии (отсутствие моноклональной секреции, измеряемого клеточного субстрата), решено продолжить лечение с добавлением иммуномодуляторов по программе: даратумумаб, леналидомид, дексаметазон. Лечение продолжается в настоящее время.

Клинический случай 2

У пациентки Д. 48 лет в 2018 г. появилось образование в подъязычной области, которое увеличивалось в течение 3 лет (рис. 3). Кроме того, отмечено увеличение размеров подчелюстных слюнных желез и слезной железы справа. Заболевания соединительной ткани, в том числе IgG4-ассоциированные, исключены. В сентябре 2022 г. пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии». При обследовании выявлены образование мягкотканной плотности 5×2 см в подъязычной области, плотные безболезненные новообразования 5×5 см, спаянные с окружающими тканями в поднижнечелюстной области с обеих сторон, образование в проекции правой слезной железы, птоз верхнего века справа. При обследовании изменения со стороны других внутренних органов не выявлены. В клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи – без отклонений. В миелограмме – плазма-

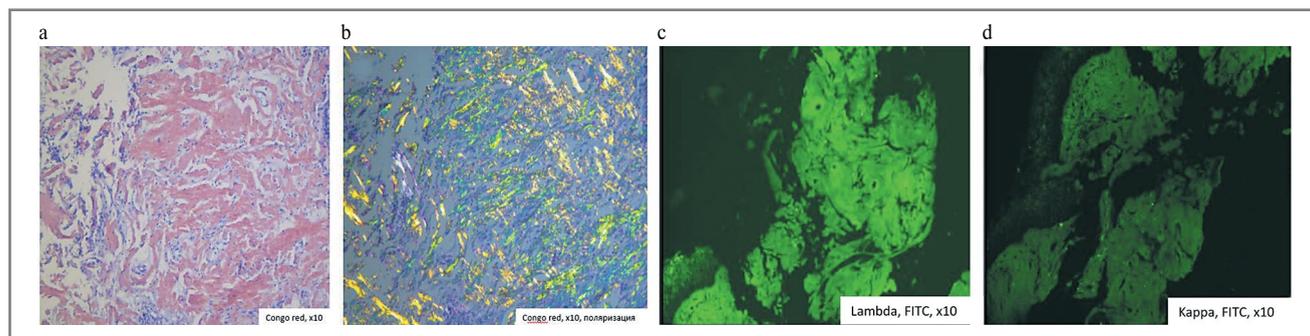


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата бронха: а – Конго-позитивный гомогенный бесклеточный материал (амилоид), скудная очагово-интерстициальная лимфоплазматическая инфильтрация; б – амилоидные массы с яблочно-зеленоватым свечением в поляризованном свете; с, d – иммунофлуоресцентное исследование с применением FITC к каппа и лямбда моноклональным легким цепям [с – в участках отложения амилоида – экспрессия легких цепей лямбда (+++), d – экспрессия легких цепей каппа (-)].

Fig. 2. Histologic examination of the bronchus biopsy specimen: a – Congo-positive homogeneous cell-free material (amyloid), scant focal interstitial lymphoplasmacytic infiltration; b – amyloid masses with apple-greenish luminescence in polarized light; c, d – immunofluorescence study with FITC to kappa and lambda monoclonal light chains [c – in the areas of amyloid deposition – expression of lambda light chains (+++), d – expression of kappa light chains (-)].

тические клетки 0,8%. При проточной цитофлуориметрии aberrантные плазматические клетки в КМ не обнаружены. При исследовании трепанобиоптата КМ патологии не найдено. В сыворотке и моче парапротеин отсутствовал, содержание свободных легких цепей Ig находилось в пределах референсных значений.

Согласно компьютерной томографии миндалины Вальдейерова кольца увеличены (глочная, небная, язычная) с наличием кальцинатов – суммарные размеры глоточной миндалины 21×56×38 мм. Диагностировано увеличение правой слезной железы (9×20 мм), подчелюстных слюнных желез (правая – 22×22×42 мм, левая – 28×29×46 мм).

Биоптат новообразования в ротовой полости представлен фрагментами фиброзной ткани с массивными отложениями аморфных эозинофильных масс. При окраске Конго-красным выявлены участки депонирования конгофильного вещества с эффектом двулучепреломления в поляризованном цвете. Среди амилоидных масс определены немногочисленные плазматические и мелкие лимфоидные клетки. При иммуногистохимическом исследовании «замурованные» плазматические клетки экспрессировали CD138 (мембранная реакция), были негативны при реакциях с антителом к CD19, монотипичны по легкой цепи лямбда. В участках отложения амилоида выявлена экспрессия легких цепей лямбда (+), фиксация легких цепей капта отсутствовала. На основании полученных данных установлен диагноз: локальный AL/λ амилоидоз с поражением полости рта, миндалин, слюнных и слезных желез.

Пациентке проведено 6 курсов терапии с применением бортезомиба, циклофосамида, дексаметазона. При контрольном обследовании размеры новообразований в ротовой полости остались прежними, однако наблюдали незначительное уменьшение подчелюстных слюнных желез: справа – с 42×18 до 38×16 мм, слева – с 48×22 до 42×18 мм. Далее терапию продолжили с добавлением иммуномодуляторов по программе: даратумумаб, леналидомид, дексаметазон. В настоящее время пациентка продолжает лечение.

Клинический случай 3

У пациентки С. 74 лет в декабре 2020 г. появилось плотное безболезненное образование в наружных отделах правой орбиты (размеры 28×15×30 мм), которое удалили. Однако через 1 год в том же месте развился рецидив, аналогичные новообразования появились на верхнем веке слева. В феврале 2022 г. повторно удалено образование на правой орбите, а также проведена лазерэксцизия новообразования левого верхнего века. При гистологическом исследовании выявлены депозиты амилоида, но типирование амилоида не проводили. В дальнейшем выполнена конформная лучевая терапия на правую глазницу в дозе 30 Грэй, однако положительной динамики не достигнуто, размеры новообразования увеличились до 40×35×30 мм. Кроме того, на протяжении 2,5 лет пациентка наблюдала увеличение размеров околоушных и подчелюстных слюнных желез. Впервые больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в январе 2024 г. Она предъявляла жалобы на дискомфорт в глазницах, опущение верхних век, неполное смыкание глазной щели правого глаза, увеличение больших слюнных желез. В общем клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи отклонения от нормы отсутствовали. В отличие от предыдущих пациенток у нее обнаружены моноклональная секрция свободных легких цепей λ 545 мг/л (N 5,7–26,3 мг/л) и белок Бенс-Джонса в концентрации 0,19 г/л. При этом

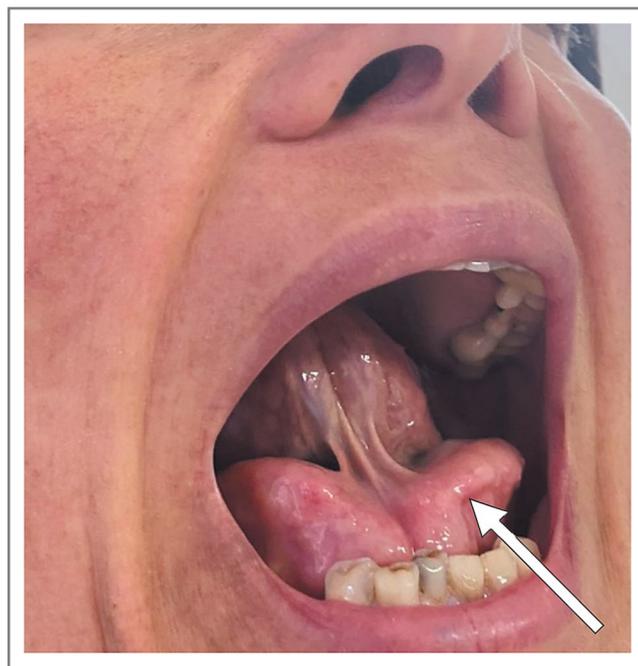


Рис. 3. Мякотканые новообразования в подъязычной области.

Fig. 3. Soft tissue neoplasms in the hyoid region.



Рис. 4. Бугристые разрастания в верхненаружных отделах орбит, в проекции слезных желез. Птоз верхних век, неполное смыкание глазной щели справа с ущемлением конъюнктивы.

Fig. 4. Bumpy growths in the upper external parts of the orbits, in the projection of the lacrimal glands. Ptosis of the upper eyelids, incomplete closing of the eye slit on the right side with conjunctival impingement.

aberrантных плазматических клеток в КМ не выявлено. Поражение других органов-мишеней (почек, сердца, печени, нервной системы) отсутствовало. При осмотре в наружных отделах орбит визуализированы бугристые новообразования кожи. При пальпации в проекции слезных желез определены крупные плотные образования (рис. 4). Наблюдали птоз верхнего века правого глаза, незначительный экзофтальм, несмыкание глазной щели с ущемлением конъюнктивы в наружных отделах. Пальпировались резко

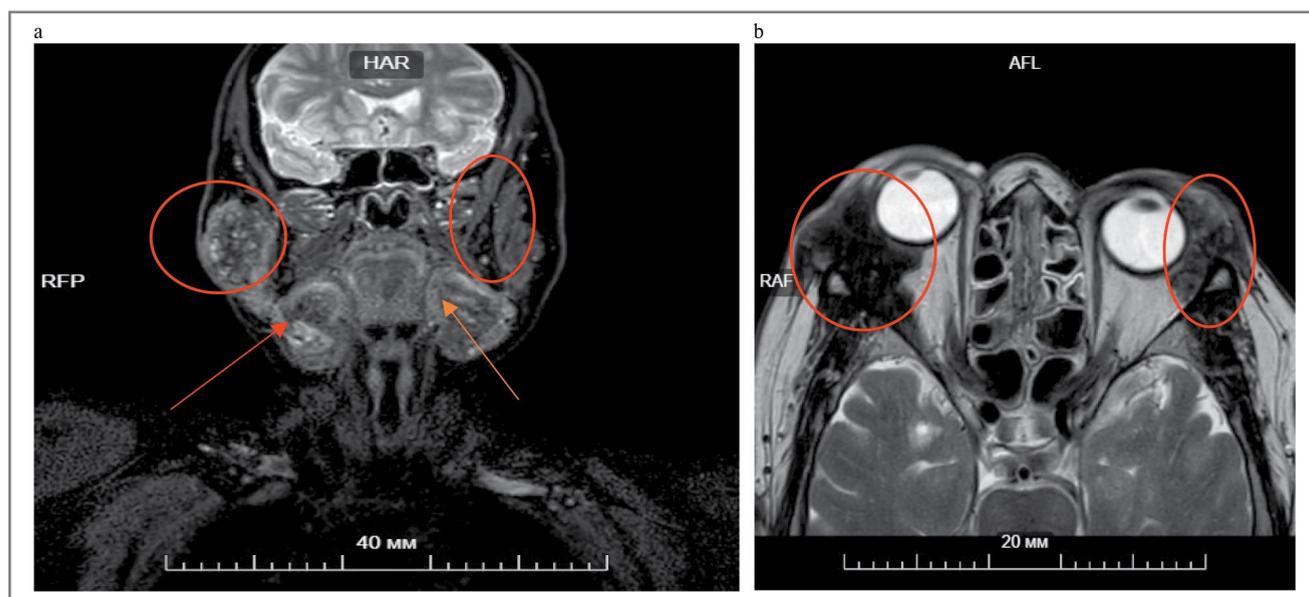


Рис. 5. МР-томография мягких тканей лица и орбит: *a* – увеличенные в размерах поднижнечелюстные и околоушные слюнные железы; *b* – правая орбита (объемное образование в верхнем наружном квадранте орбиты без четких границ, с распространением в подкожно-жировую клетчатку и на область слезной железы); левая орбита (в проекции слезной железы патологические массы с неоднородным МР-сигналом).

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the soft tissues of the face and orbits: *a* – enlarged submandibular and parotid salivary glands; *b* – right orbit (volumetric mass in the upper outer quadrant of the orbit without clear boundaries, with spreading into the subcutaneous fatty tissue and to the lacrimal gland area); left orbit (pathologic masses with inhomogeneous MR-signal in the projection of the lacrimal gland).

увеличенные каменистой плотности околоушные и подчелюстные слюнные железы.

На МР-томографии мягких тканей лица и орбит выявлено увеличение околоушных слюнных желез: правой – до 62×45×48 мм, левой – до 47×35×60 мм, а также подчелюстных слюнных желез – до 43×32×55 и 47×35×60 мм соответственно. Наружная прямая мышца правого глаза утолщена до 5 мм, инфильтрирована по наружному контуру и компримирована объемным образованием, располагающимся в верхнем наружном квадранте орбиты, размерами 51×35×32 мм, без четких границ, с распространением в подкожно-жировую клетчатку и на область слезной железы. В проекции слезной железы левой орбиты визуализированы патологические массы размерами 35×21×28 мм (рис. 5).

При гистологическом исследовании в биоптате образования орбиты обнаружены массивные депозиты амилоида, мелкие скопления плазматических клеток. В участках отложения амилоида выявлена экспрессия легких цепей лямбда (+). Экспрессия легких цепей каппа отсутствует. В биоптате околоушной слюнной железы обнаружены отложения амилоида с примесью зрелых плазматических клеток, монотипичных по легкой цепи лямбда. Наряду с этим выявлена крупноочаговая лимфоидная инфильтрация, представленная поликлональными CD20+ В-клетками и CD3+ Т-клетками, что указывает на реактивный характер инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании отношение IgG4/CD138 составило <40% (данные в пользу IgG4-ассоциированного заболевания отсутствовали).

На основании полученных данных установлен диагноз: локальный AL/λ амилоидоз с поражением мягких тканей орбит, больших слюнных желез (околоушных, подчелюстных).

Начата терапия, включающая бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. После 2 курсов наблюдали эффектив-

ное снижение моноклональной секреции: содержание свободных легких цепей лямбда снизилось с 545 до 36,5 мг/л (на 94%), белок Бенс-Джонса в моче не определен. Однако в связи с длительным несмыканием глазной щели правого глаза из-за массивных разрастаний амилоида наблюдали постоянное травмирование роговицы, что осложнилось ее перфорацией и отслаиванием оболочек глаза. В мае 2024 г. выполнены эвисцерация с инверсией заднего полюса правого глаза, временная блефарорафия. В последующем планируется имплантация глазного протеза. В настоящее время пациентка продолжает получать противоопухолевое лечение.

Обсуждение

Характерная особенность локального AL-A (амилоидомы) – макроскопическая визуализация опухоли при осмотре или инструментальных методах исследования. Мы представили 3 клинических случая локального AL-A с поражением дыхательных путей, глаз и мягких тканей. Во всех случаях процесс характеризовался медленно прогрессирующим течением, а анамнез заболевания составил 3–4 года. К особенностям локального AL-варианта следует отнести минимальный клеточный морфологический субстрат, трудно идентифицируемый при световой микроскопии, что требует применения особых высокочувствительных методов – хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к каппа и лямбда легким цепям (CISH). Только при выполнении CISH удалось обнаружить монотипичные плазматические клетки, которые присутствовали в минимальном количестве.

У одной из 3 пациенток выявлена моноклональная секреция, что подтверждает возможность ее наличия при локальном AL-A. По нашему мнению, основными отличиями локального AL-A от системного являются вовлечение КМ,

что можно подтвердить путем обнаружения aberrантных плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии, а также отсутствие поражения органов-мишеней (сердце, почки, печень).

Стоит отметить, что определение типа белка-предшественника крайне важно, т.к. возможны различные варианты локализованного амилоидоза, в том числе AA-амилоидоз, что предполагает разные подходы к лечению.

Несмотря на отсутствие системного AL-A и благоприятный прогноз для жизни в целом, мы наблюдали тяжелое инвалидизирующее повреждение внутренних органов. В первом случае пациентке установлена трахеостомическая трубка, а в третьем случае больной пришлось удалить глаз ввиду массивного поражения и перфорации роговицы.

Применяемые ранее методы лечения в виде удаления опухолевых масс, лучевой терапии оказались малоэффективны. Несмотря на то что локальный AL-A не рассматривается в качестве показания к системной клонредуцирующей терапии, мы впервые применили системную комбинированную терапию таргетными препаратами, включающими ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела к CD38. Эффективность терапии при локальном AL-A оценить достаточно трудно, особенно при отсутствии моноклональной секреции. Некоторое уменьшение в размерах миндалин и отсутствие увеличения амилоидных образований позволяют констатировать стабилизацию процесса. Полная регрессия амилоидом вряд ли возможна.

Дальнейшее наблюдение за пациентками и накопление клинического опыта позволят получить более четкое представление о целесообразности и эффективности клонреду-

цирующей терапии при распространенных и рецидивирующих формах локального AL-A.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

КМ – костный мозг

AL-A – амилоидоз

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Palladini G, Schönland S, Merlini G, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):19. DOI:10.1038/s41408-023-00789-8
- Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71-80. DOI:10.1182/blood.2019004460
- Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, et al. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):908-17. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.02.016
- Basset M, Hummedah K, Kimmich C, et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. *Am J Hematol.* 2020;95(10):1158-19. DOI:10.1002/ajh.25915
- Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e241-50. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00068-X
- ТАО П.П., Рамеев В.В., Рамеева А.С., и др. Проблемы диагностики и лечения локального AL амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(3):39-46 [Tao PP, Rameev VV, Rameeva AS, et al. Diagnosis and treatment of localized AL-amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2019;28(3):39-46 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-3-39-46
- Dabholkar YG, Wadhwa A, Verma B. Isolated Primary Laryngeal Amyloidosis: A Case Series of a Rare Presentation of Change in Voice. *An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics.* 2021;13(2):73-5. DOI:10.5005/jp-journals-10003-1384

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

ГЭРБ-ассоциированная гранулема гортани: серия клинических наблюдений

С.В. Старостина[✉], О.В. Ташян, М.Г. Мнацаканян, К.А. Назаров, Л.С. Карапетян, П.А. Лоскутова, И.В. Куприна

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

Аннотация

Гранулема гортани – доброкачественное новообразование, располагающееся на голосовых отростках черпаловидных хрящей. Причинами развития могут быть продленная или травматичная интубация (23%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, приводящая к хроническому кашлю (30%), избыточная голосовая нагрузка (33%); соответственно, различают постинтубационные, контактные и идиопатические гранулемы. При ларингофарингеальном рефлюксе (ЛФР) – внепищеводном проявлении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни морфологические изменения слизистой оболочки гортани и глотки возникают в результате прямого воздействия кислотного содержимого желудка, пепсина, желчи и панкреатических ферментов, вызывающих развитие контактной гранулемы гортани. Диагностика ЛФР включает анализ анамнеза жизни пациента, регистрацию жалоб с помощью опросников, оценку клинико-функционального состояния гортани с помощью визуально-аналоговых шкал рефлюксных признаков, применение инструментальных методов и лабораторных тестов. Последние определяют значение кислотности желудочного сока, желчных кислот, пепсина, а также наличие *Helicobacter pylori*. Инструментальные методы включают эзофагогастродуоденоскопию, видеоларингостробоскопию, манометрию пищевода и 24-часовую рН-импедансометрию – наиболее точный метод диагностики рефлюксов в пищеводе независимо от значений рН болюса. При видеоларингостробоскопии у пациентов с ЛФР часто выявляется поражение гортани в виде отечности, гиперплазии слизистой оболочки межчерпаловидной складки и задних отделов голосовых складок. Лечение пациентов с контактными гранулемами гортани основывается на комбинации антирефлюксной терапии и фонопедии. Хирургическое вмешательство необходимо только при больших размерах гранулемы для морфологической верификации и восстановления просвета голосовой щели. Комплексная рациональная терапия пациентов с ЛФР, включающая ингибиторы протонной помпы, прокинетики и антацидные препараты, способна повысить эффективность хирургического лечения пациентов с гранулемой гортани и снизить риск рецидивов. Представленные в статье собственные клинические наблюдения подчеркивают важность междисциплинарного подхода ларингологов и гастроэнтерологов к диагностике и лечению пациентов с рефлюкс-ассоциированными гранулемами гортани, делающего возможным минимизировать и в некоторых случаях избежать операции.

Ключевые слова: ларингофарингеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, доброкачественные новообразования гортани, пахидермия, гранулема, видеоларингостробоскопия, гортань

Для цитирования: Старостина С.В., Ташян О.В., Мнацаканян М.Г., Назаров К.А., Карапетян Л.С., Лоскутова П.А., Куприна И.В. ГЭРБ-ассоциированная гранулема гортани: серия клинических наблюдений. Терапевтический архив. 2025;97(3):263–271.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203133

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Гранулема гортани – доброкачественное новообразование, располагающееся на голосовых отростках черпаловидных хрящей с одной или двух сторон [1]. Причинами развития могут быть продленная или травматичная интубация (23%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), приводящая к хроническому кашлю (30%), избыточная голосовая нагрузка (33%); соответственно, разли-

чают постинтубационные, контактные и идиопатические гранулемы [2].

