

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»**

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 72

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
академик РАН В.П.Колосов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.А.Андриевская, д-р биол. наук
И.В.Довжикова, д-р биол. наук
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук
А.Н.Одиреев, д-р мед. наук /отв. секретарь/
Ю.М.Перельман, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/
А.Г.Приходько, д-р мед. наук
В.П.Самсонов, д-р мед. наук, проф.

Благовещенск 2019

Редакционный совет

М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук (г. Владивосток)
В.А.Добрых, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)
Г.П. Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
Е.Л.Еремин, д-р техн. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
П.Ф.Кику, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
С.С.Целуйко, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Чунцин, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<http://cfpd.ru>

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.
Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе
по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»,
базах данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования», «Киберленинка», «Index Copernicus».

Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия
(свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-65237 от 01.04.2016).
Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

**FEDERAL STATE BUDGETARY
SCIENTIFIC INSTITUTION
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
OF RESPIRATION**

BULLETIN

**PHYSIOLOGY AND
PATHOLOGY OF
RESPIRATION**

Issue 72

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS

ASSOCIATED EDITORS:

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc

N.A.Ishutina, PhD, DSc

A.N.Odireev, MD, PhD, DSc /Executive Editor/

J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor

/Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

V.P.Samsonov, MD, PhD, DSc, Professor

Blagoveshchensk 2019

Editorial Board

- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.A.Dobrykh, MD, PhD, DSc, Professor (*Khabarovsk, Russian Federation*)
I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
E.L.Eremin, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, Russian Federation*)
P.F.Kiku, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.K.Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
O.A.Lebedko, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
L.G.Manakov, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.V.Naryshkina, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
V.A.Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.P.Novgorodtseva, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.I.Novoselov, PhD, DSc, Professor (*Pushchino, Russian Federation*)
A.B.Pirogov, MD, PhD, Associate Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
S.S.Tseluyko, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Chongqing, China*)
Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Telephon (fax) – (8-4162) 77-28-07

E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru

<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева,
О.О.Котова, Е.Г.Шелудько,
Е.В.Ушакова. Особенности цитокино-
вого профиля индуцированной мок-
роты у больных бронхиальной астмой
при холодовом воздействии..... 8
- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько,
Ю.М.Перельман, Е.В. Ушакова,
Н.Л.Перельман, Е.Ю.Афанасьева,
Е.Ю.Кочегарова, Л.Ю.Ошур. Сравни-
тельная оценка противовоспалительной
эффективности терапии бронхиальной
астмы комбинированными ингаляцион-
ными препаратами у больных с холодо-
вой и осмотической
гиперреактивностью дыхательных
путей..... 16
- Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько,
Ю.М.Перельман. Оценка эффективно-
сти применения беклометазона дипро-
пионата/формотерола фумарата у
больных бронхиальной астмой с осмо-
тической гиперреактивностью дыха-
тельных путей..... 26
- Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан,
Е.Ю.Афанасьева, Е.Г.Шелудько. Взаи-
мосвязь экспрессии гена катионных ка-
налов *TRPM8* с холодовой
гиперреактивностью дыхательных
путей у больных бронхиальной астмой. 33
- О.И.Савушкина, А.В.Черняк, Е.В.Крюков,
М.Ю.Каменева, А.А.Зайцев,
И.Ц.Кулагина. Диагностика обструк-
тивных нарушений механики дыхания
тяжелой степени выраженности мето-
дом импульсной осциллометрии..... 39
- А.С.Иващенко, В.И.Мизин, Л.Ш.Дудченко,
Н.Н.Каладзе, М.Е.Пирогова,
С.Н.Беляева. Реабилитация больных
бронхиальной астмой на Южном бе-
регу Крыма в различные сезоны года... 47