По данным систематического обзора Р. Karkos и соавт. (2014 г.), у 76% пациентов с гранулемами выявляется ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) [3]. Термин ЛФР впервые применен J. Koufman (1994 г.) и отнесен Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи к внепищеводным клиническим

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: starostina_sv@inbox.ru

Ташян Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Мнацаканян Марина Генриковна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы №1

Назаров Константин Андреевич – клин. ординатор каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Карапетян Лиана Самвеловна – канд. мед. наук, ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины

Лоскутова Полина Анатольевна – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова

Куприна Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1

[✉]Svetlana V. Starostina. E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7165-1308

Olga V. Tashchyan. ORCID: 0000-0001-6759-6820

Marina G. Mnatsakanyan. ORCID: 0000-0001-9337-7453

Konstantin A. Nazarov. ORCID: 0009-0008-6253-4338

Liana S. Karapetyan. ORCID: 0000-0002-3376-3747

Polina A. Loskutova. ORCID: 0009-0007-8532-7203

Irina V. Kuprina. ORCID: 0000-0002-5854-8082

GERD-associated laryngeal granuloma: a series of clinical observations. Case report

Svetlana V. Starostina[✉], Olga V. Tashchyan, Marina G. Mnatsakanyan, Konstantin A. Nazarov, Liana S. Karapetyan, Polina A. Loskutova, Irina V. Kuprina

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

Abstract

Laryngeal granuloma is a benign neoplasm located on the vocal processes of the arytenoid cartilage. The causes of development may be prolonged or traumatic intubation (23%), gastroesophageal reflux disease leading to chronic cough (30%), excessive vocal load (33%); respectively, post-intubation, contact and idiopathic granulomas are distinguished. In laryngopharyngeal reflux, an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease, morphological changes in the mucous membrane of the larynx and pharynx occur as a result of direct exposure to acidic stomach contents, pepsin, bile and pancreatic enzymes that cause the development of contact laryngeal granuloma. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux includes analysis of the patient's life history, registration of complaints using questionnaires, assessment of the clinical and functional state of the larynx using visual analog scales of reflux signs, the use of instrumental methods and laboratory tests. The latter determine the acidity of gastric juice, bile acids, pepsin, as well as the presence of *Helicobacter pylori*. Instrumental methods include esophagogastroduodenoscopy, videolaryngostroboscopy, esophageal manometry and 24-hour pH impedancometry – the most accurate method for diagnosing reflux in the esophagus, regardless of the pH of the bolus. During videolaryngostroboscopy in patients with the laryngopharyngeal reflux, laryngeal lesion is often detected in the form of swelling, hyperplasia of the mucous membrane of the intercostal fold and posterior vocal folds. The treatment of patients with laryngeal contact granulomas is based on a combination of antireflux therapy and phonopedia. Surgical intervention is necessary only in the case of large granuloma sizes for morphological verification and restoration of glottis patency. Complex rational therapy of patients with laryngopharyngeal reflux, including the use of proton pump inhibitors, prokinetics and antacids, can increase the effectiveness of surgical treatment of patients with laryngeal granuloma and reduce the risk of recurrence. The own clinical observations presented in the article emphasize the importance of an interdisciplinary approach of laryngologists and gastroenterologists to the diagnosis and treatment of patients with reflux-associated laryngeal granulomas, which makes it possible to minimize and in some cases avoid surgery.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal disease, benign diseases of the larynx, pachyderma, granuloma, videolaryngostroboscopy, larynx

For citation: Starostina SV, Tashchyan OV, Mnatsakanyan MG, Nazarov KA, Karapetyan LS, Loskutova PA, Kuprina IV. GERD-associated laryngeal granuloma: a series of clinical observations. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):263–271.

DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203133

проявлениям гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [4]. При ЛФР морфологические изменения слизистой оболочки гортани и глотки возникают в результате прямого воздействия кислотного содержимого желудка, пепсина, желчи и панкреатических ферментов, вызывающих развитие межчерпаловидной пахидермии и контактной гранулемы гортани [5–7]. Повышенный интерес к изучению заболевания связан с развитием доброкачественных новообразований гортани, встречающихся в 55–70% всех продуктивных процессов верхних дыхательных путей, 3–8% могут озлокачиваться [8]. Контактные гранулемы чаще выявляются у женщин (до 76%), но даже при постинтубационных гранулемах ГЭР является основным предрасполагающим фактором [7, 9]. Гранулемы не имеют тенденции к малигнизации, однако частота рецидивов достигает 40–92% [7, 10, 11].

Эпидемиология

Частота выявления внепищеводных проявлений ГЭРБ по результатам исследования ProGERD, проводимого в Германии, Австрии и Швейцарии, составила 32,8% у 6215 пациентов с изжогой, среди которых патология гортани встречалась в 10,4%, хронический кашель – в 13%. Хронический кашель и расстройства гортани наиболее отмечены у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ ($n=3245$) с подтверждением в данной группе ЛФР в 34,9% [12].

Популяционное исследование МЭГРЕ, проведенное по международной методологии в шести городах России, продемонстрировало распространенность ГЭРБ в 13,3% с разбросом по городам 11,3–14,3%. С использованием адаптированного и валидированного опросника Клиники Мейо (США) обследованы 7812 респондентов старше 18 лет, отобранных методом случайной выборки; выделены частые симптомы – отрыжка воздухом (24,3%), хронич-

еский кашель (22,9%), боль за грудиной (15,1%), дисфония (11,4%) [13].

В многоцентровом исследовании Д.С. Бордина и соавт. (2015–2017 гг.) в восьми городах России проведено анкетирование 6132 пациентов в возрасте 18–90 лет (40,1% мужчин и 59,9% женщин; средний возраст – $46,6 \pm 15,4$ года) по короткому варианту опросника клиники Мейо (США), первично обратившихся в амбулаторные медицинские учреждения по любой причине, в том числе не имевших жалоб со стороны органов пищеварения: распространенность ГЭРБ составила 34,2% [14].

Распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98% (95% доверительный интервал – ДИ 12,47–15,56%) населения и показывает, что почти каждый 7-й человек сталкивается с симптомами данного заболевания [9]. Болезнь может изменяться в зависимости от различных демографических и клинических факторов, диагностируется чаще у пациентов старше 40 лет [15].

R. Ylitalo и соавт. (2002 г.) и R. Leonard и соавт. (2005 г.) выявили эпизоды кислотно-фарингеального рефлюкса у пациентов с гранулемой гортани в 65 и 87% соответственно. Также R. Ylitalo и соавт. (2002 г.) показали, что доля эпизодов кислотно-фарингеального рефлюкса оказалась значительно выше у пациентов с идиопатической гранулемой голосового отростка по сравнению со здоровыми людьми [16, 17]. T. Navas и соавт. (1999 г.) обнаружили эпизоды ЛФР у 76% (42 из 55) пациентов с гранулемой голосового отростка, среди них 10 прошли двухзондовое рН-мониторирование с подтверждением эпизодов проксимального кислотного рефлюкса [18]. G. Svensson и соавт. выявили наличие ГЭРБ у 82% пациентов с гранулемой голосового отростка или контактными язвами черпаловидного хряща [19]. В других исследованиях клинические симптомы ЛФР/ГЭР выявлены у 25–100% пациентов с гранулемой [20–23].

Этиопатогенез

Прямое воздействие желудочного содержимого, желчи и панкреатических ферментов на слизистую оболочку гортани и глотки вызывает отек, воспаление, изъязвление и гранулема, а непрягая активация рефлексорных механизмов вызывает проявление эзофагобронхиального рефлюкса [7, 24, 25].

ЛФР и ГЭР могут иметь различные механизмы развития [26]. Возникновение ЛФР возможно вследствие нарушения двигательной функции пищевода и недостаточности верхнего пищевода сфинктера, а также снижения тонуса мышц глотки [27]. Высокая кислотность рефлюктата в сочетании с пепсином и желчными кислотами, имеющими протеолитическую активность и проявляющими большую агрессивность при низком рН, является основным фактором повреждения тканей. В то же время содержание фермента карбоангидразы в гортани ниже, чем в пищеводе, а отсутствие наблюдается в 64% случаев [28]. В результате увеличивается время инактивации рефлюкса в гортани и быстрее повреждается слизистая оболочка, что может вызывать боль в горле даже без типичного симптома ГЭРБ – изжоги. Основной причиной ГЭР является снижение сократительной активности нижнего пищевода сфинктера (НПС) или его непродолжительное расслабление, что способствует обратному потоку содержимого желудка в пищевод [29, 30]. Другим важным фактором в развитии ГЭРБ является нарушение перистальтики пищевода после приема пищи: у 50% пациентов с данной нозологией отмечается снижение силы сдавливания пищевода [31]. От активности перистальтики пищевода зависит эффективность объемного компонента пищевода клиренса, а действие химического компонента – от процесса слюноотделения и содержания в слюне бикарбонатов, нейтрализующих кислотное содержимое. Кроме того, муцин слизистой оболочки пищевода играет важную защитную роль [26, 32].

Повышенный индекс массы тела и наличие абдоминального ожирения увеличивают риск развития заболевания [28, 33]. Курение, употребление алкоголя и некоторых лекарственных препаратов, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов [34], а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы способствуют более выраженным проявлениям ГЭРБ [35].

Клиника

Согласно Монреальской классификации клинических проявлений ГЭРБ [36] данное заболевание может проявляться как пищеводными, так и внепищеводными симптомами. К типичным пищеводным симптомам рефлюкса относят изжогу, отрыжку, срыгивание и одинофагию [36–38].

Внепищеводные проявления рефлюксной болезни включают отоларингологический, бронхолегочный и стоматологический синдромы. Некоторые из них, такие как рефлексорный кашель, хронический ларингит, вызванные рефлюксом в гортань, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов, достоверно связаны с ГЭРБ [38–40]. Клинические проявления ЛФР возможны даже при отсутствии выраженных эзофагеальных симптомов [41].

Гортанные симптомы могут быть единственными проявлениями ГЭРБ, к последним относятся: хронический кашель, ощущение «кома» или жжения в горле, застоя слизи в глотке, дисфония, дисфагия, ларингоспазм. Непродуктивный кашель обусловлен не только прямым воздействием пищевода-желудочного рефлюктата на слизистую гортани, но и вагусным раздражением, возникающим на фоне

бронхоспазма [42]. Охриплость является преходящим симптомом, появляющимся утром и уменьшающимся в течение дня [43]. В отличие от классической ГЭРБ симптомы ЛФР усиливаются в вертикальном положении, пациенты не всегда отмечают изжогу, выраженность симптомов не коррелирует с повышенным индексом массы тела [44].

Диагностика ЛФР включает: тщательный анализ анамнеза жизни пациента, регистрацию жалоб по данным опросников [24] и оценку клинично-функционального состояния гортани [25], применение инструментальных методов и лабораторных тестов [28, 45].

Наиболее доступным методом диагностики ЛФР и ассоциированного с ним поражения гортани является регистрация жалоб по данным опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI), а также оценка клинично-функционального состояния гортани при помощи визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков (RFS) [24, 25].

Лабораторные показатели определяют значение кислотности желудочного сока и пепсина, наличие *Helicobacter pylori*, фермента карбоангидразы и других показателей [37, 38, 45]. Положительный ответ на эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в комбинации с прокинетики и определение содержания пепсина в слюне также могут являться альтернативными методами диагностики [29].

Инструментальные методы включают эзофагогастро-дуоденоскопию для визуальной оценки состояния пищевода и желудка, видеоларингостробоскопию (ВЛСС), фиброоптическую ларингоскопию, манометрию пищевода и 24-часовую рН-импедансометрию – наиболее точный метод диагностики рефлюксов в пищевод независимо от значений рН болюса. Возможность одновременно верифицировать высокие эпизоды рефлюкса и его физические свойства позволяет дополнительно диагностировать у пациентов наличие отрыжки и регургитации [27, 29].

При проведении ВЛСС пациентов с ЛФР часто выявляется поражение гортани в виде отека и гиперплазии слизистой оболочки межчерпаловидной и задних отделов голосовых складок, ведущих к развитию пахидермии и гранулемы [45].

Лечение пациентов с ГЭРБ-ассоциированными (контактными) гранулемами гортани основывается на комбинации антирефлюксной терапии и фонопедии. Антирефлюксная терапия является ведущей при гранулеме гортани, а хирургическое вмешательство проводится только при обструкции дыхательных путей или с целью морфологической верификации образования [3].

Хирургическое лечение связано с анестезиологическими рисками и рецидивами, но и после операции антирефлюксная терапия назначается с целью профилактики рецидивов [7, 11]. Метаанализ, проведенный С. Rimoli и соавт (2018 г.) в отношении инволюции и рецидива гранулемы после хирургического лечения, будь то первичное или рецидивирующее, не показал разницы между проанализированными методами лечения: хирургическое удаление являлось самым быстрым, однако с учетом частых рецидивов по эффективности не превосходило другие методы лечения. Длительная ингаляционная терапия будесонидом и сульфатом цинка представлена авторами как возможный, но мало изученный вариант лечения [7].

Большинство авторов сходятся во мнении, что хирургическое вмешательство необходимо в случае больших размеров гранулемы, морфологической верификации и восстановления проходимости голосовой щели. Комплексная терапия пациентов с ЛФР, включающая ИПП, прокинетики

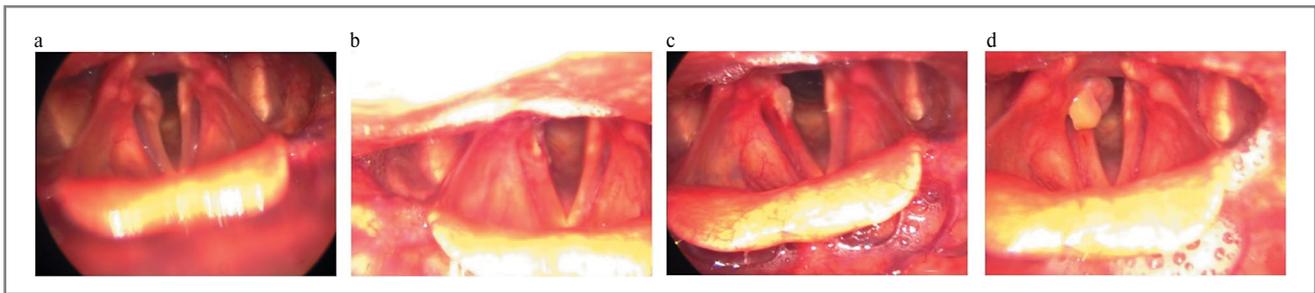


Рис. 1. Эндофото при ВЛСС пациента Д.: *a* – до операции; *b* – 7-е сутки после операции; *c* – через 2 мес; *d* – через 4 мес после 1-го курса лечения – рецидив гранулемы.

Fig. 1. Endophoto with video pharyngostroboscopy of patient D.: *a* – before surgery; *b* – 7 days after surgery; *c* – 2 months later; *d* – 4 months after the first course of treatment – recurrence of granuloma.

и антацидные препараты, способна повысить эффективность хирургического лечения и снизить риск рецидивов рефлюкс-ассоциированных новообразований гортани, а также имеет значительный потенциал в уменьшении или полной регрессии гранулемы гортани [6, 46, 47].

Цель статьи – представить собственные клинические наблюдения контактной гранулемы гортани и показать возможности междисциплинарного подхода к рациональному ведению больных с данной патологией.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Д., 40 лет, поступил в Клинику болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) 17.10.2022 с жалобами на периодическую охриплость, «раздвоение» голоса, ощущение кома и горечи в горле.

Из анамнеза: в 2022 г. после неоднократных острых респираторных вирусных инфекций ЛОР-врачом поликлиники обнаружено новообразование правой голосовой складки; по поводу ГЭРБ длительно наблюдался у гастроэнтеролога, прошел полный курс антирефлюксного лечения, на фоне которого отмечал уменьшение горечи и исчезновение кома в горле, однако дисфония продолжала беспокоить. Осматривался в клинике трижды на фоне и после лечения у гастроэнтеролога по месту жительства: несмотря на заключение (ремиссия ГЭРБ), местной положительной динамики при ВЛСС не отмечено. В связи с онконастороженностью пациента с целью морфологической верификации образования принято решение о хирургическом лечении.

По данным ВЛСС – межчерпаловидная складка пастозна, на правой голосовой в задней трети в зоне голосового отростка черпаловидного хряща обнаружено новообразование дольчатой структуры размером 4×5 мм, флотирующее при фонации, с повышенной инъекцией сосудов и гладкой поверхностью (рис. 1, *a*).

Пациенту 18.10.2022 в Клинике болезней уха, горла и носа выполнена прямая опорная микроларингоскопия с удалением новообразования. По данным гистологического исследования – слизистая оболочка с хроническим воспалением, отеком стромы и полипоподобным образованием. Диагноз: контактная гранулема. В послеоперационном периоде отмечалась устойчивая положительная динамика, выражающаяся в улучшении звучности голоса. При выписке при ВЛСС от 24.10.2022 – умеренные реактивные явления, фибриновые отложения в зоне хирургического вмешательства (рис. 1, *b*).

Консультирован гастроэнтерологом Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – УКБ №1 02.11.2022: диагноз – ГЭРБ, дискинезия желчевыводящих путей. Назначено: Эглонил 50 мг по 1 таблетке 2 раза в день перед едой утром и днем, курс 4–6 нед; Альфазокс/Маалокс 1 ст. ложка 3 раза в день после еды 2–3 нед; Трихопол 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день после еды 7 дней; Иберогаст 20 капель 3 раза в день на 1/4 стакана воды за 30 мин до еды курсом 6–8 нед.

Через 2 мес у пациента возобновились дисфония и ощущение инородного тела в горле. При ВЛСС от 19.12.2022 – межчерпаловидная складка пастозна и инъецирована, в задней трети правой голосовой складки – мягкотканые разрастания слизистой размерами 4×3 мм, отделяемое слизистого характера – во входе в пищевод (рис. 1, *c*). После повторной консультации гастроэнтерологом 20.12.2022 проведена рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки с контрастированием. Заключение: недостаточность кардии, умеренно выраженный желудочно-пищеводный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс. Принято решение о проведении терапии удвоенными дозами ИПП по схеме на фоне приема прокинетики и эзофагопротекторов.

На приеме 14.02.2023 – после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции – пациент жаловался на периодическую охриплость и «утомляемость» голоса. ВЛСС показала рецидив флотирующей блюдцеобразной гранулемы с гладкой поверхностью размерами 6×7 мм на правой голосовой складке (рис. 1, *d*). Рекомендовано: продолжить лечение в отделении гастроэнтерологии УКБ №1, при отсутствии положительной динамики (в период ремиссии ГЭРБ) возможно удаление гранулемы.

По данным выписного эпикриза: состояние пациента можно расценивать в рамках ГЭРБ с внепищеводными проявлениями; в данном случае патологические рефлюксы являются основным фактором, повреждающим слизистую голосовых складок гортани и вызывающим описываемые пациентом симптомы. Выявлена билиарная дисфункция на фоне дисформии и дискинезии желчного пузыря, начата терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, снижающей концентрацию холестерина в желчи и ее литогенный индекс, что предупреждает развитие в персептиве сладж-синдрома и конкрементов желчного пузыря. В отделении возобновлена антирефлюксная терапия рабепразолом 40 мг 2 раза в день, Мотилиумом 10 мг 3 раза в день и Альфазоксом 1 саше 3 раза в день.

При осмотре 26.05.2023 пациент отмечал улучшение голосовой функции, однако чувство кома в горле сохранялось. При ВЛСС выявлено значительное уменьшение размеров гранулемы правой голосовой складки до 2×3 мм по

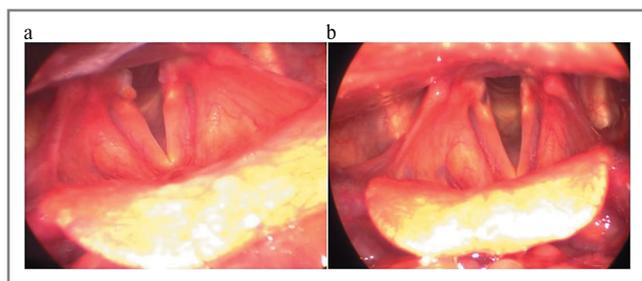


Рис. 2. Эндофото при ВЛСС пациента Д.: *a* – через 3 мес после курса антирефлюксной терапии; *b* – через 6 мес после повторного курса терапии удвоенными дозами ИПП в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (полная инволюция гранулемы правой голосовой складки).

Fig. 2. Endophoto with video pharyngostroboscopy of patient D.: *a* – 3 months after the course of antireflux therapy; *b* – 6 months after the repeated course of therapy with doubled doses of PPIs in combination with UDCA (complete involution of the granuloma of the right vocal fold).

сравнению с данными от 27.04.2023; пастозность межчерпаловидной складки купировалась (рис. 2, *a*).

Полученные данные показали, что лечение, назначенное гастроэнтерологом, положительно отразилось на субъективном состоянии пациента и привело к уменьшению гранулемы правой голосовой складки более чем в 2 раза.

Позже, 24.08.2023, жалобы сократились до периодической слабости голоса после длительной речевой нагрузки. При осмотре – дыхание и голосообразование не страдает, легкая диплофония при интонировании фраз. При ВЛСС – полная инволюция образования в зоне голосового отростка правого черпаловидного хряща, умеренный гипотонус голосовых складок в средней трети (рис. 2, *b*). Рекомендованы дыхательная и ортофоническая гимнастика, Мильгамма по 1 таблетке 3 раза в день 1 мес внутрь, соблюдение гигиены голоса и длительное наблюдение гастроэнтеролога.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Л., 36 лет, обратилась в Клинику болезней уха, горла и носа 21.09.2022 с жалобами на наличие трахеостомической трубки, умеренную охриплость. Из анамнеза: в 2014 г. выполнена тиреоидэктомия по поводу диффузного токсического зоба, в 2019 г. во время беременности (34 нед) отметила ухудшения дыхания. В связи с декомпенсацией хронического паралитического стеноза гортани пациентке экстренно по месту жительства выполнена трахеостомия на фоне парасреднего положения неподвижных голосовых складок (рис. 3, *a*). Из сопутствующих заболеваний – сахарный диабет 2-го типа.

В апреле 2022 г. проведена плановая холодноплазменная задняя хордэктомия с аритеноидотомией слева в условиях прямой опорной микроларингоскопии. В послеоперационном периоде отмечалось полное восстановление дыхания через естественные пути с закрытой трахеостомической канюлей через 2 мес (рис. 3, *b*). В августе 2022 г. обратилась с возобновлением жалоб на затруднение дыхания при закрытой трахеостомической трубке. При ВЛСС – левая голосовая складка в латеропозиции, правая расположена срединно; в задней трети оперированной левой складки определяется гранулема с неровной поверхностью розового цвета размерами 6×5 мм, закрывающая просвет голосовой щели (рис. 3, *c*). Предположена рефлюксная природа

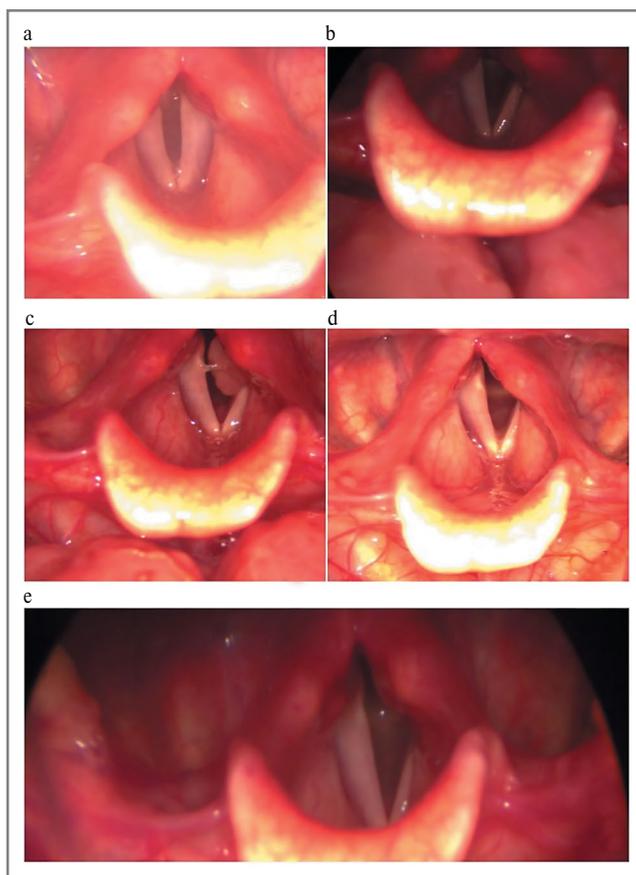


Рис. 3. Эндофото при ВЛСС пациентки Л.: *a* – до операции на левой голосовой складке; *b* – через 2 мес после холодноплазменной аритеноидохордотомии слева; *c* – 4 мес после операции – гранулема в зоне голосового отростка левого черпаловидного хряща; *d* – 4 мес после дообследования и курса усиленной антирефлюксной терапии – полная инволюция гранулемы; *e* – 9 мес после пластики кожнотрахеального дефекта.

Fig. 3. Endophoto with video pharyngostroboscopy of patient L.: *a* – before surgery on the left vocal fold; *b* – 2 months after cold plasma arithenoidochordotomy on the left; *c* – 4 months after surgery – granuloma in the area of the vocal process of the left arytenoid cartilage; *d* – 4 months after further examination and a course of enhanced antireflux therapy – complete involution of granuloma; *e* – 9 months after plastic surgery of a skin-tracheal defect.

образования: пациентка консультирована гастроэнтерологом и обследована в отделении гастроэнтерологии УКБ №1.

Из результатов проведенного обследования следовало, что быстрое развитие гранулемы голосовой складки связано, вероятнее всего, с наличием у больной ЛФР. Усугубило появление рефлюкса наличие аксиальной грыжи пищевода и отверстия диафрагмы и декомпенсация паралитического стеноза гортани на фоне беременности. Учитывая осложнения рефлюксной болезни в виде формирования гранулемы голосовой складки, с хирургом обсуждался вопрос возможности хирургического лечения ГЭРБ – решено провести суточную импеданс-рН-метрию и манометрию пищевода для оценки рефлюксов, определения физического состояния рефлюксанта и высоты проксимального пространства рефлюксов.

Заключение суточной рН-импедансометрии пищевода и желудка (Гастроскан ИАМ) от 13.10.2022: датчики рН установлены в глотке на уровне 27 см выше края НПС (датчик 3), в пищеводе на уровне 5 см выше края НПС (датчик 2), в желудке – на уровне 7 см (датчик 1) от нижнего края НПС. По данным суточной рН-метрии глотки (датчик 3) в течение дня минимальное значение рН составило 5,4 единицы. Эпизоды кислых ГЭР не выявлены. По данным суточной рН-метрии пищевода (датчик 2) в течение дня зарегистрировано 8 кратковременных физиологических кислых (рН менее 4) рефлюксов, связанных с едой, продолжительностью до 2 мин. Ночью выявлен 1 кратковременный кислый рефлюкс продолжительностью до 1 мин; % времени с рН<4 составил 0,45% времени исследования (норма). По данным суточной рН-метрии желудка зарегистрирована: повышенная пристеночная концентрация ионов Н⁺ (гиперацидность), признаки незначительного дуоденогастрального рефлюкса в желудке в ранние утренние часы. **По данным 24-часовой импедансометрии** всего зарегистрировано 60 преимущественно слабокислых ГЭР (физиологическое количество): 34 жидких рефлюкса, из них 7 кислых, 26 слабокислых и 1 слабощелочной; 26 мешанных рефлюксов, из них 3 кислых, 21 слабокислый и 2 слабощелочных. Из общего числа рефлюксов в ночные часы выявлено 3 низких жидких ГЭР. ЛФР, достигающих уровня 27 см над краем НПС, не выявлено.

Заключение по исследованию двигательной функции пищевода – манометрия высокого разрешения, импедансометрия (SOLARGI, LABORIE/MMS) от 13.10.2022: в режиме HRM давление покоя ВПС в норме, раскрытие ВПС в ответ на глоток в пределах нормальных значений; I тип пищеводно-желудочного перехода. Давление покоя НПС на нижних границах нормы, обусловлено давлением ножек диафрагмы. Раскрытие НПС в ответ на влажный глоток в норме. Сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические со сниженной интегральной сократимостью в дистальном отделе 10% глотков. В 90% глотков – отсутствие сокращений пищевода. **Манометрический диагноз** (в соответствии с Чикагской классификацией v.4): Неэффективная перистальтика. Резерв сократительной способности пищевода отсутствует.

У пациентки выявлен терминальный пептический рефлюкс-эзофагит, начата антисекреторная и антирефлюксная терапия, продолжена гипогликемическая и заместительная гормональная терапия метформином 1000 мг вечером и L-Тироксином 75 мг/сут утром натощак.

Через 2 мес поддерживающей терапии – при отсутствии противопоказаний от гастроэнтеролога – 05.12.2022 пациентка поступает в Клинику болезней уха, горла и носа для планового удаления гранулемы гортани с последующим пластическим закрытием трахеостомы. Однако при повторной ВЛСС гранулема на оперированной левой голосовой складке не обнаружена (рис. 3, d), подголосовое пространство свободно, что подтверждено ретроградно с помощью гибкого эндоскопа Olympus. Пациентка деканюлирована, прошла контрольный период наблюдения (7 дней) в условиях ЛОР-стационара с проведением нагрузочных проб; 12.12.2022 выполнена пластика кожно-трахеального дефекта местными тканями. После заживления послеоперационной раны первичным натяжением пациентка выписана под наблюдение гастроэнтеролога и ЛОР-врача по месту жительства с восстановлением дыхания через естественные пути.

При контрольной ВЛСС от 25.09.2023: правая голосовая складка расположена срединно, левая – в латеропози-

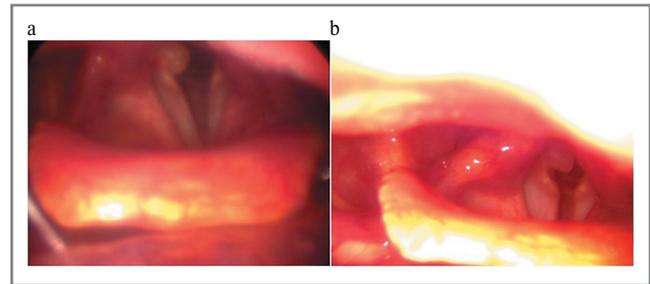


Рис. 4. Эндофото при ВЛСС пациента У.: а – до курса антирефлюксного лечения; б – 3 мес после лечения.

Fig. 4. Endophoto with video pharyngostroboscopy of patient U.: а – before the course of antireflux treatment; б – 3 months after treatment.

ции, просвет голосовой щели 8–9 мм, рецидива гранулемы не выявлено, умеренная пастозность левой черпалонадгортанной складки (рис. 3, e). По согласованию с гастроэнтерологом рекомендованы курсы антирефлюксной терапии 2 раза в год (весна, осень), дыхательная и ортофоническая гимнастика.

Клиническое наблюдение 3

Пациент У, 90 лет, консультирован в Клинике болезней уха, горла и носа 19.04.2023 – предъявлял жалобы на дискомфорт в горле, охриплость в течение года. При ВЛСС: визуализированы гранулема правой голосовой складки 4×3 мм в зоне голосового отростка правого черпаловидного хряща на широком основании серо-розового цвета, слизь во входе в пищевод, пастозность межчерпаловидной складки (рис. 4, a). Гастроэнтерологом рекомендовано обследование с подбором антирефлюксной терапии в условиях отделения гастроэнтерологии УКБ №1.

По данным выписного эпикриза от 22.05.2023: изменения в гортани связаны с ГЭР и являются отражением непосредственного повреждения слизистой голосовых складок агрессивным рефлюксом. Начата терапия антисекреторными препаратами в удвоенной дозе, прокинетическими и антацидными препаратами, лечение переносил хорошо, отмечалась положительная динамика. Учитывая клиническую картину, больному назначены длительный курс антирефлюксной терапии, модификация режима питания и диеты, проведение контрольного эндоскопического исследования через 3 мес с возможной биопсией (эзофагогастроуденоскопия, ВЛСС) при условии отмены антикоагулянтов или перехода на введение низкомолекулярных гепаринов.

При осмотре оториноларингологом 08.09.2023 – жалобы на эпизоды охриплости и дискомфорт в горле. Пациент отмечал нормализацию состояния на фоне приема антирефлюксной терапии, однако по завершении курса лечения симптомы рецидивировали. При ВЛСС: уменьшение гранулемы правой голосовой складки 3×2 мм в зоне голосового отростка черпаловидного хряща (рис. 4, b) в сравнении с эндоскопической картиной от 19.04.2023. По данным выписного эпикриза из отделения гастроэнтерологии от 25.09.2023: на фоне проведенной антирефлюксной терапии отмечены положительная эндоскопическая динамика в виде уменьшения зоны гранулезной ткани и элиминация симптомов рефлюкса, однако по завершении курса лечения ранее беспокоящие симптомы рецидивировали. При контрольном обследовании выявлены эндоскопические признаки эрозивного рефлюкс-

эзофагита, пищевода Барретта, однако гистологическая верификация его затруднена невозможностью забора биопсийного материала из пищевода в связи с приемом большим антикоагулянтов и сложностью смены варианта антикоагулянтной терапии. В связи с этим пациенту рекомендованы длительная антисекреторная терапия удвоенными дозами ИПП, ситуационный прием антацидов, курсы прокинетики.

Обсуждение

«Золотой стандарт» диагностики ЛФР и ГЭР – суточное импеданс-рН-мониторирование пищевода, однако метод является дорогостоящим, инвазивным и может провоцировать усиление симптомов при выполнении его не в период ремиссии заболевания [48].

Важность неинвазивной диагностики подтверждает факт разработки собственных версий опросников для диагностики и мониторинга симптомов ЛФР [49]. М.А. Рябова и соавт. (2021 г.) представили неинвазивный метод сопоставления ларингоскопических признаков с наибольшей диагностической чувствительностью и типичных для ЛФР симптомов по результатам заполнения пациентом опросника, позволяющего подтвердить или исключить заболевание с вероятностью 93,2% [50].

J. Rudman и соавт. (2020 г.) рекомендуют начинать лечение пациентов с ЛФР и гранулемами гортани с антирефлюксной терапии в качестве первичного метода; в двух группах сравнения хирургических и нехирургических пациентов успешное лечение отмечалось именно в нехирургической группе пациентов (30% против 67%; $p=0,039$) [51].

J. Lechien и соавт. (2020 г.) не обнаружили преимущества использования ИПП в стандартной дозе, в частности лансопризола, относительно плацебо и даже отметили ухудшение состояния пациентов в группе, принимавшей препарат, на 2,4 балла (16,0 в группе с ИПП и 13,6 – в группе плацебо) [49]. Однако С. Liu и соавт. сообщили в метаанализе 8 исследований (370 пациентов), что ИПП эффективнее плацебо в купировании симптомов ЛФР (стандартизованная разница средних – 1,22; 95% ДИ 0,93–1,58) [52]. Метаанализ С. Wei (2016 г.) – 13 рандомизированных контролируемых исследований (831 пациент) – показал более выраженный регресс клинических проявлений ЛФР с применением ИПП по данным опросника RSI в сравнении с плацебо (стандартизованная разница средних 3,65; 95% ДИ 1,56–5,75) [53].

И.В. Маев и соавт. (2019 г.) при установлении диагноза ЛФР рекомендуют терапию ИПП с приемом в стандартной дозировке дважды в день на протяжении 3–6 мес [54].

К. Li и соавт. (2021 г.) считают, что монотерапия ИПП не является методом выбора лечения ЛФР и ассоциированной патологии гортани; сочетание изменения образа жизни, прекращения употребления алкоголя и курения, контроля лишней массы тела может значимо улучшить прогноз и уменьшить частоту рецидивов гранулемы [55]. Тщательный сбор жалоб и анамнеза жизни, данных о ре-

жиме и характере питания пациента позволяет индивидуализировать рекомендации в зависимости от конкретных факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса [36].

Заключение

Таким образом, несмотря на проведенные исследования в диагностике и лечении пациентов с ЛФР и ГЭР, многие вопросы остаются открытыми; более глубокое понимание этой проблемы требует дальнейшего изучения. Рациональная терапия пациентов с ЛФР имеет значительный потенциал в инволюции клинических симптомов или полного регресса гранулемы гортани. Это подчеркивает важность развития новых методов диагностики и лечения для разработки индивидуальных схем ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Представленные в статье собственные клинические наблюдения подчеркивают важность междисциплинарного подхода ларингологов и гастроэнтерологов к диагностике и лечению пациентов с рефлюкс-ассоциированными гранулемами гортани, что делает возможным минимизировать и в некоторых случаях избежать хирургического вмешательства при рационально подобранных схемах и сроках консервативного лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВЛСС – видеоларингостробоскопия
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал

ИПП – ингибиторы протонной помпы
ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс
НПС – нижний пищеводный сфинктер

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рябова М.А., Улупов М.Ю., Малкова М.Е. Факторы риска развития и рецидива неспецифической гранулемы гортани. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(9(II)):60-1. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Factory_riska_razvitiya_i_recidiva_nespecificheskoy_granulemy_gortani/ Ссылка активна на 27.11.2023 [Ryabova MA, Ulupov MYu, Malkova ME. Faktory riska razvitiia i retsidiva nespetsificheskoi granulemy gortani. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(9(II)):60-1. Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Factory_riska_razvitiya_i_recidiva_nespecificheskoy_granulemy_gortani/ Accessed: 27.11.2023 (in Russian)].
2. Shimazu R, Kuratomi Y, Aoki S, Inokuchi A. Laryngeal granuloma in experimental rats with gastroesophageal reflux disease and mechanically injured vocal cord mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(4):247-51. DOI:10.1177/0003489414525018. PMID: 24671480
3. Karkos PD, George M, Van Der Veen J, et al. Vocal process granulomas: a systematic review of treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(5):314-20. DOI:10.1177/0003489414525921
4. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):32-5. DOI:10.1067/mhn.2002.125760
5. Wang L, Liu X, Liu YL, et al. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(6):765-71. DOI:10.1016/j.otohns.2010.08.018
6. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(5):762-82. DOI:10.1177/0194599819827488
7. Rimoli CF, Martins RHG, Catâneo DC, et al. Treatment of post-intubation laryngeal granulomas: systematic review and proportional meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):781-9. DOI:10.1016/j.bjorl.2018.03.003
8. Дайхес Н.А., Нажмудинов И.И., Гусейнов И.Г., Романенко С.Г. Добракачественные и предраковые заболевания гортани: клинические рекомендации. М. 2014. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/b53/Добракачественные%20и%20предраковые%20заболевания%20гортани.pdf>. Ссылка активна на 20.11.2023 [Daikhes NA, Nazhmudinov II, Guseinov IG, Romanenko SG. Dobrokachestvennyie i predrakovyye zaboolevaniya gortani: klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2014. Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/b53/Добракачественные%20и%20предраковые%20заболевания%20гортани.pdf>. Accessed: 20.11.2023 (in Russian)].
9. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
10. Storck C, Brockmann M, Zimmermann E, et al. Laryngeales Kontakt granulom. Ätiologie, Symptomatik, Diagnose und Therapie. *HNO*. 2009;57(10):75-80. DOI:10.1007/s00106-008-1778-y
11. Ma L, Xiao Y, Ye J, et al. Analysis of therapeutic methods for treating vocal process granulomas. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(3):277-82. DOI:10.3109/00016489.2014.986756
12. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1515-20. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
13. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicentertrial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Diseasein Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2011;83(1):45-50 (in Russian)].
14. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
15. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. 2021;72(1):21-8. DOI:10.32394/rpzh.2021.0145
16. Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(5, pt. 1):441-6. DOI:10.1177/000348940211100509
17. Leonard R, Kendall K. Effects of voice therapy on vocal process granuloma: a phonoscopic approach. *Am J Otolaryngol*. 2005;26(2):101-7. DOI:10.1016/j.amjoto.2004.08.010
18. Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope*. 1999;109(2, pt. 1):301-6. DOI:10.1097/00005537-199902000-00023
19. Svensson G, Schale NL, Fex S. Pathogenesis of idiopathic contact granuloma of the larynx: results of a prospective clinical study. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;449:123-5. DOI:10.3109/00016488809106393
20. Tsunoda K, Ishimoto S-I, Suzuki M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastroesophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(1):88-92. DOI:10.1080/00016480600606665
21. Lei L, Yang H, Zhang X, Ren J. Comparison of the effects of esomeprazole plus mosapride citrate and botulinum toxin A on vocal process granuloma. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(5):593-7. DOI:10.1016/j.amjoto.2017.01.039
22. He C, Yu J, Huang F, Shao J. The utility of narrow band imaging in endoscopic diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(5):715-9. DOI:10.1016/j.amjoto.2019.06.009
23. Martins RHG, Dias NH, Soares CSP, Gramuglia ACJ. Treatment of laryngeal granulomas. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(3):e322-e324. DOI:10.1055/s-0039-1688456
24. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274-7. DOI:10.1016/s0892-1997(02)00097-8
25. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111(8):1313-7.
26. Brown J, Shermetaro C. Laryngopharyngeal Reflux. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519548/> Accessed: 20.11.2023.
27. Zhang C, Liu Z, Zhang J, et al. Comparison of Reflux Symptom Score versus Reflux Symptom Index in screening laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2023;133(9):2104-9. DOI:10.1002/lary.30489
28. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренива-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):126-33 [Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(2):126-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
29. Nota A, Pittari L, Paggi M, et al. Correlation between Bruxism and Gastroesophageal Reflux Disorder and Their Effect on Tooth Wear. A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(4):1107. DOI:10.3390/jcm11041107
30. Yuming T, Yuping Z, Yihan L, et al. Acupuncture Improved the Function of the Lower Esophageal Sphincter and Esophageal Motility in Chinese Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Randomized Trial. *Gastroenterol Res Pract*. 2023;4645715. DOI:10.1155/2023/4645715
31. Старостина С.В., Махов В.М., Большаков А.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):9-14 [Starostina SV, Makhov VM, Bolshakov AV. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):9-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.11.190637

32. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2022;37:747-54. DOI:10.1007/s10654-022-00842-z
33. Dean L. Esomeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype. 2012 Oct 1 [Updated 2019 Sep 23]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100896/> Accessed: 26.11.2023.
34. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep.* 2019;92(4):321-5. DOI:10.15386/mpr-1323
35. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-43. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
37. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/> Accessed: 20.11.2023.
38. Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):521-5 [Radtsig EYu, Konstantinov DI. Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(4):521-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200814
39. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, et al. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3877-84. DOI:10.1016/j.jaip.2021.09.0031
40. Анготоева И.Б., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология.* 2022;21(1):19-26 [Angotoeva IB, Shhepkina EV, Magomedova MM. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaia otorinolaringologiya.* 2022;21(1):19-26 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-1-19-26
41. Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):837-45.
42. Старостина С.В., Махов В.М., Сторонова О.А., и др. Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. *Медицинский совет.* 2020;(16):62-72 [Starostina SV, Makhov VM, Storonova OA, et al. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. *Medical Council.* 2020;(16):62-72 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-16-62-72
43. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician.* 2017;46(1):34-9.
44. Pendleton H, Ahlner-Elmqvist M, Olsson R, et al. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2013;13(1):11. DOI:10.1186/1472-6815-13-11
45. Koufman JA, Rees CJ, Frazier WD, et al. Office-based laryngeal laser surgery: a review of 443 cases using three wavelengths. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(1):146-51. DOI:10.1016/j.otohns.2007.02.041
46. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, et al. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184-91. DOI:10.1055/s-0033-1352504
47. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):289-301. DOI:10.1053/j.gastro.2017.07.040
48. O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2021;372:m4903. DOI:10.1136/bmj.m4903
49. Lechien JR, Saussez S, Muls V, et al. Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *J Clin Med.* 2020;9(11):3618. DOI:10.3390/jcm9113618
50. Рябова М.А., Шумилова Н.А., Георгиева Л.В., Тишков А.В. Скрининговый способ диагностики фаринголарингеального рефлюкса. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):236-9 [Ryabova MA, Shumilova NA, Georgieva LV, Tishkov AV. Screening method for diagnosis of pharyngolaryngeal reflux. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):236-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.3.200646
51. Rudman JR, McGee CS, Diaz J, Rosow DE. Assessing the utility of non-surgical treatments in the management of vocal process granulomas. *J Laryngol Otol.* 2020;134(1):68-73. DOI:10.1017/S0022215119002524
52. Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(7):e5149. DOI:10.1590/1414-431X20165149
53. Wei C. A meta analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(11):3795-801. DOI:10.1007/s00405-016-4142-y
54. Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., и др. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2019;3:8-16 [Maev IV, Selskaya IuV, Andreev DN, et al. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Medical Council.* 2019;3:8-16 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-3-8-16
55. Li K, Chen WY, Li YY, et al. Laryngopharyngeal reflux disease management for recurrent laryngeal contact granuloma: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(8):1989-95. DOI:10.12998/wjcc.v9.i8.1989

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Хронический бронхит – новые клинические рекомендации (основные положения)

И.В. Лешенко^{1,2}, С.Н. Авдеев^{3,4}, А.А. Зайцев^{5,6}, С.И. Овчаренко³, от имени рабочей группы по разработке и пересмотру новых клинических рекомендаций по хроническому бронхиту

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хронический бронхит (ХБ) является одним из наиболее часто диагностируемых неинфекционных хронических заболеваний. Вместе с тем при столь высокой заболеваемости ХБ, регистрируемой в Российской Федерации, данная патология требует взвешенной интерпретации клинико-функциональных показателей и дифференцированного подхода. Основные положения новых клинических рекомендаций по ХБ, которые отражены в статье, будут полезны в практической работе врача-интерниста.