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- D.E.Naumov, D.A.Gassan, E.Yu.Afanas'eva,
O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.V.Ushakova.
Peculiarities of the cytokine profile of
induced sputum in asthma patients under
cold exposure
- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman,
E.V.Ushakova, N.L.Perelman,
E.Yu.Afanas'eva, E.Yu.Kochegarova,
L.Yu.Oshur. Comparative evaluation of the
effectiveness of anti-inflammatory therapy
of bronchial asthma with combined inhaled
medications in patients with cold and
osmotic airway hyperresponsiveness
- E.Yu.Afanas'eva, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman.
Evaluation of the effectiveness of
beclomethasone dipropionate/formoterol
fumarate in patients with bronchial asthma
with osmotic airway hyperresponsiveness
- D.E.Naumov, O.O.Kotova, D.A.Gassan,
E.Yu.Afanas'eva, E.G.Sheludko.
Correlation of cation channel *TRPM8* gene
expression with cold-induced airway
hyperresponsiveness in asthma patients
- O.I.Savushkina, A.V.Cherniak, E.V.Kryukov,
M.Yu.Kameneva, A.A.Zaytsev,
I.C.Kulagina. The diagnosis of severe
obstructive respiratory mechanics defects
by impulse oscillometry system
- A.S.Ivashchenko, V.I.Mizin, L.Sh.Dudchenko,
N.N.Kaladze, M.E.Pirogova, S.N.Belyaeva.
Rehabilitation of patients with bronchial
asthma on the South Crimean Coast in
different seasons of the year

- Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев, И.А.Андриевская, Т.В.Заболотских, Т.А.Баталова, Е.А.Бородин, Е.В.Егоришина, А.А.Сергиевич, С.Н.Гасанова, Н.В.Меньщикова, Е.С.Лобанова, А.В.Колосов.* Частота выявления маркеров острых респираторных и персистирующих инфекций у женщин во втором триместре беременности, отягощенной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии..... 54
- Л.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, A.N.Odireev, I.A.Andrievskaya, T.V.Zabolotskikh, T.A.Batalova, E.A.Borodin, E.V.Egorshina, A.A.Sergievich, S.N.Gasanova, N.V.Men'shchikova, E.S.Lobanova, A.V.Kolosov.* The detection rate of markers of acute and persistent respiratory infections in women during the second trimester of pregnancy complicated with chronic simple bronchitis in remission
- И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, И.А.Андриевская, Т.В.Заболотских, Е.А.Бородин, Т.А.Баталова, Е.В.Егоришина, А.А.Сергиевич, С.Н.Гасанова, Г.Е.Чербикова, Н.В.Меньщикова, Е.С.Лобанова, А.В.Колосов.* Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания..... 58
- I.N.Gorikov, L.G.Nakhamchen, A.N.Odireev, I.A.Andrievskaya, T.V.Zabolotskikh, E.A.Borodin, T.A.Batalova, E.V.Egorshina, A.A.Sergievich, S.N.Gasanova, G.E.Cherbikova, N.V.Men'shchikova, E.S.Lobanova, A.V.Kolosov.* The condition of the hepatobiliary system in newborns from mothers with chronic simple bronchitis in remission and risk of miscarriage
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиев, И.Н.Гориков.* Эйкозапентаеновая кислота в периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной инфекцией в зависимости от специфического титра антител IgG к цитомегаловирусу..... 62
- N.A.Ishutina, I.A.Andrienskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko, I.N.Gorikov.* Eicosapentaenoic acid in the peripheral blood of pregnant women in the first trimester with cytomegalovirus infection depending on the specific titre of IgG antibodies to cytomegalovirus
- А.А.Яценко, В.А.Кушнарев, Д.В.Леонов, Е.М.Устинов, С.С.Целуйко.* Изучение морфологических и биodeградируемых свойств пористого скаффолда желатина для использования в тканевой инженерии легких..... 66
- A.A.Yatsenko, V.A.Kushnarev, D.V.Leonov, E.M.Ustinov, S.S.Tseluyko.* The study of morphological and biodegradable properties of porous scaffold of gelatin for use in tissue engineering of lung
- М.А.Власова, С.В.Супрун, Н.И.Кудерова, О.А.Лебедько, Н.Г.Сидорчук.* Медико-социальная характеристика беременных женщин с дисбиозом генитального тракта..... 73
- M.A.Vlasova, S.V.Suprun, N.I.Kuderoва, O.A.Lebedko, N.G.Sidorchuk.* Medico-social characteristic of pregnant women with dysbiosis in genital tract

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- Л.В.Круглякова.* Парный случай синдрома Пиквика у женщин – медицинская казуистика..... 80