Ключевые слова: хронический бронхит, клинические рекомендации, алгоритм диагностики, лечение

Для цитирования: Лешенко И.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Овчаренко С.И., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру новых клинических рекомендаций по хроническому бронхиту. Хронический бронхит – новые клинические рекомендации (основные положения). Терапевтический архив. 2025;97(3):272–278. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203134

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Chronic bronchitis – new clinical recommendations (main provisions): A review

Igor V. Leshchenko^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{3,4}, Andrey A. Zaytsev^{5,6}, Svetlana I. Ovcharenko³, on behalf of the working group for the development and revision of clinical guidelines for chronic bronchitis

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Research Institute of Phthysiolpulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthysiolpulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁵BIOTECH University, Moscow, Russia;

⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Chronic bronchitis (CB) is one of the most commonly diagnosed non-communicable chronic diseases. At the same time, with such a high incidence of CB registered in the Russian Federation, this pathology requires a balanced approach to the interpretation of clinical and functional indicators and their differentiated approach. The main provisions of the new clinical recommendations on CB, which are reflected in the article, will be useful in the practical work of an internist.

Keywords: chronic bronchitis, clinical recommendations, algorithm of diagnosis, treatment

For citation: Leshchenko IV, Avdeev SN, Zaytsev AA, Ovcharenko SI, on behalf of the working group for the development and revision of clinical guidelines for chronic bronchitis. Chronic bronchitis – new clinical recommendations (main provisions): A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(3):272–278. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203134

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лешенко Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. научно-клинического отд. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

✉ **Igor V. Leshchenko.** E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»; проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Svetlana I. Ovcharenko. ORCID: 0000-0002-8264-6635

Введение

Современных эпидемиологических исследований, посвященных распространенности хронического бронхита (ХБ), практически нет. В большинстве популяционных исследований обсуждается вопрос о распространенности хронического кашля с экспекторацией мокроты без уточнения диагноза [1, 2]. В Российской Федерации по данным одного исследования показана распространенность ХБ от 10 до 20% от всего населения [3]. По данным статистических отчетов, во многих регионах РФ ХБ остается распространенным заболеванием, превышающим долю хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) среди всех хронических заболеваний легких. Складывается впечатление, что ХБ является «дежурным» диагнозом, основываемся, по мнению врача, на клинической оценке длительного продуктивного кашля. В то же время за этим симптомом может скрываться иная патология – хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и др. [4, 5]. Расставить точки над *i*, предложив врачу алгоритм диагностики и лечения пациентов с ХБ, призваны новые клинические рекомендации и данная публикация.

Определение ХБ

ХБ клинически определяется как самостоятельное заболевание, сопровождающееся хронической бронхиальной гиперсекрецией не менее 3 мес подряд в течение двух и более лет, основным симптомом которого является продуктивный кашель, не связанный с каким-либо другим заболеванием. С клинической точки зрения диагноз ХБ – диагноз исключения.

Патогенез заболевания

Воспаление слизистой оболочки бронхов вызывают различные раздражающие вещества в сочетании с инфекцией (вирусной и бактериальной). Снижается выработка секреторного иммуноглобулина А, уменьшается содержание в слизи лизоцима и лактоферрина. Развиваются отек слизистой оболочки, а затем атрофия и метаплазия эпителия [5].

При ХБ изменяются структурно-функциональные свойства слизистой оболочки и подслизистого слоя бронхов, что выражается в гиперплазии и гиперфункции бокаловидных клеток, бронхиальных желез, гиперсекреции слизи и изменении ее свойств (слизистый секрет становится густым, вязким и засасывает реснички мерцательного эпителия). Все это приводит к нарушению в системе мукоцилиарного транспорта [5].

Диагностика ХБ

Критерии установления диагноза ХБ:

1. «Кашлевой анамнез» (кашель малопродуктивный или с выделением мокроты по крайней мере 3 мес в течение двух последовательных лет).
2. Отсутствие другой патологии бронхолегочного аппарата (туберкулеза, бронхоэктазов, пневмонии, БА, рака легкого и др.), обуславливающей «кашлевой анамнез».
3. Отсутствие обструкции дыхательных путей (обратимого и необратимого компонента) при дифференциальной диагностике с ХОБЛ и БА. Алгоритм диагностики ХБ представлен на **рис. 1** [5].

Дифференциальная диагностика ХБ проводится с заболеваниями, сопровождающимися синдромом хронического кашля (кашель, продолжающийся более 8 нед) [5–8].

Принимая во внимание потенциально широкий круг болезней/патологических состояний, сопровождающихся

Таблица 1. Перечень заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем [6]

Table 1. List of diseases accompanied by chronic cough [6]

Часто встречающиеся заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • ХОБЛ • Ятрогенный кашель (прием ингибиторов АПФ) • Кашель, связанный с заболеваниями ВДП («постназальный затек») • Кашлевой вариант БА • ГЭРБ
Менее часто встречающиеся заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Постинфекционный кашель (чаще всего связываемый с <i>Bordetella pertussis</i>- и <i>Mycoplasma pneumoniae</i>-инфекциями) • Бронхоэктазы • Обструктивное апноэ во время сна • Рак легкого • Хроническая сердечная недостаточность • Туберкулез
Редко встречающиеся заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Саркоидоз • Пневмокоииозы • Рецидивирующая аспирация • Гипертрофия небных миндалин • Идиопатический легочный фиброз • Хроническое раздражение наружного слухового прохода (серная пробка, инородное тело) • Аспирированное инородное тело • Муковисцидоз • Трахеомалиция • Привычный (психогенный) кашель или кашлевой тик • Артериовенозная мальформация и др.

Таблица 2. Клинико-функциональная характеристика больных ХБ и ХОБЛ [9]

Table 2. Clinical and functional characteristics of patients with chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease [9]

	Ограничение воздушного потока ¹	Нет ограничения воздушного потока
Симптомы ХБ ²	ХОБЛ	ХБ
Отсутствие симптомов ХБ	ХОБЛ	Нет

¹ОФВ₁/ФЖЕЛ<0,7 при спирометрии; ²хронический кашель не менее 3 мес в году в течение 2 лет.

хроническим кашлем, целесообразно выделить из их числа частые, менее частые и редко встречающиеся (**табл. 1**) [6].

Учитывая родственность факторов риска, близость патоморфологических изменений на уровне крупных дыхательных путей и, как следствие этого, схожесть клинических проявлений (хронический продуктивный кашель), чаще всего перед практикующим врачом возникает необходимость в разграничении ХБ и ХОБЛ. Клинико-функциональная характеристика больных ХБ и ХОБЛ дана в **табл. 2**.

Кашель как нежелательная лекарственная реакция может развиваться у 5–20% пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и связывается с накоплением брадикинина и других медиаторов кашля.

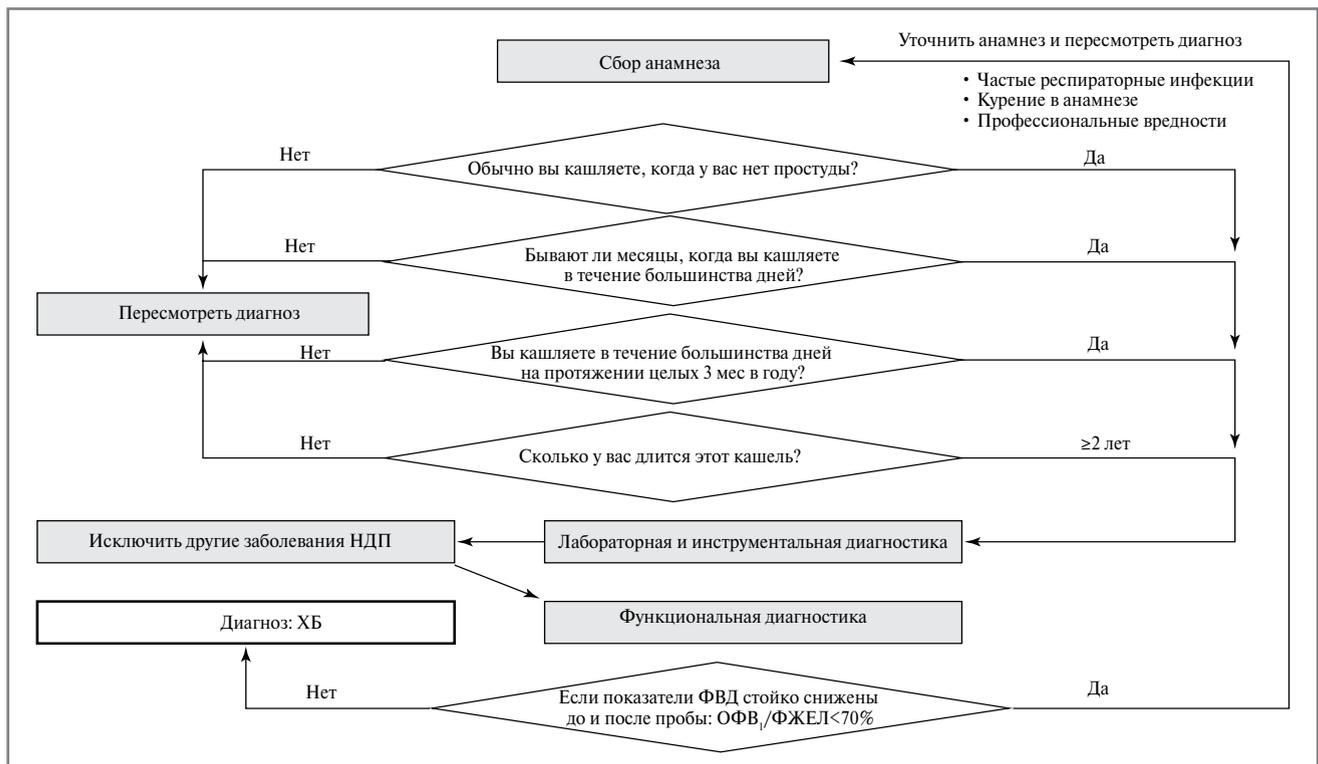


Рис. 1. Алгоритм диагностики ХБ [5].

Примечание. НДП – нижние дыхательные пути, ОФВ₁/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких.

Fig. 1. The algorithm of diagnosis of CB [5].

Важно подчеркнуть при этом, что возникновение кашля не связано ни с дозой, ни с длительностью (от нескольких дней до нескольких месяцев) приема препарата. Как правило, после отмены ингибитора АПФ кашель прекращается в течение ближайших 4 нед. В противоположность этому антагонисты ангиотензина II (сартаны) не вызывают кашля и рассматриваются как приемлемая альтернатива ингибиторам АПФ при развитии подобных нежелательных реакций [8].

Кашель, связанный с заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП), или «постназальный затек», нередко наблюдается у пациентов с аллергическим (сезонным или круглогодичным), неаллергическим (вазомоторным) и медикаментозным («рикошетный» эффект после прекращения длительной терапии деконгестантами и другими препаратами для местного применения) ринитом, хроническим бактериальным риносинуситом, анатомическими аномалиями (искривление носовой перегородки). Более чем в 20% случаев развивающийся при этом кашель оказывается «молчаливым», т.е. не сопровождается демонстративными симптомами соответствующего заболевания ВДП. Диагноз «кашель, связанный с заболеваниями ВДП», можно считать установленным только после проведения целенаправленного исследования (мультиспиральная компьютерная томография – КТ околоносовых пазух, осмотр оториноларинголога) и достижения эффекта в ходе последующего лечения [10].

У определенной части пациентов с БА заболевание может манифестировать кашлем при отсутствии других симптомов и каких-либо отклонений в ходе физического обследования (так называемый кашлевой вариант БА).

ГЭРБ – еще одна из наиболее частых причин хронического кашля (по данным ряда исследований, частота обнаружения ГЭРБ у длительно кашляющих пациентов

достигает 70%), причиной которого может быть заброс содержимого желудка через расслабленный нижний пищеводный сфинктер в пищевод, гортань и дыхательные пути [11].

Важно подчеркнуть, что у ряда пациентов кашель может оказаться единственным симптомом ГЭРБ при отсутствии таких ее типичных проявлений, как изжога, отрыжка, кислый вкус во рту. Рекомендуется целенаправленное обследование пациента (рентгенография пищевода, рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагогастроскопия, внутрипищеводная рН-метрия), предпочтительно изменение образа жизни (похудение, отказ от жирной и кислой пищи, алкоголя, шоколада, чрезмерного применения кофе и чая) и назначение ингибиторов протонной помпы у пациентов с длительным кашлем в целях дифференциальной диагностики ХБ и ГЭРБ [11]. Бронхообструктивный синдром (БОС) для больных ХБ не характерен.

Обострение ХБ

Обострение ХБ определяется как состояние, связанное с внезапным ухудшением самочувствия стабильного пациента со следующими симптомами [12, 13]:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление гнойности мокроты.

Наличие у пациента всех трех критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения ХБ согласно критериям Anthonisen [12].

Физическими признаками обострения ХБ являются выслушиваемые при аускультации легких жесткое дыхание, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы. При появлении в бронхах секрета могут выслушиваться влажные

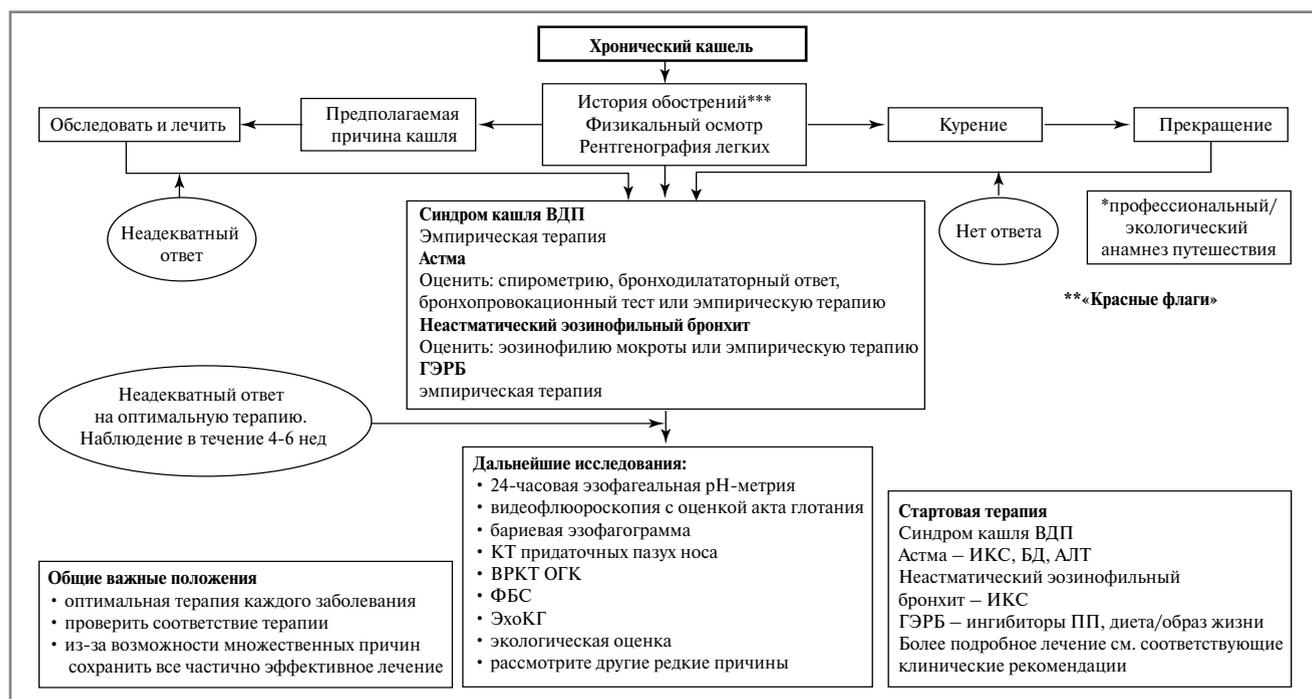


Рис. 2. Алгоритм лечения хронического кашля (более 8 нед) у пациентов в возрасте ≥15 лет [14].

Примечание. ВРКТ ОГК – высокоразрешающая КТ органов грудной клетки, ФБС – фибробронхоскопия, ЭхоКГ – эхокардиография, ИКС – ингаляционные кортикостероиды, АЛТ – антилейкотриены, ПП – протонная помпа.

Fig. 2. Chronic cough algorithm for the management of patients ≥15 years of age with cough lasting >8 weeks [14].

хрипы. В то же время повторяющийся при обострениях ХБ БОС требует проведения дифференциального диагноза с целью определения его нозологической принадлежности.

Данные анализа крови не являются специфическими, однако наряду с клиническими критериями позволяют принять решение о необходимости дополнительного обследования с целью исключения пневмонии и назначения противомикробных препаратов системного действия. Лейкоцитоз крови >12×10⁹/л и/или палочкоядерный сдвиг >10%, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение >20, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови >100 мг/л указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что требует дальнейшего обследования пациента с целью исключения пневмонии.

Лечение ХБ

Основные цели терапии ХБ должны быть направлены на различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе данного заболевания, а именно хронического кашля:

- уменьшить выраженность воспаления в дыхательных путях;
- уменьшить гиперсекрецию бронхиального секрета;
- улучшить отхождение бронхиального секрета путем улучшения цилиарного транспорта секрета и уменьшения вязкости слизи;
- модифицировать кашель.

Эти цели могут быть достигнуты с помощью ряда немедикаментозных и медикаментозных средств.

Алгоритм лечения хронического кашля (более 8 нед) у пациентов в возрасте 15 лет и старше представлен на рис. 2 [14].

Хронический кашель (особое внимание уделить «красным флагам») [15]:

- кровохарканье;
- индекс курящего человека >45 пачек/лет и/или появление, изменение кашля или изменение голоса;

- взрослые в возрасте 55–80 лет с индексом курящего человека 30 пачек/лет, продолжающие или прекратившие курение последние 15 лет;
- прогрессирующая одышка, особенно в покое;
- охриплость голоса;
- системные симптомы:
 - лихорадка,
 - похудение,
 - периферические отеки;
- нарушение глотания во время еды или питья;
- рвота;
- рецидивирующая пневмония;
- нарушение респираторной функции и/или рентгенологические нарушения легких в сочетании с продолжающимся кашлем.

Отказ от курения

Всем пациентам с ХБ рекомендуется отказ от курения для профилактики обострений и лучшего контроля симптомов заболевания. Желание пациента прекратить курение, медикаментозная терапия табачной зависимости, психосоциальная групповая поддержка обеспечивают положительный результат в 20–30% случаев [16–18]. Среди участников программы через 5 лет остаются некурящими до 22% пациентов [19, 20].

Мукоактивные препараты

Характерным симптомом для больных ХБ является длительный продуктивный кашель. Мукоактивные препараты являются препаратами выбора для данной категории пациентов (амброксол, бромгексин, карбоцистеин, N-ацетилцистеин, эрдостеин), принимаемыми в общепринятых дозах с целью регресса заболевания, а также уменьшения частоты повторных обострений [5, 21]. Наблюдательные

Таблица 3. АБТ при обострении ХБ

Table 3. Antibacterial therapy for exacerbation of CB

Тип обострения ХБ	Вероятные бактериальные возбудители	Эмпирическая АБТ
Простое («неосложненное») обострение ХБ	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Препараты выбора: амокциллин ¹ или пероральные цефалоспорины III поколения (цефдиторен, цефподоксим, цефиксим) ¹
«Осложненное» обострение ХБ ²	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> spp.	Препараты альтернативы: амокциллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны
		Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны

¹При непереносимости β-лактамов – азитромицин или кларитромицин. Помимо основного антибактериального действия кларитромицин проявляет иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Важным его преимуществом является защита и нормализация функций реснитчатого эпителия, улучшение мукоцилиарного клиренса, ингибирование хемотаксиса в дыхательных путях и подавление продукции и высвобождения слизи. Кроме того, кларитромицин подавляет выработку пневмолизина, важного фактора вирулентности *S. pneumoniae* [33, 34]; ²наличие ≥1 из следующих факторов риска терапевтической неудачи: возраст >65 лет; серьезные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, злокачественные новообразования); госпитализация по поводу обострения ХБ за последние 12 мес [35, 36].

исследования и исследования реальной клинической практики свидетельствуют, что муколитические препараты, изменяя объем и состав бронхиального секрета, облегчают его элиминацию при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в том числе и ХБ [22]. Поскольку современные рекомендации по медикаментозной терапии хронического кашля рассматривают симптоматическое лечение как одно из основных, очевидно, что облегчение экспекторации мокроты и косвенно – уменьшение кашля делают муколитические препараты важной составляющей терапии пациентов с ХБ [21, 22]. В свою очередь облегчение кашля способствует обратному развитию таких симптомов, как нарушение сна, ухудшение общего самочувствия, одышка и иные проявления респираторного дискомфорта. Установлена эффективность мукоактивных комбинированных растительных лекарственных препаратов, включающих комбинации тимьян-плющ (в форме сиропа) и тимьян-первоцвет (в форме таблеток, покрытых оболочкой), у пациентов с кашлем и образованием мокроты для облегчения ее выведения [23, 24].

Бронходилататоры

Бронходилататоры (БД) в терапии ХБ являются препаратами исключения, так как для данного заболевания БОС не характерен. Пациентам при стабильном течении ХБ может быть рекомендован ситуационный прием короткодействующих БД для облегчения экспекторации мокроты за счет расширения просвета дыхательных путей и увеличения частоты биения ресничек мерцательного эпителия, а также уменьшения вязкости бронхиального секрета [25]. При БОС у больных ХБ, требующим дифференциального диагноза, возможно назначение длительнодействующих β₂-агонистов, обладающих не только бронходилатационным эффектом, но и способностью повышать частоту биения ресничек эпителия слизистой бронхов, увеличивая одновременно пиковую скорость выдоха [26]. Использование теофиллина у пациентов со стабильным течением ХБ для уменьшения выраженности кашля не рекомендуется [27].

Глюкокортикостероиды

Не рекомендуется назначение пациентам со стабильным течением ХБ кортикостероидов системного действия для рутинной практики [28].

Антибиотики

Антимикробные препараты у пациентов с ХБ вне обострения не применяются [29].

Лечение обострения ХБ

Антибактериальная терапия

Показания к антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХБ [12]:

- 3 «больших» критерия Anthonisen (усиление одышки, увеличение объема экспекторированной мокроты, усиление гнойности мокроты) или 2 «больших» критерия Anthonisen (один из них – усиление гнойности мокроты);
- 1 «большой» + ≥2 «малых» критерия Anthonisen (инфекция ВДП, лихорадка, свистящее дыхание, усиление кашля; учащение частоты сердечных сокращений и/или частоты дыхания на ≥20%). Назначение антибактериальных препаратов рекомендуется у пациентов с I и II типами обострения ХБ по Anthonisen для лечения обострения с наибольшей эффективностью ХБ, ассоциированного с обострением ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска при уровне С-реактивного белка ≥30 мг/л [30–32]. В табл. 3 представлены схемы АБТ при обострении ХБ.

Оптимальная продолжительность антимикробной терапии при обострении ХБ составляет 5–7 сут [37–40].

При обострении ХБ рекомендуется назначение в форме для ингаляций бронхолитических селективных β₂-адреномиметиков с коротким сроком действия (сальбутамол), антихолинергических средств с коротким сроком действия (ипратропия бромид) или их фиксированной комбинации [41]. Однако БОС при обострении ХБ требует уточнения его диагностической принадлежности, тем более при назначении кортикостероидов. В этих случаях проводится короткий курс кортикостероидов системного действия (например, в течение 5 дней преднизолон в пероральной форме 30–40 мг/сут либо ингаляции небулизированного будесонида 4 мг/сут) [42, 43].

Мукоактивная терапия

Рекомендуется применение муколитических препаратов (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин, амброксол, бромгексин, комбинированные препараты, содержащие тройную комбинацию в составе бромгексина/амброксола, сальбутамола/левосальбутамола и гвайфенезина), а также в качестве альтернативных препаратов – мукоактивных комбинированных растительных лекарственных препаратов, включающих комбинации тимьян-плющ (в форме сиропа) и тимьян-первоцвет (в форме таблеток, покрытых оболочкой) [24, 44].

Медицинская реабилитация

Всем пациентам с ХБ рекомендуется включать в программу реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку для всестороннего улучшения их состояния [45, 46].

В качестве физической тренировки можно использовать занятия на беговой дорожке или велозргометре от 10 до 45 мин на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [45]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, от 30 до 60 мин и более – в зависимости от физического статуса и тяжести сопутствующих заболеваний), а также тренировки с помощью скандинавской ходьбы. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [46].

Для проведения легочной реабилитации рекомендуется включать в программу тренировки дыхательной мускулатуры с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) у пациентов с ХБ [46].

Вакцинация при ХБ

Пациентам с ХБ рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции для профилактики гриппа и бронхолегочных заболеваний и их обострений [47].

Перспективным методом влияния на частоту обострений при ХБ является применение бактериальных лизатов системного действия (ОМ-85, PMDL) [48, 49].

Заключение

Представленные в статье основные положения новых клинических рекомендаций по ХБ отражают современные подходы к диагностике и лечению. Вместе с тем ХБ, ос-

новным клиническим симптомом которого является хронический продуктивный кашель, – диагноз исключения, требующий дифференцированного подхода с целым рядом заболеваний не только респираторной системы. Как правило, ХБ отличает нетяжелое течение, без функциональных осложнений. Немедикаментозная терапия – залог успеха лечения больных ХБ. Препаратами выбора лекарственной терапии при ХБ являются муколитические средства. Новый пересмотр клинических рекомендаций призван взвешенно оценивать клинико-функциональную картину и анамнестические сведения при диагностике ХБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БА – бронхиальная астма
БД – бронходилататоры
БОС – бронхообструктивный синдром

ВДП – верхние дыхательные пути
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
КТ – компьютерная томография
ХБ – хронический бронхит
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8. DOI:10.1136/thx.2009.115725
- Martinez C, Chen Y, Kazerooni E, et al. Non-obstructive chronic bronchitis in the COPD Gene cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A6622. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A6622
- Косарев В.В., Бабанов С.А. Социальные аспекты хронического бронхита по данным эпидемиологического исследования. *Экология человека*. 2005;12:46-9 [Kosarev VV, Babanov SA. Social aspects of chronic bronchitis according to data of epidemiologic study. *Ekologiya cheloveka*. 2005;12:46-9 (in Russian)].
- Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med*. 2016;375:1544-51. DOI:10.1056/NEJMc1414215
- Лещенко И.В., Демко И.В., Зайцев А.А., и др. Хронический бронхит. Под ред. И.В. Лещенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Leshchenko IV, Demko IV, Zaitsev AA, et al. *Khronicheskii bronkhit*. Pod red. IV Leshchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. *Kashel. Prakticheskoe posobie dlia vrachei*. Moscow, 2015 (in Russian)].
- Terasaki G, Paauw DS. Evaluation and treatment of chronic cough. *Med Clin N Am*. 2014;98:91-403. DOI:10.1016/j.mcna.2014.01.002
- Achilleos A. Evidence-based evaluation and management of chronic cough. *Med Clin N Am*. 2016;100:1033-45. DOI:10.1016/j.mcna.2016.04.008
- Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic Bronchitis: Where Are We Now? *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(2):178-92. DOI:10.15326/jcopdf.6.2.2018.0151
- Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough: Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10:6314-51. DOI:10.21037/jtd.2018.09.153
- Irwin RS. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl. 1):59S-62S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.80S
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204. DOI:10.7326/0003-4819-106-2-196
- 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. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-

- based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;29(1 Suppl.):1S-23S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.1S
15. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55:1901136 DOI:10.1183/13993003.01136-2019
 16. Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest*. 2010;137:428-35. DOI:10.1378/chest.09-0124
 17. Hukkinen M, Korhonen T, Broms U, et al. Long-Term Smoking Behavior Patterns Predicting Self-Reported Chronic Bronchitis. *J COPD*. 2009;6:242-9. DOI:10.1080/15412550903051781
 18. Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2009;31:177-89. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.01.003
 19. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1999;340:685-91. DOI:10.1056/NEJM199903043400903
 20. Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J*. 2004;23:464-76. DOI:10.1183/09031936.04.00012704
 21. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD001287. DOI:10.1002/14651858.CD001287.pub3
 22. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD001287. DOI:10.1002/14651858.CD001287.pub6
 23. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Guidelines of the German respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie*. 2010;64:701-11. DOI:10.1055/s-0030-1255526
 24. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic. *Cough Pneumologie*. 2019;73:143-10. DOI:10.1055/a-0808-7409
 25. Ghafouri R, Patil K, Kass I. Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. *Chest*. 1984;86:387-93. DOI:10.1378/chest.86.3.387
 26. Melloni B, Germouty J. The influence of a new beta agonist formoterol on mucociliary function. *Rev Mal Respir*. 1992;9:503-7.
 27. Ram F, Jones P, Castro A, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:DOI:10.1002/14651858.CD003902
 28. Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10:6314-51. DOI:10.21037/jtd.2018.09.153
 29. Staykova T, Black P, Chacko E, et al. Prophylactic antibiotic therapy for bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. (database online). 2004;4.
 30. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, et al. Comparison of first line with secondline antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2007;132:447-55.
 31. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, et al. Macro-lides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1127-37. DOI:10.1183/09031936.00147806
 32. Falagas M, Avgeri S, Matthaïou D, Dimopoulos G. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(3):442-50.
 33. Adler JL, Jannetti W, Schneider D, et al. Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 2000;22(12):1410-20. DOI:10.1016/s0149-2918(00)83040-4
 34. Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. *Lung India*. 2018;35(2):143-9. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_262_17
 35. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116(1):40-6.
 36. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких: фокус на длительность «безынфекционного» периода. *Consilium Medicum*. 2012;14(3):74-8 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Antibakterialnaia terapiia pri obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: fokus na dlitelnost "bezynfeksionnogo" perioda. *Consilium Medicum*. 2012;14(3):74-8 (in Russian)].
 37. Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, et al. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig*. 1998;15(1):13-20.
 38. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;1:50-9 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Patient compliance with antimicrobial therapy of lower respiratory tract infections. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaya khimioterapiia*. 2008;1:50-9 (in Russian)].
 39. Chodosh S, DeAbate C, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med*. 2000;94:18-27. DOI:10.1053/rmed.1999.0708
 40. Masterton R, Burley C. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:503-12.
 41. Higgings BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1991;4:415-20.
 42. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:112-34. DOI:10.1002/14651858.CD001288.pub4
 43. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(4):660-7. DOI:10.1183/09031936.00073506
 44. Avdeev SN, Vizel AA, Abrosimo VN, et al. Management of Cough in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of the Multicenter Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2021;16:1243-53. DOI:10.2147/COPD.S292109
 45. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-413. DOI:10.1164/rccm.200508-1211ST
 46. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4S-42S. DOI:10.1378/chest.06-2418
 47. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. М. 2023 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii u detei i vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow. 2023 (in Russian)].
 48. Fraser A, Poole P. Immunostimulants versus placebo for preventing exacerbations in adults with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD013343. DOI:10.1002/14651858.CD013343.pub2
 49. Gareri P, Trevisan C, Abbatecola AM, et al. Efficacy Of Om-85 In Recurrent Respiratory Tract Infections. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(3):223-7. DOI:10.2174/157488711866623051812806

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Заключение от 13.12.2024

Состав рабочей группы: И.Е. Чазова¹ (председатель), Т.В. Мартынюк^{✉1,2} (заместитель председателя), С.Н. Авдеев³, З.С. Валиева¹, О.Я. Васильцева⁴, Т.Н. Веселова¹, В.В. Грамович¹, Д.С. Гранкин⁴, Н.М. Данилов¹, А.Г. Едемский⁴, А.Л. Комаров¹, К.В. Мершин¹, О.М. Моисеева⁵, А.М. Чернявский⁴, Н.А. Царева³, С.Ю. Яровой¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина», Новосибирск, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

13 декабря 2024 г. состоялась встреча рабочей группы, целью которой стало обсуждение общей позиции экспертов по проблеме хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а также по вопросам оценки операбельности больных, стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной формами патологии. Во встрече приняли участие врачи разных специальностей: кардиологи, кардиохирурги, пульмонологи. В поле дискуссии находился широкий спектр вопросов, которые часто возникают в реальной клинической практике, однако конкретные ответы на них не даны в национальных и зарубежных рекомендациях. На подготовительном этапе 8 ноября 2024 г. 16 экспертов под руководством академика РАН И.Е. Чазовой, которая являлась председателем, формулировали вопросы для подготовки консенсусного документа (без обсуждения), последовательно рассматривая целесообразность включения каждого вопроса в документ, и распределяли задачи для заключительной сессии. Далее на промежуточном этапе эксперты осуществляли поиск и систематизацию научной информации по сформулированным вопросам в системах PubMed и eLIBRARY для подготовки разделов документа в соответствии с установленными задачами. При финализации документа экспертами даны ответы на 28 вопросов: в ходе анонимного голосования по каждому блоку определяли индивидуальный балл от 1 (полностью не согласен) до 5 (полностью согласен). Считалось, что сильный консенсус достигнут при среднем балле $M \pm m$ 2,5±2, не достигнут при среднем балле менее 2,5. По всем вопросам достигнут сильный консенсус.

Ключевые слова: тромбоэмболия, легочная артерия, риноцигуат, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Валиева З.С., Васильцева О.Я., Веселова Т.Н., Грамович В.В., Гранкин Д.С., Данилов Н.М., Едемский А.Г., Комаров А.Л., Мершин К.В., Моисеева О.М., Чернявский А.М., Царева Н.А., Яровой С.Ю. Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2025;97(3):279–288. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203237

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та, дир. Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Валиева Зарина Солтановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Васильцева Оксана Ярославна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Веселова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Грамович Владимир Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Tamila V. Martynuk**. E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

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

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Zarina S. Valieva. ORCID: 0000-0002-9041-3604

Oksana Ya. Vasil'tseva. ORCID: 0000-0002-2932-3159

Tatiana N. Veselova. ORCID: 0000-0001-8319-3714

Vladimir V. Gramovich. ORCID: 0000-0003-3292-0912

Expert consensus on approaches to risk stratification and choice of therapy in patients with inoperable and residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Conclusion dated 13.12.2024

Working group: Irina E. Chazova¹ (Chairman), Tamila V. Martynyuk^{2,3,1,2} (Deputy Chairman), Sergey N. Avdeev³, Zarina S. Valieva¹, Oksana Ya. Vasil'tseva⁴, Tatiana N. Veselova¹, Vladimir V. Gramovich¹, Denis S. Grankin⁴, Nikolay M. Danilov¹, Alexander G. Edemskiy⁴, Andrey L. Komarov¹, Kirill V. Mershin¹, Olga M. Moiseeva⁵, Aleksandr M. Chernyavskiy⁴, Natalia A. Tsareva³, Sergey Yu. Yarovoy¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

On December 13, 2024, the final working group meeting was held, the purpose of which was to discuss the common position of experts on the problem of chronic thromboembolic pulmonary hypertension of various specialties: cardiologists, cardiac surgeons, pulmonologists, on issues of assessing the operability of patients, risk stratification and choice of therapy in patients with inoperable and residual forms of pathology. The discussion field included a wide range of issues that often arise in real clinical practice, but specific answers to them are not given in national and foreign guidelines. On November 8, 2024, at the preparatory stage, 16 experts under the leadership of Academician of the Russian Academy of Sciences I.E. Chazova (chairman) formulated questions for the preparation of a consensus document (without discussion), consistently discussing the feasibility of including each issue in the document and distributing tasks for the final session. Then, at the intermediate stage, experts searched and systematized scientific information on the formulated questions in the PubMed and eLIBRARY systems to prepare sections of the document in accordance with the established tasks. When finalizing the document, experts answered 28 questions: during anonymous voting an individual score was determined for each block from 1 – completely disagree, to 5 – completely agree. It was considered that a strong consensus was achieved with a mean score of $M \pm m$ 2.5 ± 2, and with a mean score below 2.5, consensus was not achieved. A strong consensus was reached on all issues.

Keywords: thromboembolism, pulmonary artery, riociguat, anticoagulant therapy

For citation: Chazova IE, Martynyuk TV, Avdeev SN, Valieva ZS, Vasil'tseva OYa, Veselova TN, Gramovich VV, Grankin DS, Danilov NM, Edemskiy AG, Komarov AL, Mershin KV, Moiseeva OM, Chernyavskiy AM, Tsareva NA, Yarovoy SYu. Expert consensus on approaches to risk stratification and choice of therapy in patients with inoperable and residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(3):279–288. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203237

Определение ХТЭЛГ

Какое определение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) следует использовать в повседневной клинической практике?

ХТЭЛГ – прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей легочных артерий (ЛА) и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [1].

Диагноз основывается на приведенных далее критериях.

1. Прекапиллярная ЛГ, подтвержденная катетеризацией правых отделов сердца (КПОС) в состоянии покоя: среднее

давление в ЛА (срДЛА) > 20 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ЕД Вуда.

2. Наличие признаков посттромбоэмболического поражения ЛА по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или инвазивной ангиопульмонографии (АПГ) и/или наличие дефектов перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии легких (при отсутствии других причин).

3. Не менее 3 мес оптимальной антикоагулянтной терапии (АКТ) [2–4].

Сильный консенсус 5,0 ± 0

Какие определения следует использовать для неоперабельной, персистирующей и рецидивирующей ХТЭЛГ?

Информация об авторах / Information about the authors

Гранкин Денис Сергеевич – канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Едемский Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Мершин Кирилл Вячеславович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург 4-го кардиохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Denis S. Grankin. ORCID: 0000-0002-0083-8888

Nikolay M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Alexander G. Edemskiy. ORCID: 0000-0002-6661-7826

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Kirill V. Mershin. ORCID: 0000-0002-7256-0563

Неоперабельными признаются пациенты при невозможности выполнения легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ), причем данный статус больного должен быть подтвержден вторым мнением хирурга-эксперта [1–4].

Резидуальная или персистирующая ЛГ представляет собой вариант ЛГ, диагностируемый у пациента с ХТЭЛГ через 3–6 мес после завершения хирургического лечения (ХЛ) – ЛЭЭ или поэтапной баллонной ангиопластики (ТЛА) ЛА при сохранении срДЛА \geq 25 мм рт. ст. по данным КПОС [5–7].

В зарубежной литературе описаны следующие критерии резидуальной ЛГ после ЛЭЭ: срДЛА $>$ 25 мм рт. ст., ДЗЛА $<$ 15 мм рт. ст., ЛСС $>$ 4 Ед Вуда [6, 8–10]. В российских рекомендациях 2024 г. в качестве критериев резидуальной ЛГ после ЛЭЭ рекомендовано использовать принятые критерии прекапиллярной ЛГ: срДЛА \geq 25 мм рт. ст., ДЗЛА $<$ 15 мм рт. ст., ЛСС \geq 3 Ед Вуда [3].

По решению экспертов рабочей группы для определения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ предложено использовать критерии прекапиллярной ЛГ: срДЛА $>$ 20 мм рт. ст., ДЗЛА $<$ 15 мм рт. ст., ЛСС $>$ 2 Ед, предложенные Евразийской ассоциацией кардиологов [2].

Рецидивирующая ХТЭЛГ – редкое состояние после эффективного хирургического или эндоваскулярного вмешательства (ЛЭЭ или транслюминальная баллонная ангиопластика [ТЛА]) ЛА, которое характеризуется повторным появлением и/или нарастанием прекапиллярной ЛГ в сочетании с увеличением объема тромботического поражения ЛА [7, 10, 11].

Сильный консенсус 4,5 \pm 1,1

Возможно ли полное снятие диагноза у пациентов с ХТЭЛГ?

Даже в случае нормализации показателей гемодинамики малого круга кровообращения у пациента диагноз ХТЭЛГ не снимается с целью обоснования АКТ и продолжения при необходимости ЛАГ-специфической терапии (ЛАГ – легочная артериальная гипертензия), а также дальнейшего динамического наблюдения за пациентом [6, 8, 12].

Сильный консенсус 4,8 \pm 0,5

Требуется ли выделение в отдельную группу операбельных пациентов с высоким риском периоперационных осложнений, у которых ТЛА ЛА используют в качестве метода терапии 1-й линии?

Эксперты заключили, что не требуется выделять в отдельную группу операбельных пациентов с высоким риском периоперационных осложнений с применением ТЛА ЛА в качестве метода терапии 1-й линии.

У ряда пациентов с высоким периоперационным риском на основе персонифицированного подхода возможно сочетание различных методов лечения (ЛЭЭ, ТЛА, медикаментозной терапии), при этом выбор методов и их последовательности определяется анатомическим вариантом поражения ЛА и выраженностью гемодинамических нарушений [1, 6, 10, 13–15].

Сильный консенсус 4,9 \pm 0,3

Оценка операбельности у пациентов с ХТЭЛГ

Каким требованиям должен соответствовать экспертный центр, занимающийся ХЛ пациентов с ХТЭЛГ?

Экспертным центром ХТЭЛГ является центр сердечно-сосудистой хирургии с мультидисциплинарной командой специалистов по оценке операбельности при ХТЭЛГ, который ежегодно выполняет не менее 20 ЛЭЭ при послеоперационной летальности менее 5%, обладает опытом ТЛА ЛА (не менее 30 ежегодно) и имеет круглосуточную службу экстрарепаральной мембранной оксигенации [1, 6, 7, 16–18].

Сильный консенсус 4,9 \pm 0,3

Какой состав мультидисциплинарной группы специалистов следует считать оптимальным при оценке операбельности пациентов с ХТЭЛГ?

При оценке операбельности пациентов с ХТЭЛГ оптимальным является следующий состав мультидисциплинарной группы: кардиолог/пульмонолог, сердечно-сосудистый хирург, эндоваскулярный хирург, анестезиолог-реаниматолог, специалист лучевой диагностики с опытом диагностики и лечения данной категории больных [1–3, 19–21].

Сильный консенсус 5,0 \pm 0

Какие методы визуализации необходимы для оценки операбельности у пациентов с ХТЭЛГ?

Для оценки операбельности необходимо использовать следующий комплекс методов визуализации:

1) КТ-АПГ, которая играет ключевую роль в неинвазивной диагностике ХТЭЛГ, обладая высокой информативностью в обнаружении тромботических масс в просветах главных и долевых ветвей ЛА (чувствительность – 89–100%, специфичность – 95–100%) [18, 21, 22]. Однако отрицательный результат КТ-АПГ не исключает ХТЭЛГ с дистальным типом поражения легочных сосудов, что требует мультимодального подхода в постановке окончательного диагноза;

2) селективная АПГ, которую нужно выполнять совместно с КПОС как минимум в двух проекциях для каждого легкого, являющаяся «золотым» стандартом визуализации при диагностике и оценке операбельности при ХТЭЛГ [1, 23];

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., рук., гл. науч. сотр. отд. некоронарогенных заболеваний сердца, дир. Института сердца и сосудов, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Чернявский Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Царева Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Яровой Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Olga M. Moiseeva. ORCID: 0000-0002-7817-3847

Aleksandr M. Chernyavskiy. ORCID: 0000-0001-9818-8678

Natalia A. Tsareva. ORCID: 0000-0002-5448-9222

Sergey Yu. Yarovoy. ORCID: 0000-0002-1982-3061

3) в определенных клинических ситуациях при оценке операбельности, в том числе для дифференциальной диагностики различных видов окклюзионно-стенотического поражения ЛА (опухолевого поражения), необходимо выполнение позитронно-эмиссионной томографии и/или магнитно-резонансной ангиографии ЛА [1, 18, 21, 23, 24].

Сильный консенсус 5,0±0

При каком уровне поражений легочного артериального русла пациент с ХТЭЛГ может считаться операбельным?

После подтверждения диагноза ключевым шагом является оценка возможности проведения ЛЭЭ, которая обеспечивает наилучшие шансы на благоприятный прогноз [6–10, 16–21]. Операбельность больных ХТЭЛГ определяет экспертная многопрофильная команда, включающая опытного хирурга, на основании анализа доступности поражений ЛА и корреляции между тяжестью ЛГ и степенью обструкции ЛА, а также сопутствующих заболеваний.