ОБЗОРЫ

- А.В.Ленишин, Ю.М.Перельман, А.В.Ильин, Е.И.Карапетян, Т.А.Мальцева.* Клинико-рентгенологические особенности организующейся пневмонии (обзор литературы, собственные клинические наблюдения)..... 85
- О.Ю.Кытикова, Т.А.Гвозденко, В.В.Кнышова.* Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин..... 103
- Н.Л.Перельман.* История и методологические основания представлений о качестве жизни..... 112
- И.В.Довжикова, И.А.Андриевская.* Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1..... 120

SELECTED REPORTS

- L.V.Kruglyakova.* Paired case of Pickwickian syndrome in women – the medical casuistry

REVIEWS

- A.V.Lenshin, J.M.Perelman, A.V.Il'in, E.I.Karapetyan, T.A.Mal'tseva.* Clinical and radiological features of organizing pneumonia (a review of the literature, personal clinical observations)
- O.Yu.Kytikova, T.A.Gvozdenko, V.V.Knyshova.* Chronic obstructive pulmonary disease in women
- N.L.Perelman.* History and methodological basics of quality of life conceptions
- I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya.* Estrogen receptors (review). Part 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.248:612.225:612.017.1

DOI: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.В.Ушакова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Цитокины играют важную роль в организации хронического воспаления в дыхательных путях больных бронхиальной астмой (БА). Целью настоящего исследования было провести сравнительный анализ уровней цитокинов IL-1b, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, TNF α в индуцированной мокроте больных БА и хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), уточнить их взаимосвязь с гиперреактивностью дыхательных путей и определить динамику в ответ на холодное воздействие. В исследование было включено 46 больных БА легкой и средней тяжести и 18 больных ХНБ. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) выявлялась спирометрически, при снижении ОФВ₁ на 10% и более после выполнения пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). Мокроту собирали и обрабатывали стандартным способом дважды – до и после пробы с ИГХВ. Концентрации цитокинов определяли с помощью мультиплексного анализа на проточном цитометре BD FACSCanto II. Мы не обнаружили существенных различий в уровнях цитокинов между больными БА и ХНБ. Среди больных БА наличие ХГДП было ассоциировано с более высокой исходной концентрацией IL-10 (7,1 (4,7; 8,7) пг/мл против 5,1 (2,9; 7,9) пг/мл, $p=0,06$). Кроме этого, IL-10 негативно влиял на спирометрические показатели проходимости дыхательных путей (ОФВ₁ $R=-0,44$, $p=0,002$) и реактивность на бронхолитик (Δ ОФВ₁ $R=0,52$, $p<0,001$). В ответ на пробу с ИГХВ у больных БА отмечалось увеличение уровней всех цитокинов, в то же время при ХНБ их концентрации чаще снижались. Были найдены значимые различия в динамике концентраций IL-5 в ответ на ИГХВ между больными БА и ХНБ (31,2 (-21,7; 83,5)% против -29,9 (-50,5; 16,8)%, $p=0,02$).

Таким образом, холодное воздействие действительно провоцирует воспалительный ответ в дыхательных путях большинства больных БА, однако его паттерн отличается гетерогенностью. Механизм влияния IL-10 на реактивность дыхательных путей требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронический необструктивный бронхит, воспаление, цитокины, интерлейкины, функция внешнего дыхания, холодная гиперреактивность дыхательных путей.

SUMMARY

PECULIARITIES OF THE CYTOKINE PROFILE OF INDUCED SPUTUM IN ASTHMA PATIENTS UNDER COLD EXPOSURE

D.E.Naumov, D.A.Gassan, E.Yu.Afanasyeva, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.V.Ushakova

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Cytokines play an important role in the organization of chronic inflammation in the airways of patients with asthma. The purpose of this study was to conduct a comparative analysis of IL-1b, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18 and TNF α cytokines levels in induced sputum of patients with asthma and chronic bronchitis (CB), to clarify their relationship with airway hyperresponsiveness and to determine their dynamics in response to cold exposure. The study enrolled 46 patients with mild to moderate asthma and 18 patients with CB. Cold airway hyperresponsiveness (CAH) was detected spirometrically by 10% or more decrease in FEV₁ after the test with 3-minute isocapnic cold air hyperventilation (ICAH). Induced sputum was collected and processed by the standard method twice - before and after the test with ICAH. Cytokines concentrations were determined by multiplex analysis on BD FACSCanto II flow cyto-