Согласно хирургической классификации ХТЭЛГ (2012 г.), предложенной Калифорнийским университетом г. Сан-Диего, выделяют следующие уровни поражения: **уровень 0:** отсутствие признаков ХТЭЛГ; **уровень I:** поражены главные правая и/или левая ветви ЛА; **уровень IC:** односторонняя окклюзия на уровне одной из главных правой или левой ветвей ЛА; **уровень II:** поражение начинается в долевых ветвях ЛА; **уровень III:** поражение начинается с сегментарных ветвей ЛА; **уровень IV:** поражены только субсегментарные ветви ЛА [6]. Пациентов с поражением I, II и III уровней считают технически операбельными. Как правило, в реальной клинической практике чаще встречается сочетание нескольких уровней поражения [6–10, 16–21].

Окончательное решение вопроса об операбельности пациента принимает мультидисциплинарный консилиум. Если пациент признан неоперабельным в одном экспертном центре, целесообразно получить второе мнение в другом экспертном центре в отношении операбельности.

Сильный консенсус 5,0±0

Какие сопутствующие заболевания/состояния у пациентов с ХТЭЛГ являются противопоказаниями к ЛЭЭ или требуют переноса операции до стабилизации состояния больного?

Противопоказаниями к ЛЭЭ являются: хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени; легочный фиброз; несоответствие между степенью нарушения показателей гемодинамики малого круга кровообращения и окклюзионно-стенотическим поражением ЛА; неустранимый источник рецидивирующего кровотока [1–4, 6–10, 16–21].

Вопрос об отсрочке ЛЭЭ решается на индивидуальной основе мультидисциплинарной группой специалистов.

Сильный консенсус 5,0±0

Скрининг пациентов с ХТЭЛГ после ранее перенесенной ТЭЛА

Какая модель скрининга наиболее применима к российской популяции пациентов с подозрением на ХТЭЛГ?

У пациентов после перенесенной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) изучали несколько моделей скрининга ХТЭЛГ на основании оценки клинических симптомов [21, 25] и специализированных комплексных алгоритмов с учетом множества параметров (данных анамнеза, симптомов, биомаркеров, электрокардиографии, кардиопульмонального нагрузочного теста, КТ-АПГ) [5, 26]. Поскольку использова-

ние последних в клинической практике может представлять значительные затруднения, а существующая доказательная база не позволяет однозначно рекомендовать какой-либо из них, рабочая группа рекомендует провести плановую консультацию кардиолога через 3 мес после перенесенной ТЭЛА. Наличие симптомов ХТЭЛГ (одышки, дискомфорта в грудной клетке, сердцебиения, эпизодов потери сознания) или признаков правожелудочковой СН является показанием к трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой вероятности ЛГ. При средней или высокой вероятности ЛГ требуется КТ-АПГ или другие методы визуализации (например, магнитно-резонансная томография) для верификации диагноза ХТЭЛГ с последующей консультацией (возможно, по каналу телемедицины) в экспертном центре.

Симптомы отсутствуют не более чем у 1–2% всей популяции пациентов с ХТЭЛГ [21]. При этом через 3–6 мес после острой ТЭЛА в 20–50% случаев сохраняются дефекты перфузии легких, которые могут не вызывать клинических проявлений, характерных для ХТЭЛГ [19, 21, 25]. Поскольку в настоящее время вопрос ведения данной категории больных остается неизученным, рабочая группа не рекомендует проведение скрининговых мероприятий у бессимптомных пациентов с ТЭЛА в анамнезе.

Сильный консенсус 4,9±0,5

Стратификация риска у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ

Достаточно ли для стратификации риска летальности у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ отдельных неинвазивных параметров (функционального статуса, биомаркеров, ЭхоКГ)?

По аналогии с ЛАГ для стратификации риска у больных неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ также необходима комплексная оценка, включающая гемодинамические параметры [2, 4, 27, 28].

Сильный консенсус 4,9±0,5

Какая модель позволяет наиболее точно стратифицировать риск летальности у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

В настоящее время однозначно ответить на этот вопрос не представляется возможным, поскольку специфической шкалы для оценки риска у больных ХТЭЛГ еще не разработано, а сравнительные исследования моделей оценки риска у больных ЛАГ применительно к пациентам с ХТЭЛГ не проводили. С учетом указанного обстоятельства представляется возможной экстраполяция модели оценки риска Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC)/Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS), разработанной для больных ЛАГ, на пациентов с ХТЭЛГ [29]. Модель ESC/ERS (2015 г.) легла в основу евразийских и российских рекомендаций [2, 3], а также в усеченном виде тестировалась в когортах пациентов с ХТЭЛГ из европейского регистра COMPERA, шведского регистра SPAHR, при этом продемонстрирована возможность стратификации риска у этой категории больных [26, 28]. В рекомендациях ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ 2022 г. отмечено, что регулярная оценка риска у больных ХТЭЛГ, получающих медикаментозную терапию, подтверждена с помощью модели ESC/ERS или шкалы REVEAL, однако не известно влияние этой оценки на подходы к лечению и исход заболевания [4].

Поскольку в основе модели стратификации риска у пациентов с ЛАГ в актуальных российских и евразийских

рекомендациях по диагностике и лечению больных ЛГ лежит европейская модель, ее использование представляется наиболее целесообразным. При этом следует иметь в виду, что модели стратификации риска для больных ЛАГ не учитывают ряд специфических для ХТЭЛГ факторов, которые могут оказывать влияние на прогноз-сопутствующие заболевания, в том числе на онкологические, выбор и приверженность АКТ, достижение целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) при приеме варфарина, возможность интервенционного вмешательства (ТЛА) и др. [1–4].

Сильный консенсус 4,6±0,8

Тактика лечения пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ

Какие меры сопутствующей терапии показаны пациентам с ХТЭЛГ?

Сопутствующая терапия ХТЭЛГ включает меры кислородной поддержки и масочную (CPAP)-терапию, препараты для симптоматического лечения СН.

Пациенты с парциальным давлением кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. или сатурацией периферической крови менее 90% в состоянии покоя при дыхании атмосферным воздухом должны получать длительную малопоточную кислородотерапию для достижения парциального давления кислорода в артериальной крови не менее 60 мм рт. ст. и сатурации периферической крови не менее 90% [2, 4, 30]. Для больных ХТЭЛГ с гипоксемией после физической нагрузки домашняя кислородная терапия может улучшить толерантность к физической нагрузке, качество жизни и функцию сердца [31]. Скорость потока кислорода 2 л/мин обычно повышает концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе до обычных значений на уровне моря.

После ТЛА ЛА показано проведение неинвазивной вентиляции легких в режиме CPAP с рото-носовым лицевым интерфейсом не позднее 60 мин после вмешательства в течение 24 ч с целью снижения риска реперфузионного поражения легких [2, 32]. При клинических/рентгенологических признаках реперфузионного отека CPAP-терапия может быть продлена до 72 ч или более.

Пациентам с ХТЭЛГ и признаками венозного застоя по большому кругу кровообращения показано назначение диуретиков для улучшения симптомов. Рекомендуется сочетание петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) и антагонистов рецепторов альдостерона (спиронолактона, эплеренона) [33]. У больных с низким сердечным выбросом могут применяться инотропные препараты, такие как дигоксин (предпочтителен при тахисистолической форме фибрилляции предсердий), добутамин, левосимендан [34]. У пациентов с тяжелой гипотонией может быть рассмотрено лечение норадреналином и допамином для поддержания перфузии органов [1–4].

Не рекомендуется применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы, ивабрадин при отсутствии соответствующих показаний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, левожелудочковой СН) [1–4].

Сильный консенсус 4,9±0,3

Какая АКТ предпочтительна у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

В каких ситуациях допустимо использование прямых оральных АК у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

Пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненное назначение лечебных доз антикоагулянтов (АК) [1–4, 16, 18, 20, 21, 27]. Специально организованных исследований, подтверждающих правильность такого подхода, нет. Однако ключевые патофизиологические особенности ХТЭЛГ, связанные с рецидивирующими тромбозами и недостаточным растворением тромбов в ЛА, делают назначение АК жизненно необходимым.

Исторически наибольший опыт у больных ХТЭЛГ имеется для антагонистов витамина К (АВК) [1–4]. Целевой диапазон МНО составляет 2,0–3,0. Имеется опыт назначения АВК с более высоким целевым диапазоном (2,5–3,5) [1, 2]. Изменение целевого диапазона МНО в связи с ранее выполненными ЛЭЭ и ТЛА ЛА не требуется.

У большинства больных ХТЭЛГ в качестве альтернативы АВК можно рассмотреть прямые пероральные АК (ПОАК) в дозах, зарегистрированных для лечения ТЭЛА (ривароксабан 20 мг 1 раз в день, апиксабан 5 мг 2 раза в день, дабигатран 150 мг 2 раза в день). Относительно небольшая доказательная база, основанная в первую очередь на наблюдательных исследованиях, свидетельствует о том, что ПОАК так же эффективны в отношении профилактики повторных эпизодов тромбозов и, возможно, более безопасны, чем АВК. По всей видимости, больным ХТЭЛГ может быть назначен любой ПОАК, но наибольший опыт имеется для ингибиторов фактора свертывания крови Ха. Сниженные дозировки, зарегистрированные для продленной вторичной профилактики ТЭЛА, не изучали в случае ХТЭЛГ [21].

При назначении ПОАК следует учитывать стандартные противопоказания, в частности тяжелое нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин [35]. ПОАК не рекомендуется больным с антифосфолипидным синдромом (АФС), особенно при высоком риске тромботических осложнений (тройного позитивного АФС, повторных тромбозов, сопутствующих артериальных тромбозов в анамнезе) [21]. Наличие врожденной тромбофилии не предполагает выбор определенного класса АК-препаратов. Тем не менее при тромбофилиях наиболее высокого риска, связанных с дефицитом естественных АК (антитромбина, протеинов С и S), может быть предпочтительным назначение АВК.

Не следует рутинно использовать длительную терапию парентеральными АК в качестве альтернативы пероральным препаратам [36, 37]. Такое лечение не является более эффективным и может ассоциироваться с более высоким риском осложнений. Исключением могут являться противопоказания к назначению ПОАК, в частности случаи ХТЭЛГ на фоне активного рака, медикаментозное лечение которого проводят препаратами, имеющими межлекарственные взаимодействия с ПОАК.

Сильный консенсус 5,0±0

Какая тактика АКТ целесообразна у пациентов с ХТЭЛГ в представленных далее ситуациях?

Периоперационный период при планировании ЛЭЭ и ТЛА ЛА

ЛЭЭ относится к операциям с высоким риском кровотечений, требующим предварительной отмены пероральной АКТ [16, 21, 25]. У больных, находившихся на терапии АВК, хирургическое вмешательство возможно при снижении МНО < 1,5. В период отмены АВК рутинный переход на лечебные дозы гепаринов («терапия моста») не требуется. Следует рассмотреть «терапию моста» в отдельных ситуа-

циях высокого тромбоэмболического риска (например, при недавнем [менее 3 мес] эпизоде венозной эмболии, врожденных и приобретенных тромбофилиях высокого риска).

ПОАК следует отменять за 2–4 дня до операции (количество пропущенных доз определяется конкретным препаратом ПОАК и клиренсом креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта–Голта). Использовать «терапию моста» перед операцией не рекомендуется.

При возобновлении АКТ после хирургического вмешательства следует учитывать локальный хирургический протокол.

Единого протокола периоперационной антикоагуляции при ТЛА ЛА нет [17, 38]. Риск кровотечений индивидуален и определяется множеством факторов, в том числе опытом оператора, объемом вмешательства и вероятностью реперфузионного повреждения. Для больных, получающих ПОАК, предпочтительно выполнение ангиопластики не на пике действия препарата (предварительный пропуск 1–2 доз). В случае приема АВК предпочтительно выполнение ангиопластики при уровне МНО в нижней границе или ниже терапевтического диапазона (наименьший риск кровотечений ожидается при уровне МНО < 1,5).

Сильный консенсус 5,0±0

Повторный эпизод ТЭЛА у пациента с ХТЭЛГ на фоне АКТ

Развитие повторного эпизода ТЭЛА предполагает обязательную оценку причин «неудачи» лечения, среди которых наиболее важными являются плохой контроль сопутствующих факторов риска (тромбоцитоза, воспаления, активного онкологического процесса и других), а также несоблюдение режима дозирования и плохая приверженность приему оральных АК [16, 21, 25].

Для больных, ранее получавших ПОАК, рекомендуется переход на прием АВК с целевым диапазоном МНО 2–3. При развитии тромбоза на фоне приема АВК при адекватном контроле МНО следует рассмотреть повышение границ целевого диапазона МНО до 3–4.

Рецидивирующие тромботические осложнения у больных с АФС

Для больных, получающих ПОАК, рекомендован переход на прием АВК (МНО 2–3). При развитии тромбоза на фоне приема АВК при адекватном контроле МНО (2–3) следует пересмотреть чувствительность используемого реагента тромбопластина для определения МНО к присутствию волчаночного АК. Кроме того, рекомендуется увеличение границ целевого диапазона МНО до 3–4 или добавление ацетилсалициловой кислоты к АВК (МНО 2–3). Обязательно дополнительное обсуждение ситуации с ревматологом на предмет корректности проводимой иммунокорректирующей терапии.

Сильный консенсус 5,0±0

Малые и большие кровотечения у пациентов с ХТЭЛГ на фоне АКТ

Обсуждение стратегии лечения применительно к конкретному источнику кровотечения выходит за рамки настоящего экспертного документа [17]. В любом случае наличие активного кровотечения предполагает оценку его тяжести, незамедлительный поиск и устранение источника, а также оценку АК-лечения (режима дозирования, времени последнего приема АК) и сопутствующей терапии (в первую очередь антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов). Требуется оценка лабораторных

показателей: клинического анализа крови, функции почек, рутинных коагуляционных тестов (протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени, МНО). В случае крупного кровотечения при наличии соответствующих технических возможностей можно использовать лабораторные тесты, селективно отражающие действие того или иного ПОАК – тромбиновое время в разведении (для дабигатрана) и анти-Ха-активность (для ингибиторов факторов Ха) с использованием соответствующих калибраторов.

До завершения указанных диагностических мероприятий АКТ следует приостановить.

В случае малого кровотечения обычно достаточно кратковременной отмены АК до устранения источника кровотечения и снижения уровня антикоагуляции (пропуск 1–2 приемов, соответствующих периоду полувыведения для конкретного ПОАК, или достижения МНО < 2,0 для АВК).

В случае большого кровотечения необходимо восполнение объема циркулирующей крови, а при значимом снижении уровня гемоглобина – переливание эритроцитарной массы. Следует рассмотреть возможность введения ингибиторов фибринолиза (транексамовой кислоты). У больных, получающих АВК, может использоваться свежемороженая плазма. У больных, получающих ПОАК, следует рассмотреть прием активированного угля или промывание желудка, если препараты приняты в течение последних 2–4 ч. При жизнеугрожающем кровотечении или кровотечении в критический орган показано быстрое прекращение антикоагуляции путем введения концентратов протромбинового комплекса (для АВК) или идаруцизамаба, селективно устраняющего действие дабигатрана. Содержание дабигатрана в крови может быть эффективно уменьшено путем гемодиализа. При отсутствии специфических антидотов к ПОАК следует использовать концентраты протромбинового комплекса.

У большинства больных, перенесших крупное кровотечение, следует стремиться к возобновлению АКТ. Решение о возможности и сроках возобновлении терапии должна принимать мультидисциплинарная команда врачей.

Сильный консенсус 5,0±0

ЛАГ-специфическая терапия

Какие цели ЛАГ-специфической терапии должны быть достигнуты у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

При неоперабельной ХТЭЛГ цели лечения включают улучшение выживаемости, клинической симптоматики и качества жизни пациентов, достижение оптимального функционального класса (ФК) I–II (согласно Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ), нормализацию или почти нормализацию гемодинамических параметров в состоянии покоя [16, 21, 25].

Наиболее эффективна ЛЭЭ в плане улучшения гемодинамики: у большинства операбельных пациентов с ХТЭЛГ в случае успешной операции реалистично достичь значительного снижения и даже нормализации срДЛА [19, 26]. Снижение срДЛА < 30 мм рт. ст. по данным КПОС приводит к значимому улучшению выживаемости пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при проведении ТЛА ЛА [21, 25].

Достижение статуса низкого риска по данным стратификации согласно модели ESC/ERS [ФК, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы или кардиопульмональный нагрузочный тест, уровни мозгового натрийуретического пептида В (BNP) или мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), оценка функции правого желудочка по данным ЭхоКГ], представленной в актуальных евразийских

и российских рекомендациях, связано с наилучшими результатами лечения [16, 21, 25]. Показано, что у пациентов с достижением или сохранением профиля низкого риска отмечены достоверно более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами промежуточного или высокого риска [28].

По мнению экспертов, комплексная стратегия лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ должна быть направлена на достижение указанных факторов статуса низкого риска и снижения срДЛА. Показано, что медикаментозная терапия, например назначение риоцигуата большим неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в сочетании с ТЛА, приводит к выраженному снижению срДЛА и улучшению параметров риска [21].

Сильный консенсус 4,9±3

Какой препарат ЛАГ-специфической терапии является средством терапии 1-й линии у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

В настоящее время стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат является единственным в РФ препаратом для лечения пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ с высоким уровнем доказательности, который следует назначать в качестве средства терапии 1-й линии [1–4, 21, 25, 27]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) III фазы CHEST-1 у 261 пациента с неоперабельной (72%) и резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ (28%) в результате 16-недельной терапии риоцигуатом достигнут достоверный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 46 м по сравнению с плацебо (первичной конечной точкой) с улучшением по ряду вторичных конечных точек (ЛСС, NT-proBNP, ФК [ВОЗ]) [39]. Данные 2-летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат в исследовании CHEST-2, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечено признаков клинического ухудшения, а выживаемость составила 96% [40]. Благоприятный профиль безопасности при сохранении долгосрочной эффективности препарата продемонстрирован у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и в условиях реальной клинической практики [41, 42].

Сильный консенсус 4,8±0,5

В каких ситуациях пациентам с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ показана стартовая комбинированная терапия?

Согласно евразийским рекомендациям по лечению ХТЭЛГ (2020 г.) большим неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК III–IV (ВОЗ) при невозможности эндоскулярного лечения (ЭВЛ) рекомендуется комбинированная специфическая терапия, воздействующая на различные мишени патогенеза [1, 18, 27]. Для постоянной терапии пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ показан риоцигуат как препарат 1-го выбора, в спектре дополнительных препаратов ингаляционный илопрост является препаратом 2-го выбора, а мацитентан или силденафил 60 мг/сут – препаратом 3-го выбора [1–4, 18, 27].

При обсуждении вопроса о стартовой комбинированной терапии члены рабочей группы сделали заключение о том, что у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ высокого риска следует рассмотреть вопрос о назначении стартовой терапии риоцигуатом в комбинации с ингаляционным илопростом или мацитентаном при невозможности проведения ТЛА ЛА.

Сильный консенсус 4,8±0,7

В какие сроки после ЛЭЭ оптимально назначение ЛАГ-специфической терапии больным персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ?

Известно, что при сохранении повышенного ЛСС > 500 дин/см/с⁵ после ЛЭЭ пациент имеет более высокий риск осложнений [1, 8, 10, 43, 44]. Для снижения ЛСС в раннем послеоперационном периоде возможно применение ингаляционных простаноидов (илопроста) с последующим назначением пероральной ЛАГ-специфической терапии. Давление в ЛА может снижаться в течение 6 мес после операции. Это связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов, что свидетельствует о хорошем объемном кровотоке в легких [1, 8, 18].

По заключению российских экспертов, назначение ЛАГ-специфической терапии и/или проведение ТЛА ЛА следует рассмотреть при наличии резидуальной ЛГ после ЛЭЭ с критериями прекапиллярной ЛГ: срДЛА > 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ЕД Вуда [2, 3]. Пациентам с подтвержденной персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ через 3–6 мес после ЛЭЭ следует незамедлительно назначить риоцигуат и/или другие ЛАГ-специфические препараты.

Сильный консенсус 5,0±0

Какие обследования должно включать и с какой периодичностью целесообразно динамическое наблюдение за пациентами с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ, получающими ЛАГ-специфическую терапию?

Пациентам с ХТЭЛГ через 3–6 мес после ЛЭЭ, ТЛА ЛА и/или инициации ЛАГ-специфической терапии рекомендуется проведение комплексного обследования, включая КПОС, при наличии показаний. Дальнейшее наблюдение за пациентами не реже чем 1 раз в год необходимо осуществлять на основании данных неинвазивной стратификации риска [2–4, 21].

Сильный консенсус 4,9±0,3

Какая тактика оптимальна у пациентов с неоперабельной, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ, которым в качестве стартовой терапии назначены ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 или антагонисты рецепторов эндотелина?

В реальной клинической практике в отечественных и зарубежных исследованиях оценивали возможности переключения на риоцигуат с другой медикаментозной терапии у пациентов с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ. Наиболее частым сценарием являлась замена ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 на риоцигуат в связи с отсутствием эффективности как наиболее частой причины коррекции терапии [42].

Важно подчеркнуть, что у больных ХТЭЛГ не проводили РКИ, в которых бы изучали возможности стратегии переключения. Эксперты считают, что при вынужденном назначении препаратов с меньшей доказательной базой рекомендуется по возможности замена ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 или антагонистов рецепторов эндотелина на риоцигуат.

Сильный консенсус 5,0±0

В каких ситуациях допустима отмена ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТЭЛГ (достижение статуса низкого риска; ХЛ или интервенционное лечение)?

У большинства пациентов с ХТЭЛГ заметно улучшаются клиническое состояние и гемодинамика после ЛЭЭ и/или ТЛА ЛА [1, 8, 14–16, 18, 21, 27].

Эксперты сделали заключение о том, что вопрос об отмене ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть после успешного ХЛ или ЭВЛ у пациентов с достижением целей гемодинамической эффективности (срДЛА < 30 мм рт. ст.).

Сильный консенсус 5,0±0

Следует ли использовать ЛАГ-специфическую терапию у тяжелых технически операбельных пациентов, ожидающих ЛЭЭ?