meter. We found no significant differences in the cytokines levels between patients with asthma and CB. Among patients with asthma, the presence of CAH was associated with a higher initial concentration of IL-10 (7.1 (4.7; 8.7) pg/ml vs. 5.1 (2.9; 7.9) pg/ml, $p=0.06$). In addition, IL-10 adversely affected the spirometric indices of the airway patency (FEV_1 $R=-0.44$, $p=0.002$) and the airway response to bronchodilator (ΔFEV_1 $R=0.52$, $p<0.001$). There was an increase in the levels of all cytokines in response to ICAH in patients with asthma, while in CB their concentrations rather decreased. Significant differences were found in the dynamics of IL-5 concentrations in response to ICAH between asthma and CB patients (31.2 (-21.7; 83.5)% vs. -29.9 (-50.5; 16.8)%, $p=0.02$). Thus, the cold exposure indeed provokes an inflammatory response in the airways of the majority of asthma patients, however its pattern is heterogeneous. The mechanism of the observed effect of IL-10 on the airway reactivity requires further investigation.

Key words: asthma, chronic bronchitis, inflammation, cytokines, interleukins, lung function, cold, airway hyper-responsiveness.

Бронхиальное воспаление, наряду с гиперреактивностью дыхательных путей, является краеугольным камнем патогенеза бронхиальной астмы (БА). Его особенности могут во многом определять клинический фенотип заболевания, влияя на его течение и эффективность базисной терапии. Цитокины – небольшие сигнальные молекулы, играющие ключевую роль в организации хронического воспаления при БА, за счет влияния на процессы привлечения различных типов клеток в очаг воспаления, их активации, дифференцировки и выживаемости. Традиционно принято считать, что при БА в большинстве случаев обнаруживается Th2-воспаление, названное в соответствии с типом преобладающих лимфоцитов (Th2 клетки), и характеризующееся увеличенным образованием таких цитокинов, как IL-4, IL-5 и IL-13. Данный тип воспаления также характеризуется относительным преобладанием в клеточных инфильтратах дыхательных путей эозинофилов и тучных клеток, атопией и аллергическими реакциями, но и, как правило, хорошим ответом на терапию глюкокортикоидами. Тем не менее, учитывая большую патогенетическую гетерогенность самого заболевания, воспалительная реакция при БА не всегда соответствует Th2-паттерну – также выделяют «не-Th2» эндотипы, при которых преобладают цитокины IL-1, IL-6, IL-8, IL-17A, TNF α , IFN γ , а уровень секреции Th2 цитокинов, напротив, снижен. Как правило, в данных случаях характер воспаления нейтрофильный, а клиническое течение осложняется плохим контролем заболевания, поскольку ответ на глюкокортикоидную терапию недостаточный [15]. Существуют и переходные эозинофильно-нейтрофильные эндотипы воспаления, точные механизмы формирования которых еще предстоит выяснить [11]. Предположительно, они могут возникать у предрасположенных больных с «классической» эозинофильной БА при действии раз-

личных внешних факторов (курение, терапия ингаляционными глюкокортикоидами, неблагоприятные климатические условия, персистирующая бактериальная инфекция дыхательных путей), изолированно либо в комбинации.

К настоящему времени было установлено, что холодовое воздействие способно провоцировать воспалительную реакцию, опосредованную активацией катионных каналов TRPM8, что подтверждается в экспериментах *in vitro*. В частности, в бронхиальном эпителии было зафиксировано увеличение экспрессии IL-1a, IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, GM-CSF и TNF α при охлаждении клеток до 18°C [14]. Аналогичные наблюдения *in vivo* проводились на лошадях – после тренировок при температуре -5°C в клетках бронхоальвеолярного лаважа у животных отмечалась повышенная экспрессия IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, однако экспрессия IL-1a, IL-1b, IL-8, IFN γ и TNF α существенно не изменялась. У больных БА бронхопровокационная проба с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом сопровождалась увеличением концентраций IL-4 и IL-5, но снижением уровня IFN γ в сыворотке крови [2].