Согласно евразийским рекомендациям по лечению ХТЭЛГ (2020 г.) ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК III–IV (ВОЗ) для улучшения гемодинамического и функционального статуса в качестве предоперационной подготовки сроком до 3 мес [1]. Однако важно подчеркнуть, что эффективность ЛАГ-специфической терапии в предоперационном периоде у пациентов с показаниями к ЛЭЭ и тяжелыми гемодинамическими нарушениями до настоящего времени не подтверждена в РКИ [1–4, 21].

Эксперты подчеркивают потенциальный риск того, что начало приема ЛАГ-специфических препаратов может вызвать отсрочку ЛЭЭ у операбельных пациентов, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Сильный консенсус 5,0±0

**Транслюминальная баллонная ангиопластика ЛА
У каких пациентов с ХТЭЛГ следует рассмотреть вопрос о проведении ТЛА ЛА?**

Вопрос о проведении ТЛА ЛА следует рассмотреть у пациентов, которым в силу анатомических особенностей, например вследствие дистального типа поражения, и/или по клиническим причинам, таким как высокий периоперационный риск, коморбидные пациенты, не может быть выполнена ЛЭЭ, у пациентов перед ЛЭЭ с целью снижения периоперационного риска, при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ, а также при отказе пациента от ЛЭЭ [1, 2, 11, 14, 15, 18].

Сильный консенсус 5,0±0

В каких ситуациях ТЛА ЛА не показана или должна быть отсрочена?

По заключению экспертов ТЛА не показана или должна быть отсрочена при наличии противопоказаний для эндоваскулярных вмешательств, при отсутствии субстрата для ТЛА ЛА или супердистальном типе поражения легочного сосудистого русла.

Сильный консенсус 5,0±0

Какая тактика ЛАГ-специфической терапии и АКТ оптимальна в периоперационном периоде у пациентов с ХТЭЛГ и показаниями к ТЛА?

При планировании ТЛА ЛА у пациентов, принимающих ЛАГ-специфическую терапию, не следует прерывать ее прием на время ЭВЛ. Если ранее пациент не получал ЛАГ-специфическую терапию, необходимость ее инициации не может служить поводом к отсрочке ЭВЛ.

При неоптимальном гемодинамическом результате после серии ТЛА следует рассмотреть возможность назначения ЛАГ-специфической терапии. При выполнении ТЛА ЛА показано интраоперационное введение нефракционированного гепарина. В случае наличия противопоказаний к введению нефракционированного гепарина (в том числе гепарининдуцированной тромбоцитопении) допускается проведение ТЛА без парентерального АК. Для больных, получающих ПОАК, следует рассмотреть предварительный пропуск 1–2 доз препарата. В случае приема АВК предпочтительно выполнение ТЛА при уровне МНО в нижней границе или ниже терапевтического диапазона (наименьший риск кровотечений ожидается при уровне МНО < 1,5).

Сильный консенсус 5,0±0

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Подготовка документа осуществлялась при научной поддержке АО «Байер».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. The preparation of the document was carried out with the scientific support of Bayer AG.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

- АК – антикоагулянт
- АКТ – антикоагулянтная терапия
- АПГ – ангиопульмонография
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
- КПОС – катетеризация правых отделов сердца
- КТ – компьютерная томография
- ЛА – легочная артерия
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- ЛЭЭ – легочная тромбэндартерэктомия
- МНО – международное нормализованное отношение
- ПОАК – пероральный антикоагулянт

- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- СН – сердечная недостаточность
- срДЛА – среднее давление в легочной артерии
- ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ФК – функциональный класс
- ХЛ – хирургическое лечение
- ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
- ЭВЛ – эндоваскулярное лечение
- ЭхоКГ – эхокардиография
- АВК – антагонист витамина К
- ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество
- ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):6-43 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(1):6-85 [Chazova IE, Martynyuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian Heart Journal*. 2024;(1):6-85 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
3. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6161 [Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6161
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. DOI:10.1183/13993003.00879-2022
5. Hoeper MM. Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy: The Fog Is Clearing. *Circulation*. 2016;133(18):1731-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022595
6. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103; discussion 103. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2012.04.004
7. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-10. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
8. Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., и др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2016;(2):40-7 [Akchurin RS, Mershin KV, Tabakyan EA, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern trends and own experience. *Eurasian Heart Journal*. 2016;(2):40-7 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2016-2-40-47
9. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):1005-11;1012.e1-2;discussion 1011-2. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.06.052
10. Акчурин Р.С., Мершин К.В., Лепилин М.Г., Табакьян Е.А. Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии: состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):62-6 [Akchurin RS, Mershin KV, Lepilin MG, Tabakian EA. Pulmonary thromboendarterectomy: state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):62-6 (in Russian)].
11. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):59-61 [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Balloon pulmonary angioplasty in patient with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):59-61 (in Russian)].
12. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation*. 2024;150(17):1354-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610
13. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2019;278:232-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.10.066
14. Марукян Н.В., Симакова М.А., Зубарев Д.Д., Моисеева О.М. Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):278-85 [Marukyan NV, Simakova MA, Zubarev DD, Moiseeva OM. Principles of choosing a treatment strategy in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):278-85 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-02
15. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чернявский А.М., и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):43-7 [Danilov NM, Matchin YG, Chernyavsky AM, et al. Balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(4):43-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000100
16. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Под ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2019 [Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Pod red. AM Chernyavskogo. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2019 (in Russian)].
17. Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111. DOI:10.1183/16000617.0111-2016
18. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Руководство для врачей. Под ред. Т.В. Мартынюк, акад. РАН И.Е. Чазовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2023 [Khronicheskaiia tromboembolicheskaiia legochnaiia gipertenziia. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. TV Martynyuk, akad. RAN IE Chazovoi. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2023 (in Russian)].
19. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2024;64(4). DOI:10.1183/13993003.01294-2024
20. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-74 [Chazova IE, Martynyuk TV, Filippov EV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(10):63-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688663-73
21. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020
22. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Ен М.Ю., и др. Оценка перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией методами компьютерной томографии и сцинтиграфии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2022;12(2):94-103 [Veselova TN, Demchenkova AYU, En MYU, et al. The assessment of lung perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using CT and scintigraphy. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2022;12(2):94-103 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2022-12-2-94-103
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90-101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101
24. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108. DOI:10.1183/16000617.0108-2016
25. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
26. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470

27. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5231 [Valieva ZS, Martynyuk TV. Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on the operability status. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5231 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5231
28. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1800248. DOI:10.1183/13993003.00248-2018
29. Galiè 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
30. Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease Working Group of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention & Treatment of Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease, National Expert Panel on the Development of a Standardized Framework for Pulmonary Arterial Hypertension. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2024 edition). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024;104(24):2200-21 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20240116-00117
31. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2019;54(2). DOI:10.1183/13993003.002762019
32. Елфимова Е.М., Данилов Н.М., Яровой С.Ю., и др. Влияние CPAP-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2023;20(3):11-8 [Elfimova EM, Danilov NM, Yarovoy SY, et al. Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):11-8 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082x-2023-3-11-18
33. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl. K):K46-53. DOI:10.1093/eurheartj/suz207
34. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehab816
35. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405
36. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
37. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):419-24. DOI:10.1164/rccm.200801-1010C
38. Madani MM, Wiedenroth CB, Jenkins DP, et al. Pulmonary Thromboendarterectomy: The Potentially Curative Treatment of Choice for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2025;119(4):756-67. DOI:10.1016/j.athoracsur.2024.07.052
39. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657
40. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-80. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30022-4
41. Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med*. 2021;178:106220. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106220
42. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:163-6. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.02.004
43. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010;17(6):301-34. DOI:10.1155/2010/704258
44. Цыренов Д.Д., Акчурин Р.С., Мершин К.В., и др. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):94-104 [Tsyrenov DD, Akchurin RS, Mershin KV, et al. Cardiological aspects of perioperative management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension during thromboendarterectomy from pulmonary artery branches. *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):94-104 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-94-104

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2025



OMNIDOCTOR.RU



Исторические вехи на пути изучения легочной гипертензии

А.К. Осокина^{✉1}, О.В. Родненков¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье описаны исторические аспекты открытия малого круга кровообращения и изучения легочной гипертензии (ЛГ) как патофизиологического состояния с ключевой гемодинамической характеристикой – повышением давления в легочной артерии. Сложности лечения ЛГ заключаются в ее возможной связи с различными сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, что требует многогранного целостного междисциплинарного подхода с активным участием врача и пациента. В настоящее время руководством для успешной клинической практики являются клинические рекомендации, охватывающие весь спектр диагностических и лечебных мероприятий для различных групп ЛГ. Разработка рекомендаций – это результат длительного пути изучения морфологии, патофизиологии, создания и изучения лекарственных препаратов патогенетического действия, клинического наблюдения за больными в рамках исследований и регистров.

Ключевые слова: малый круг кровообращения, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, правый желудочек, диагностика, лечение

Для цитирования: Осокина А.К., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Исторические вехи на пути изучения легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2025;97(3):289–295. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203137

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

Historical milestones in the study of pulmonary hypertension

Anna K. Osokina^{✉1}, Oleg V. Rodnenkov¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

The article describes the historical aspects of the discovery of the pulmonary circulation and the study of pulmonary hypertension (PH) as a pathophysiological condition with a key hemodynamic characteristic – an increase in pressure in the pulmonary artery. The complexity of PH treatment is due to the association with various cardiovascular and respiratory diseases, which requires a multifaceted holistic interdisciplinary approach with the active participation of the physician and the patient. Currently, the guide for successful clinical practice are clinical guidelines covering the full range of diagnostic and therapeutic measures for various groups of PH. The development of guidelines is the result of a long way of studying morphology, pathophysiology, creating and researching of pathogenetic medical drugs, clinical observation of patients in the framework of studies and registries.

Keywords: pulmonary circulation, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, right ventricle, diagnosis, treatment

For citation: Osokina AK, Rodnenkov OV, Martynyuk TV. Historical milestones in the study of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(3):289–295. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203137

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой патофизиологическое состояние с ключевой гемодинамической характеристикой – повышением давления в легочной артерии (ЛА), которое может быть связано с различными сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [1, 2].

Путь изучения ЛГ начинался в XIX в., когда в 1865 г. J. Klob впервые описал на аутопсии выраженное сужение

мелких ветвей ЛА и артериолосклероз у больного, умершего на фоне отечного синдрома, одышки и цианоза [3]. Первые исследования посвящены изучению клинико-патоморфологических характеристик и поиску этиологического фактора. Однако накопление знаний в области ЛГ не могло реализоваться без понимания анатомии и физиологии кровообращения, интерес к которому зародился еще в древности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Осокина Анна Константиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: anya-osk@rambler.ru

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. от. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Anna K. Osokina. E-mail: anya-osk@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8127-4609

Oleg V. Rodnenkov. ORCID: 0000-0002-9898-1665

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

Первые упоминания о сердце как «центральном элементе человеческого тела, к которому подходят сосуды от каждого органа», встречаются в папирусе Эберса (1550 г. до н.э.). В трактате суммированы знания древнеегипетской медицины того времени. В наши дни он хранится в университете Лейпцига (Германия) [4].

Во времена Гиппократ и Аристотеля (VI–V вв. до н.э.) представления о физиологии и анатомии сердца являлись весьма приблизительными и нередко ошибочными, так как источником знаний служили вскрытия животных. Препарирование человеческого тела строго запрещалось. Гиппократ (460–370 г. до н.э.) полагал, что сердце имеет четырехкамерное строение и является мышечным органом. Физиологические представления базировались на имеющихся в теле четырех жидкостях (кровь, слизь, черная и желтая желчь), источником каждой из них соответственно являлись сердце, головной мозг, селезенка, печень. Правая половина сердца синтезирует кровь, левая содержит воздух, связана с легкими, через которые проходит «шневма» (эфирное вещество, поступающее через легкие с воздухом и наполняющее организм жизненной силой). В наши дни ложность убеждений Гиппократ очевидна, но в свое время он пользовался огромным авторитетом, именовался «отцом медицины», и его учение принималось в качестве неоспоримой истины [5]. Вслед за Гиппократом выдающиеся суждения о сердце и сосудах принадлежат Аристотелю (384–322 г. до н.э.). В меньшей степени интересуясь строением органов, он наблюдал за процессами, происходящими в организме, и первым ввел понятие «физиология». Аристотель писал: «Кровь течет по сосудам подобно морским приливам и отливам», утверждая, что сердце является «двигателем движения крови по организму» [6, 7].

В 323 г. до н.э. после смерти Александра Македонского центром образования стал Египет в Александрии, где в медицинских школах разрешалось проводить не только вскрытия, но и вивисекции [8]. Эразистрат, ученик Аристотеля, один из основателей школы анатомов, подробно описал сердечные клапаны и их функции [9]. В I–II вв. н.э. начали появляться представления о кругах кровообращения. Первым описал два круга кровообращения, сообщающихся между собой через отверстие в межжелудочковой перегородке, Гален (192–200 гг. н.э.). И только более чем через 1000 лет сделан следующий шаг в изучении кровообращения. Ибн ан-Нафиз (1210 г. – 25.12.1288) сириец по происхождению, лейб-медик мамлюкского султана Бейбараса, первым подробно описал малый круг кровообращения, более известный как легочное кровообращение [10]. Ибн ан-Нафиз пришел к результатам не эмпирическим путем, а теоретическими размышлениями. Вероятно, это и явилось причиной, почему его теория осталась незамеченной средневековыми арабскими медиками.

До того времени, как Уильям Гарвей (01.04.1578–03.06.1657) создал свое учение о кровообращении, в медицине в течение почти полутора тысяч лет господствовал культ Галена – самый долгий и реакционный культ в истории науки. Pagel (1957 г.) метко называл Гарвея «философом кругов» [11]. Этот английский врач, анатом, физиолог и эмбриолог первым создал учение о системе кровообращения. Он поставил под сомнение представление того времени «о движении и деятельности сердца и сосудов». Путем вскрытий, опытов и тщательных наблюдений Гарвей опроверг учение Галена о содержании воздуха в артериях и доказал, что центральным элементом системы кровообращения служит сердце, от которого оттекает кровь по артериям, возвращается же к сердцу по венам. Объем крови при этом не меняется [11].

В течение последующих почти трех столетий интерес ученых был сосредоточен на изучении большого круга кровообращения, а малый круг оставался неизведанным. Лишь спустя более 20 лет после работы J. Klob [3] в 1891 г. последовала следующая случайная патологоанатомическая находка E. Romberg, оформленная в исследовании «О склерозе легочной артерии при отсутствии патологии сердца и легких» [12]. Серия патологоанатомических вскрытий привела к изучению одного из наиболее редких заболеваний сердечно-сосудистой системы – первичной ЛГ (ПЛГ). В начале 1900-х годов A. Auerza представил в своих лекциях первое клиническое описание молодого пациента с ПЛГ: одышка, цианоз, полицитемия. Заболевание быстро прогрессировало и привело к смерти больного. На вскрытии обнаружены гиперплазия меди и интимы, легочная тромботическая обструкция. Заболевание тогда получило название болезни Аэрза [3].

С течением времени разрабатывались методы диагностики. Для подтверждения диагноза ЛГ, установленного на основании данных клинической картины, лабораторных анализов, неинвазивных методов обследования (электрокардиографии, эхокардиографии – ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, сцинтиграфии легких и др.), требуется проведение катетеризации правых отделов сердца (КПОС). На сегодняшний день метод является «золотым стандартом» диагностики ЛГ. Попытки выполнения катетеризации сердца человека проводились с начала XX в. (F. Bleichroder, E. Unger, W. Loeb), но положение катетера не подтверждено ни рентгеновскими изображениями, ни записью кривых давления. Не зная об экспериментах F. Bleichroder, E. Unger, W. Loeb, врач W. Forssmann в 1929 г. продемонстрировал эффективность и безопасность первой зарегистрированной катетеризации сердца человека. Он весьма увлекался тем, что катетеризация сердца может улучшить введение и эффективность лекарственных препаратов и усовершенствовать понимание механизмов кровообращения и метаболизма. W. Forssmann разработал способ катетеризации сердца и испытал его на себе, проведя мочевого зонд через локтевую вену в правое предсердие. Считалось, что при проникновении в сердце инородного предмета наступит шок и остановка сердечбиения. Безопасность проведения катетеризации сердца на животных подтвердилась, однако манипуляции на сердце человека не рекомендовались, поскольку часто заканчивались смертью [13, 14]. Тем не менее W. Forssmann решился на опыт. Он сделал надрез локтевой вены и ввел в нее мочевого катетер. В первый раз катетер не достиг сердца, так как ассистент отказался продолжать опасный эксперимент. Во второй раз он действовал самостоятельно: он ввел катетер на 65 см и достиг правой половины сердца, затем включил рентгеновский аппарат и получил подтверждение своего успеха [13]. Впоследствии за разработанную им методику он совместно с американскими врачами A. Cournand и D. Richards получил Нобелевскую премию в 1956 г. [15]. КПОС стала универсальным инструментом для определения гемодинамических параметров, объема, газов и рН крови, внутрисердечного давления, дыхательного газообмена у пациентов с сердечной недостаточностью. Появилась возможность изучать врожденные пороки сердца (ВПС) с измерением давления в верхней и нижней полой вене, камерах правых отделов сердца и ЛА. Анализ образцов смешанной венозной крови из правого желудочка (ПЖ) позволил рассчитать сердечный выброс по принципу Фика. Возможность изучения динамики легочного кровообращения получила дальнейшее развитие, когда Hellemis и соавт. впервые описали процедуру измерения давления заклинивания в ЛА [16].

Резкий рост числа больных ПЛГ вследствие приема аминорекса – препарата, снижающего аппетит, в 1960–1970 гг. в Швейцарии, Германии и Австрии стал причиной проведения совещания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по вопросам ЛГ в Женеве в 1973 г. Материалы этой встречи опубликованы в документе, содержащем клиническую характеристику ПЛГ, морфологические типы, диагностические критерии. Диагноз ЛГ подтверждается при уровне среднего давления в ЛА (срДЛА) >25 мм рт. ст. в покое и >30 мм рт. ст. – при физической нагрузке. СрДЛА не зависит от пола и возраста, у здоровых лиц находится в диапазоне от 20 мм рт. ст., а для надежного измерения давления в ЛА рекомендовано проводить КПОС. Кроме того, впервые предложено выделять первичную и вторичную формы ЛГ. Разработанный алгоритм лечения ПЛГ включал две ступени – базовую терапию (оральные антикоагулянты, диуретики, дигоксин, антагонисты кальция, кислородотерапию), а при отсутствии клинического улучшения – трансплантацию легких. По результатам совещания экспертами предложено создание регистра больных ПЛГ для изучения клинических и патоморфологических основ заболевания, который впоследствии, в 1980-е годы, создан Национальным институтом сердца, легких, крови США [17].

В период эпидемии ПЛГ в 1960–1970 гг. примерно у 60% больных с установленным диагнозом ПЛГ имелись анамнестические сведения о приеме аминорекса, т.е. обнаруживалась временная и географическая взаимосвязь между применением препарата и развитием болезни [18, 19]. У больных выявлялась прекапиллярная форма ЛГ с морфологической картиной плексогенной артериопатии. Прогноз заболевания оказался весьма неблагоприятным: через 10 лет после эпидемии 1/2 больных погибли по причине правожелудочковой

сердечной недостаточности [18]. Несмотря на очевидную роль лекарственного препарата в становлении ЛГ, клинические и гистологические особенности легочной артериальной гипертензии, индуцированной приемом аминорекса, не отличались от так называемой ПЛГ.

Важно отметить, что после запрета аминорекса и изъятия препарата с рынка заболеваемость ПЛГ стала значительно уменьшаться. Однако уже в начале 1980-х гг. появились первые публикации о том, что развитие ЛГ могут также вызвать дериваты фенфлурамина [20, 21]. Эту гипотезу подтвердили результаты первого международного исследования у больных ПЛГ, в котором определена четкая взаимосвязь между возникновением патологии и применением дериватов фенфлурамина [22].

В нашей стране история ЛГ начиналась с изучения наиболее тяжелого состояния – ПЛГ. Проблемой ПЛГ в течение многих лет занимался профессор Н.М. Мухарлямов. В 1970-е гг. он первым описал клиническую картину, факторы риска и варианты течения болезни. Идеи ученого нашли подтверждение в работах его учеников. Например, гипотеза о необходимости проведения антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у данной категории больных нашла подтверждение в дальнейших исследованиях. И.Е. Чазова детально описала морфологическую картину ПЛГ, показала поражение всех оболочек сосудистой стенки мелких ЛА от интимы до адвентиции, частое вовлечение в патологический процесс мелких вен и венул, формирование тромбозов *in situ* [23, 24].

Через 25 лет после 1-й конференции ВОЗ в 1998 г. в Эвиане (Франция) состоялся 2-й Всемирный симпозиум по ЛГ (табл. 1). Основные изменения коснулись клинической классификации, так как прежнее разделение на первичную

Таблица 1. Всемирные конгрессы. Исторические вехи в изучении ЛГ

Table 1. World congresses. Historical milestones in the study of pulmonary hypertension

1973 г. Женева (Швейцария)	1998 г. Эвиан (Франция)	2003 г. Венеция (Италия)	2008 г. Дана-Поинт (США)	2013 г. Ницца (Франция)	2018 г. Ницца (Франция)
Аминорекс	Фенфлурамин	Термин ИЛГ	Новый диагностический критерий ЛГ	Мутация <i>KCNK3</i>	Новый диагностический критерий
Критерии диагноза ЛГ	1-я клиническая классификация (5 групп)	Семейная ЛГ	Пограничная ЛГ	Отмена терминов «пограничная ЛГ» и «диспропорциональная ЛГ»	Обновление клинической классификации
Классификация ЛГ: ПЛГ и вторичная ЛГ	Патогенез	Диагностический алгоритм	Наследуемая ЛГ	Диастолический градиент для определения прекапиллярного компонента при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	Обновление гемодинамической классификации
Клиническая характеристика ПЛГ	Эпопростенол	Критерии ОФП	Алгоритм лечения больных ЛАГ ФК II (ВОЗ)	Новые мишени патогенеза	Новые мишени патогенеза
Морфологические типы ПЛГ		Алгоритм лечения больных ЛАГ ФК III–IV (ВОЗ) (АРЭ, ИФДЭ-5, ингаляционный илопрост)	Комбинированная терапия	Изменения в клинической классификации ЛГ	Модели оценки риска
Регистр больных ПЛГ (НИН, США)			Цели терапии	Стратегия скрининга ЛАГ	Алгоритмы диагностики и лечения 2–4 клинических групп
			Новая первичная конечная точка РКИ: время до развития клинического ухудшения	Цели терапии	Новые цели терапии ЛАГ
			+ 4 новых лекарственных препарата ЛАГ-специфической терапии	Новые препараты ЛАГ-специфической терапии (мацитентан, риоцигуат)	Стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия
				Алгоритм лечения ХТЭЛГ	Стратегия переключения при ЛАГ?
					Новый алгоритм лечения ХТЭЛГ

и вторичную формы не отражало в полной мере особенности клинической и патоморфологической картины, подходы к диагностике и лечению.