Как можно судить на основании вышесказанного, динамика цитокинового профиля в дыхательных путях у больных БА в ответ на холодовое воздействие должным образом не исследовалась, чем и была продиктована цель настоящей работы.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 46 больных БА и 18 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ). Средний возраст обследованных составил $38,9 \pm 1,52$ лет, в выборке преобладали лица женского пола (61%). В структуре БА наибольшую долю составляли пациенты с заболеванием средней тяжести (52%), за ними следовали больные с легким персистирующим течением (41%) и интермиттирующей БА (7%). При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

Исследование функции внешнего дыхания проводили методом спирографии при форсированном выдохе с анализом кривой поток-объем на аппарате FlowScreen (Erich-Jaeger, Германия). Параметры функции внешнего дыхания, определяемые при спирометрии, включали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ $_1$), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ), пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС $_{50}$) и

75% ФЖЕЛ (МОС_{75}), а также параметр МОС_{25-75} , дающий интегральную оценку проходимости средних и мелких бронхов. Спирометрическое исследование выполняли исходно, а также после проведения бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). Гипервентиляцию воздушной смесью с температурой -20°C , содержащей 5% CO_2 , проводили на уровне 60% от должной максимальной вентиляции. На основании полученных данных о проходимости дыхательных путей вычисляли процентное отношение изменения (Δ , %) для параметров ФЖЕЛ, ОФВ_1 , ПОС, МОС_{50} и МОС_{75} , а также ИТ. При снижении ОФВ_1 на 10% и более или снижении МОС_{50} на 25% и более по отношению к исходному диагностировали холодовую гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП). Обратимость бронхиальной обструкции выявляли спирометрически через 15 мин после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг). Прирост ОФВ_1 на 12% и более в ответ на ингаляцию расценивался как положительная бронходилатационная проба.

Сбор индуцированной мокроты осуществляли по стандартному протоколу в день, предшествующий дню проведения бронхопровокационной пробы с ИГХВ и непосредственно после пробы. За 12 часов перед процедурой исключалось использование препаратов базисной терапии, а также контакт с потенциальными экзогенными триггерами, способными повлиять на функциональное состояние дыхательных путей, включая секреторный ответ. До начала процедуры больным выполняли ингаляцию сальбутамола в общей дозе 400 мкг для предотвращения реакции бронхоспазма. Секрецию мокроты индуцировали путем последовательных ингаляций 3% и 4% гипертонического солевого раствора сеансами по 7 мин через небулайзер. Процедуру проводили под контролем функции внешнего дыхания. При снижении показателя ОФВ_1 , более чем на 10% концентрацию раствора не повышали, а при снижении ОФВ_1 , более чем на 20% или при появлении респираторных симптомов ингаляцию гипертонического раствора прекращали. После каждого этапа ингаляции больные получали инструкцию тщательно прополоскать рот и пытаться откашлять мокроту. Полученную мокроту собирали в стерильные контейнеры и немедленно доставляли в лабораторию для обработки. После пробы с ИГХВ мокроту собирали без дополнительной стимуляции гипертоническим раствором.

Доставленные образцы мокроты взвешивали, после чего к образцу добавлялся 4-х кратный объем 0,1% диэтиотреитола (ДТТ). Образец инкубировали с ДТТ в течение 15 минут при 4°C с периодической агитацией содержимого. По окончании инкубации образец фильтровали через фильтр с диаметром пор 45 мкм и центрифугировали при 3500 об/мин 5 минут. После этого супернатант переносили в новую пробирку и хранили при -80°C до момента проведения анализа. Концентрации цитокинов IL-5, IL-13, IL-1b, TNF α , IL-8, IL-10 и IL-18 определяли на проточном цитометре BD

FACSCanto II (BD, США) с использованием набора для мультиплексного анализа LEGENDPlex (BioLegend, США) согласно инструкции производителя. Окончательные концентрации цитокинов вычислялись с учетом фактора разведения.