Новая классификация включала 5 групп ЛГ, и этот подход в целом сохранился до настоящего времени. Введен термин «легочная артериальная гипертензия» (ЛАГ), а «вторичная ЛГ» упразднен по причине множества возможных причин повышения давления в ЛА. ЛАГ развивается вследствие повреждения или дисфункции эндотелия мелких ЛА, что приводит к обструктивному ремоделированию легочного сосудистого русла, прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА с развитием дисфункции ПЖ как наиболее частой причины летального исхода. Причину развития ЛАГ связывали с недостатком вазодилатирующих субстанций (NO и простаглицлина) и повышенным уровнем вазоконстрикторов (эндотелин-1) [25]. Совершен прорыв в отношении лекарственной терапии, представлен первый препарат патогенетического действия эпопростенол (внутривенозный простаглицлин), доказавший свою эффективность у пациентов с ПЛГ.

Лечение эпопростенолом улучшает симптомы, физическую нагрузку и гемодинамику, снижает смертность. Высокие дозы эпопростенола оказывают проапоптотическое действие на гладкомышечные клетки ЛА через IP-рецепторы и регуляцию лиганда Fas. Однако длительное внутривенное введение препарата связано с риском инфицирования из-за постановки центрального катетера, кроме того, инфузии весьма дорогостоящие, поэтому широкого распространения в лечении пациентов данная терапия до настоящего времени не получила. Эпопростенол остается препаратом выбора у наиболее тяжелых больных, ожидающих трансплантации легких или комплекса сердце/легкие [26, 27]. Помимо лекарственной терапии на симпозиуме получило обоснование новое интервенционное лечение – передсердная септостомия. Создание сообщения в межпредсердной перегородке для снижения давления в правом предсердии, улучшения функции ПЖ и, как следствие, увеличения сердечного выброса приводит к уменьшению симптомов (синкопальные состояния, головокружение). Эндоваскулярное лечение рассматривалось у пациентов III–IV функционального класса – ФК (ВОЗ) с частыми обмороками при неэффективности лекарственной терапии как интервенционный паллиативный этап до трансплантации легких или комплекса сердце/легкие [28].

Основным механизмом развития вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов является дисфункция эндотелия. Дисбаланс вазоконстрикторных (тромбоксана V_2 и эндотелина-1) и вазодилатирующих (простациклина, NO) агентов показан как у пациентов, страдающих идиопатической ЛГ (ИЛГ), так и при ЛАГ вследствие системной склеродермии (ЛАГ-ССД) и ВПС. Показана роль воспалительных цитокинов у больных ИЛГ и ЛАГ-ССД [29, 30]. Вместе с тем доказана роль мощного вазоконстриктора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ангиотензина II, который увеличивает сосудосуживающий эффект у пациентов с ИЛГ, ЛАГ-ССД и ВПС [31]. Большой вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова состоит в изучении наследственной формы ЛГ. А.Ю. Постновым описаны новые варианты патологических нуклеотидных последовательностей генома GRCh37/hg19, проанализированы полиморфизмы генов протромбина, фактора V, фибриногена как предрасполагающих агентов хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) [24].

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с целью улучшения диагностики ЛГ, особенно на уровне первичного звена здравоохранения, разработан опросник для

пациентов, включающий семь разделов – жалобы, анамнез, общий осмотр, наличие ассоциированных с ЛГ заболеваний, наличие признаков ЛГ по данным инструментального обследования (электрокардиографии, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки). В зависимости от суммы баллов решается вопрос о вероятности диагноза ЛГ и необходимости дальнейшего дообследования, в том числе в специализированном центре [32]. При трансторакальной ЭхоКГ предложено оценивать TAPSE для оценки систолической функции ПЖ, для оценки же систолической функции левого желудочка у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ рекомендуется использовать показатели ударного объема и сердечного выброса, поскольку у пациентов данной категории показатель фракции выброса ЛЖ является неинформативным. По результатам анализа эластических свойств ЛА предложена оценка показателей сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ и ЛА, левого желудочка и аорты для детальной оценки функционального состояния пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. Впервые в отечественной практике в протокол КПОС включена оценка изменений характеристик легочного кровотока и структуры стенки ЛА до начала лечения и в результате длительной специфической терапии с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Разработаны рекомендации по применению однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и компьютерной томографии [24].

На 3-м Всемирном симпозиуме в Венеции в 2003 г. предложены важные изменения, касающиеся номенклатуры, клинической классификации и подходов к лечению ЛГ (см. табл. 1). Ранее используемый термин ПЛГ заменен терминами ИЛГ для характеристики спорадических случаев и «семейная» ЛГ – при наличии мутаций *BMPT2*, *ACVRL1*, *SMAD*, *CAV1* и др. [33]. Отмечен ряд лекарственных средств и токсинов, способствующих развитию ЛАГ, – это аноксикс (аминокс фумарат, фенфлурамин, дексфенфлурамин), рапсовое масло, L-триптофан, метамфетамин, кокаин [28]. При этом впервые препараты ранжированы в зависимости от силы взаимосвязи между экспозицией препарата и вероятностью развития ЛАГ.

Экспертами подтверждено, что КПОС необходима для диагностики ЛГ. Кроме того, для ЛАГ введены дополнительные гемодинамические критерии по давлению заклинивания в ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ЕД Вуда. Впервые для пациентов с ИЛГ рекомендовано в обязательном порядке во время КПОС проводить тест на вазореактивность с использованием внутривенного эпопростенола или ингаляционного илопрост. Положительным считался ответ при снижении срДЛА не менее чем на 10 мм рт. ст. и снижением СДЛА до 40 мм рт. ст. и ниже при сохранении или приросте сердечного выброса (ввиду мощного инотропного действия эпопростенола). Положительный результат теста свидетельствует о потенциальной эффективности терапии блокаторами кальциевых каналов [34].

3-й Всемирный симпозиум явился важной вехой в истории лечения ЛГ, поскольку ознаменовался представлением первых пероральных ЛАГ-специфических препаратов, доказавших эффективность в рандомизированных клинических исследованиях у больных ИЛГ и ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (антагонист рецепторов эндотелина – APЭ – бозентан, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 – ИФДЭ-5 силденафил, ингаляционный аналог простаглицлина илопрост) для лечения пациентов с отрицательной фармакологической пробой на вазореактивность [35–37]. С появлением пероральной ЛАГ-специфической терапии 5-летняя выживаемость у пациентов с ИЛГ увеличилась с 34% [38] до 50% [27].

Впервые отмечена важнейшая роль немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение риска возможного ухудшения клинического течения болезни. Немедикаментозная терапия включает выполнение ежедневной дозированной физической нагрузки для поддержания скелетной мускулатуры, профилактику инфекционных заболеваний (вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции); во время авиаперелетов с целью уменьшения гипоксии рекомендуется проведение дополнительной кислородотерапии, показан контроль уровня гемоглобина и при развитии анемии – немедленное лечение, пациентам репродуктивного возраста необходима обязательная контрацепция в связи с высоким риском летальности при наступлении беременности [34].

Ключевые положения 3-го Всемирного симпозиума легли в основу первых российских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ 2007 г. [39]. В алгоритме терапии для лечения категории пациентов с отрицательной пробой на вазореактивность помимо курсового применения простагландина E1 и ингаляционного оксида азота указаны зарегистрированные в нашей стране препараты патогенетической терапии бозентан и силденафил [25, 40]. В дальнейшем национальные рекомендации обновлялись в 2013, 2016, 2020 г. в соответствии с европейскими документами.

В 2008 г. в Дана-Поинт (США) состоялся 4-й Всемирный симпозиум по проблеме ЛГ. Впервые поставлены под сомнение диагностические критерии ЛГ. Систематический анализ литературы, включавший почти 1200 здоровых добровольцев, показал, что верхняя граница нормального срдДЛА в состоянии покоя составляет 14–18 мм рт. ст. [41]. Фактически это постулировали еще на первом совещании ВОЗ в 1973 г., но теперь стало доказано результатами мощной базы данных. Тем не менее решили, что гемодинамический порог для диагностики ЛГ не следует изменять во избежание гипердиагностики и лечения пациентов без легочного сосудистого заболевания [41, 42]. Предложено инициировать новые исследования для более точного определения клинического значения срдДЛА в диапазоне от 21 до 24 мм рт. ст. Также признано, что срдДЛА во время физической нагрузки зависит от уровня физической нагрузки и возраста, что требует изучения в связи с отсутствием единого порога для определения патологии [41, 43]. В алгоритме лечения ЛАГ (исключительно для 1-й группы) впервые упоминается о возможности применения последовательной комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ III и IV функционального класса (ВОЗ). В разделе ЛАГ-специфической терапии появились новые препараты – APЭ амбризентан и ИФДЭ-5 тадалафил [41].

На 5-м Всемирном симпозиуме в Ницце в 2013 г. при изменении клинической классификации ЛГ отменены термины «пограничная ЛГ» и «диспропорциональная ЛГ» у пациентов с патологией легких или левых отделов сердца (см. табл. 1). Предложено оценивать диастолический градиент как разницу между диастолическим ДЛА и ДЗЛА для определения прекапиллярного компонента вследствие патологии левых отделов сердца. ЛГ на фоне гемолитической анемии отнесена к 5-й группе. Появились новые препараты ЛАГ-специфической терапии – мацитантан и риоцигуат. Предложен алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ [30]. Экспертами Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества в 2015 г., следуя основным предложениям 5-й конференции ВОЗ, выпущены рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [44–46]. Впервые показана оценка риска летальности у больных ЛАГ, которая основывается на клинике правожелудочко-

вой недостаточности, прогрессировании симптомов, наличии синкопальных состояний, ФК по классификации ВОЗ, данным лабораторных (мозговой натрийуретический пептид) и инструментальных (ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии и т.д.) методов [47].

На 6-м Всемирном симпозиуме в 2018 г. в Ницце рассматривались вопросы патофизиологии ЛАГ и других форм ЛГ. Представлены новые генетические мутации при ЛАГ, показана взаимосвязь между прогрессированием ремоделирования легочного сосудистого русла и воспалением. В разделе диагностики ЛГ обсуждалось снижение диагностического порога срдДЛА для определения ЛГ до 20 мм рт. ст., опираясь на то, что срдДЛА > 20 мм рт. ст. ассоциируется с прогрессированием заболевания и повышенным риском летальности. Прекапиллярная ЛГ определялась при наличии трех гемодинамических критериев – срдДЛА > 20 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда. Отменено определение диастолического градиента для изолированной и комбинированной посткапиллярной ЛГ. Показана ценность метода спировелоэргометрии для оценки тяжести, риска и прогноза пациентов с ЛГ. Новый алгоритм лечения ЛАГ основан на оценке риска летальности, изменены классификация ХТЭЛГ, алгоритм лечения с учетом уровня тромботического поражения ЛА [43–51].

В 2022 г. на конгрессе ESC утверждены новые рекомендации по ЛГ, в которых наблюдается целый ряд важных изменений. В гемодинамическом определении ЛГ установлены пороговые значения для срдДЛА > 20 мм рт. ст., для ЛАГ помимо указанного уровня срдДЛА указываются значения ЛСС > 2 ЕД Вуда и ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. [1]. Эксперты считают, что новые пороговые значения расширят когорту пациентов, направляемых на прием врача в экспертном центре по проблеме ЛГ. Для снижения риска гипердиагностики потребуются кропотливая работа со специалистами первичного звена для обоснованного направления пациентов в экспертные центры. Важно отметить, что эффективность ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ при срдДЛА 21–24 мм рт. ст. и/или ЛСС в пределах 2–3 ЕД Вуда до настоящего времени не изучена. Следовательно, критерии для начала ЛАГ-специфической терапии остаются прежними.

В классификации ЛГ в 1-й группе ЛГ выделяются пациенты с ИЛГ с положительной/отрицательной острой фармакологической пробой, упрощен диагностический алгоритм ЛГ с целью раннего выявления заболевания, основанный на трехэтапном подходе: от подозрения на наличие ЛГ врачами первичного звена (шаг 1) до выявления с помощью ЭхоКГ (шаг 2) и подтверждения с помощью КПОС в экспертных центрах ЛГ (шаг 3). Критерии по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца добавлены в таблицу стратификации риска летального исхода, для улучшения неинвазивной оценки при постановке диагноза предложен новый критерий сердечно-сосудистого сопряжения TAPSE/СДЛА. Кроме того, при динамическом наблюдении пациентов с ЛГ предлагается стратификация риска с выделением четырех групп, разделяющая большую группу промежуточного риска на группы промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска (без критериев инвазивной диагностики). Упрощен и алгоритм лечения ЛАГ с акцентом на наличие сердечно-сосудистых и легочных сопутствующих заболеваний, оценку риска, как при постановке диагноза, так и при наблюдении, а также важность назначения комбинированной терапии при верификации диагноза в зависимости от риска пациента [1].

В заключение следует отметить, что богатая история изучения ЛГ в результате изучения морфологических

особенностей болезни, основ патофизиологии, создания и изучения лекарственных препаратов патогенетического действия, клинического наблюдения за больными в рамках исследований и регистров с начала XXI в. ознаменовалась разработкой практических рекомендаций для лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Эксперты Евразийской ассоциации кардиологов с учетом ключевых положений новых рекомендаций ESC и Европейского респираторного общества в 2023 г. предложили новую версию Евразийских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ, в которой обновлены диагностические критерии, предложены новые алгоритмы диагностики и лечения ЛАГ и ХТЭЛГ [52].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденные пороки сердца
ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
ИФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАГ-ССД – легочная артериальная гипертензия вследствие системной склеродермии

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ПЖ – правый желудочек
ПЛГ – первичная легочная гипертензия
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭхоКГ – эхокардиография
ESC – Европейское общество кардиологов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;ehac237. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Evraziyskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
- Агапитов Л.И. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей. *Лечащий врач*. 2014;4:50-4 [Agapitov LI. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Letchaschii vrach*. 2014;4:50-4 (in Russian)].
- Pommerening T. Rezension: Papyrus Ebers und die antike Heilkunde. Akten der Tagung vom 15.–16.3.2002 in der Albertina/UB der Universität Leipzig von Hans-Werner Fischer-Elfert. *Berichte Zur Wissenschaftsgeschichte*. 2006;29(1):75-7. DOI:10.1002/bewi.200690009
- Библиотека по медицине. Режим доступа: <http://www.sohmet.ru/books/item>. Ссылка активна на 15.01.2024 [Medical Library. Available at: www.sohmet.ru/books/item. Accessed: 15.01.2024 (in Russian)].
- Абдуллаев М.С. Аристотель и аристотелизм в истории анатомии. Баку: Азернешр, 1988; с. 292 [Abdullaev MS. Aristotel i aristotelizm v istorii anatomii. Baku: Azerneshr, 1988; p. 292 (in Russian)].
- Плянцев С.П. Зарождение учения о сердце, сосудах и движении крови. Гиппократ и Аристотель (IV–II вв. до н.э.). Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. *Сердечно-сосудистые заболевания*. 2007;8(S3):216 [Glyantsev SP. The origin of the doctrine of the heart, blood vessels and blood flow. Hippocrates and Aristotle (IV–II centuries BC). *Byulleten NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevania*. 2007;8(S3):216 (in Russian)].
- Ganz J. Gerophilus and the practice of vivisection: whether reevaluation is possible. *History of Medicine*. 2014;4:5-12. DOI:10.17720/2409-5834.v1.4.2014.44z
- Эразистрат. Энциклопедический словарь. Изд. Ф.А. Брокгауз, И.А. Ефрон. СПб.: Акц. Общ. Брокгауз-Эфрон, 1890–1907; с. 473–938 [Erastriat. *Entsiklopedicheskii slovar*. Izd. FA Brokgauz, IA Yefron. Saint Petersburg: Akts Obshch. Brokgauz-Efron, 1890–1907; p. 473–938 (in Russian)].
- Ibn al-Nafis, Meyerhof M, Schacht J. *Encyclopaedia of Islam*. 2 ed : in 12 vol. Ed. by B. Lewis; VL. Ménage; J. Schacht & Ch. Pellat. Leiden: E.J. Brill. 1986;3:921-2.
- Гарвей У. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. М.: Книга по Требованию, 2013 [Harvey U. *Anatomicheskoe issledovanie o dvizhenii serdtsa i krovi u zhivotnykh*. Moscow: Kniga po Trebovaniu, 2013 (in Russian)].
- Romberg E. Über sklerose der lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med*. 1891;48:197-206.
- Forssmann-Falck R, Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am J Cardiol*. 1997;79:651-60. DOI:10.1016/s0002-9149(96)00833-8
- Altman LK. Who goes first? The Story of Self-Experimentation in Medicine. University of California Press, Berkeley, 1998.
- Raju TN. The Nobel chronicles. 1956: Werner Forssmann (1904–79); Andre Frederic Cournand (1895–1988); and Dickinson Woodruff Richards, Jr (1895–1973). *Lancet*. 1999;353:1891. DOI:10.1016/s0140-6736(05)75106-0
- Nossaman BD, Scruggs BA, Nossaman VE, et al. History of right heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development. *CardiolRev*. 2010;18(2):94-101. DOI:10.1097/CRD.0b013e3181ceff67
- Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO, 1975.
- Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996. DOI:335:609–616
- Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *CorVasa*. 1985;27:160-71.
- Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J*. 1981;283(6296):881-3. DOI:10.1136/bmj.283.6296.881
- Brenot F, Herve P, Petitpretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J*. 1993;70(6):537-41. DOI:10.1136/hrt.70.6.537
- Souza R, Humbert M, Szymrym B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J*. 2008;31(2):343-8. DOI:10.1183/09031936.00104807

23. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж, 1991 [Belenkov YuN, Chazova IE. Pervichnaia legochnaia gipertenzia. Moscow: Nolidgh, 1991 (in Russian)].
24. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в изучение проблемы легочной гипертензии. *Кардиологический вестник*. 2018;12(2):4-14 [Martyniuk TV, Chazova IE. Contribution of the Institute named after A.L. Myasnikov in the study of pulmonary hypertension. A.L. Myasnikov in the studying the problem of pulmonary hypertension. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2018;12(2):4-14 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20181324
25. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, September 6–10. 1998. Geneva, WHO, 1998.
26. Saito Y, Nakamura K, Akagi S, et al. Epoprostenol sodium for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:265-70. DOI:10.2147/VHRM.S50368
27. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537. DOI:10.1093/eurheartj/ehp297
28. Galie N, Rubin LJ. New insights into a challenging disease: a review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1S.
29. Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Особенности воспалительного процесса при различных формах легочной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;8:141-7 [Nakonechnikov SN, Martyniuk TV, Chazova IE. Features of the inflammatory process in various forms of pulmonary hypertension. *Kubanski nauchnii meditsinskii vestnik*. 2010;8:141-7 (in Russian)].
30. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015 [Legochnaia gipertenzia. Pod red. IE Chazovoi, TV Martyniuk. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian)].
31. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П., и др. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровень вазопрессина у больных с первичной легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 1998;4:33-6 [Martyniuk TV, Chazova IE, Masenko VP, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system activity and vasopressin level in patients with primary pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1998;4:33-6 (in Russian)].
32. Валиева З.С., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2016;1:34-8 [Valieva ZS, Glukhova SI, Martyniuk TV, Chazova IE. The validation of the questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2016;1:34-8 (in Russian)].
33. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(Suppl. 12):5S-12S. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.037
34. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:40S-7S. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.032
35. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-23. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06250-X
36. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-15. DOI:10.1183/09031936.00078207
37. Rubin LJ, Fleming T, Galie N, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;140:1274-83. DOI:10.1378/chest.10-0969
38. Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАП-специфическими препаратами. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):58-64 [Platonov DYU, Tsareva NA, Avdeev SN. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension against the background of LAS-specific tablet therapy. *Systemic Hypertension*. 2017;14(3):58-64 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_14.3.58-64
39. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6:Прил. 2 [Chazova IE, Martyniuk TV, Avdeev SN, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6:Ap. 2 (in Russian)].
40. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К., и др. Применение неспецифического антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2010;82(11):70-3 [Arkhipova OA, Martyniuk TV, Lazutkina VK, et al. Use of the nonselective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and vision of the future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(11):70-3 (in Russian)].
41. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94. DOI:10.1183/09031936.00145608
42. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-66. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.011
43. Kovacs G, Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe*. 2021;17(3):210076. DOI:10.1183/20734735.0076-2021
44. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martyniuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90-101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101
45. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73 [Chazova IE, Martyniuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(10):63-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688663-73
46. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский кардиологический журнал*. 2024;(1):6-85 [Chazova IE, Martyniuk TV, Schmalts AE, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Evraziyskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;(1):6-85 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
47. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
48. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):25-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martyniuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
49. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меня парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией». *Терапевтический архив*. 2019;91(3):114-6 [Chazova IE, Martyniuk TV. Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):114-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000185
50. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Горбачевский С.В., и др. «Путеводные огни» диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в потоке пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1052-6 [Chazova IE, Martyniuk TV, Gorbachevskii SV, et al. "Guiding lights" for the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the flow of patients with pulmonary embolism. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1052-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201836
51. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):791-6 [Valieva ZS, Martyniuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):791-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201741
52. Таран И.Н. Краткий обзор по итогам VI Всемирного Симпозиума по легочной гипертензии 2018 г. в Ницце: взгляд молодого ученого. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;2:84-7 [Taran IN. A brief summary of the results of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice in 2018: view of a young scientist. *Eurasian Heart Journal*. 2018;2:84-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2024



OMNIDOCTOR.RU