Для цитологического исследования из полученной индуцированной мокроты также готовили мазки на чистых предметных стеклах. Для этого образец полученной мокроты смешивали в равных порциях с 0,1% раствором трипсина, суспендировали в течение 10 минут. Затем отмывали в солевом растворе Хенкса, фильтровали, центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. В камере Горяева считали количество клеток. Для уточнения клеточного состава 50 мкл препарата наносили на предметные стекла, нагретые до 37°C . Мазки высушивали в течение 5-10 минут при температуре 37°C путем помещения в вентилируемый термостат. После фиксации в течении 10 минут в парах 40% раствора формальдегида мазки окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза при pH 6,8. Далее полученные препараты изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011) с использованием параметрических и непараметрических методов. Анализ количественных переменных с нормальным распределением проводили методом t-Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, использовали U критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического R критерия Спирмена. Для ассоциативного анализа номинальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm m$ для нормально распределенных переменных и Me (Q1; Q3) – для переменных с распределением, отличным от нормального. Уровень значимости равный 0,05 принимали в качестве критического.

Результаты исследования и их обсуждение

Краткая сравнительная характеристика обследованного контингента больных приведена в таблице 1. В зависимости от диагноза пациенты имели значимые отличия в показателях вентиляционной функции легких и реактивности дыхательных путей в ответ на бронхолитик и ИГХВ, но в то же время были сопоставимы по полу, возрасту, анамнезу курения и клеточному составу индуцированной мокроты.

Вне зависимости от диагноза преобладающим цитокином индуцированной мокроты был IL-8 – значения его концентраций в большинстве случаев отличались от концентраций других цитокинов на несколько порядков и составляли единицы и десятки нг/мл. За ним следовали провоспалительные цитокины IL-1b и IL-18 (сотни и тысячи пг/мл). Наконец, IL-5, IL-13, IL-10 и TNF α обнаруживались в мокроте в наименьших концентрациях (единицы и десятки пг/мл). По результатам

корреляционного анализа в общей выборке, все цитокины возможно было разделить на два кластера. Первый кластер составили цитокины IL-5, IL-13 и IL-10, иногда условно характеризуемые, как противовоспалительные – концентрации данных цитокинов тесно коррелировали между собой (IL-5 с IL-13 $R=0,66$, $p<0,001$; IL-5 с IL-10 $R=0,64$, $p<0,001$; IL-10 с IL-13 $R=0,9$, $p<0,001$). Во второй кластер вошли провоспалительные

цитокины IL-1b, IL-8, IL-18 и TNF α , уровни которых также были существенно взаимосвязаны (IL-1b с IL-8 $R=0,82$, $p<0,001$; IL-1b с IL-18 $R=0,64$, $p<0,001$; IL-1b с TNF α $R=0,42$, $p<0,001$; IL-8 с IL-18 $R=0,44$, $p<0,001$; IL-8 с TNF α $R=0,28$, $p=0,02$). Обратные взаимосвязи между представителями двух кластеров обнаруживались лишь для IL-8 с интерлейкинами IL-10 ($R=-0,28$, $p=0,02$) и IL-13 ($R=-0,3$, $p=0,01$).

Таблица 1

Характеристика обследованного контингента

Параметр		БА	ХНБ	p
Возраст, лет		39,6 $\pm$ 1,84	37,1 $\pm$ 2,66	>0,05
Пол: мужской / женский, %		39 / 61	39 / 61	>0,05
Индекс курильщика	не курящие, %	68	83	>0,05
	до 10 пачка-лет, %	15	11	
	10 и более пачка-лет, %	17	6	
Функция легких	ОФВ ₁ , %	96,2 $\pm$ 2,25	105,9 $\pm$ 3,11	0,02
	ФЖЕЛ, %	105,3 $\pm$ 2,18	108,8 $\pm$ 3,94	>0,05
	ИТ, %	92,5 $\pm$ 1,32	100,0 $\pm$ 1,28	0,001
Реакция на бронхолитик (Δ ОФВ ₁), %		8,0 (4,0; 14,0)	5,0 (2,0; 6,0)	0,01
Реакция на холодовую бронхопровокацию (Δ ОФВ ₁), %		-8,0 (-12,9; -4,0)	-1,0 (-4,0; 2,0)	<0,001
Клеточный состав индуцированной мокроты (исходно)	Макрофаги, %	20,6 (17,4; 28,2)	21,6 (17,7; 24,2)	>0,05
	Нейтрофилы, %	56,0 (51,0; 60,8)	57,0 (46,9; 64,8)	>0,05
	Эозинофилы, %	2,2 (1,4; 5,2)	2,6 (1,7; 2,9)	>0,05

Несмотря на то, что среди больных ХНБ медианные концентрации большинства цитокинов были несколько выше, чем при БА, значимых отличий обнаружено не было. При этом уровни противовоспалительных цитокинов демонстрировали обратную корреляцию с показателями функции легких при БА. В частности, для IL-5 отмечалась обратная корреляция с ОФВ₁ ($R=-0,3$, $p=0,04$), для IL-13 – с ОФВ₁ ($R=-0,37$, $p=0,01$), с ПОС ($R=-0,45$, $p=0,001$), и с МОС₅₀ ($R=-0,35$, $p=0,02$). Однако наиболее сильные и значимые корреляции с параметрами вентиляционной функции легких были найдены для IL-10 (ОФВ₁ $R=-0,44$, $p=0,002$; ФЖЕЛ $R=-0,3$, $p=0,04$; ПОС $R=-0,51$, $p<0,001$; МОС₅₀ $R=-0,38$, $p=0,009$).

В ответ на пробу с ИГХВ у больных БА для всех цитокинов отмечался прирост концентраций различной степени выраженности – наиболее заметные тенденции определялись для IL-5 и IL-1b, в меньшей степени – для IL-8 и IL-18 (табл. 2). В отличие от БА, при ХНБ концентрации цитокинов после пробы с ИГХВ чаще, напротив – снижались, что в наибольшей степени прослеживалось для IL-5 (табл. 3). Различия в относительной динамике изменения концентраций между больными БА и ХНБ были значимы только для IL-5 ($p=0,02$), хотя тенденция отмечалась также для TNF α ($p=0,08$). В общем, как можно заметить по межквартильному размаху, реакции в каждой из подгрупп были гетерогенными – вне зависимости от диагноза на-

правленность изменения концентрации каждого из цитокинов могла быть различной, что говорит о наличии дополнительных неучтенных факторов, влияющих на цитокиновый баланс.

Аналогично исходным концентрациям, динамика уровней цитокинов в кластерах в ответ на холодовое воздействие также была согласованной, и особенно высоко коррелированной при ХНБ. Не было обнаружено обратных взаимосвязей динамики противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. При этом, при рассмотрении зависимости направленности изменений концентрации от исходного уровня для всех цитокинов была характерна значимая обратная корреляция. Таким образом, чем более высоким был исходный уровень медиатора, тем с большей вероятностью он снижался в ответ на бронхопровокационную пробу с ИГХВ. По всей видимости, данная зависимость является результатом наличия в клетках физиологического механизма отрицательной обратной связи, сдерживающего концентрацию цитокинов в определенном диапазоне значений, и препятствующего их неконтролируемому выбросу, несмотря на внешние воздействия.

ХГДП, как качественный признак, не была достоверно связана с особенностями уровней проанализированных цитокинов ни до, ни после пробы. Динамика уровней цитокинов также была не значима. Тем не менее, отмечалась тенденция к исходно более высокой

концентрации IL-10 у больных БА с ХГДП (7,1 (4,7; 8,7) пг/мл против 5,1 (2,9; 7,9) пг/мл, $p=0,06$). При корреляционном анализе амплитуды реакции на ИГХВ и концентраций цитокинов, взаимосвязь прослеживалась для IL-10 ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $R=-0,29$, $p=0,05$; $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ $R=-0,28$, $p=0,05$; $\Delta\text{ПОС}$ $R=-0,32$, $p=0,02$; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ $R=-0,3$, $p=0,03$) и IL-13 ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $R=-0,28$, $p=0,06$; $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ $R=-$

0,29, $p=0,05$; $\Delta\text{ПОС}$ $R=-0,27$, $p=0,05$; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ $R=-0,31$, $p=0,03$). Не исключено, что истинной являлась лишь взаимосвязь реакции на ИГХВ с IL-10, а корреляция с IL-13 была опосредованной, за счет высокой степени связи между IL-10 и IL-13, о чем упоминалось выше.

Таблица 2

Динамика концентраций цитокинов в ответ на пробу с ИГХВ у больных БА

Цитокин	Концентрация до пробы с ИГХВ	Концентрация после пробы с ИГХВ	Относительная динамика (%)	p
IL5, пг/мл	1,06 (0,80; 1,39)	1,22 (0,92; 1,67)	31,2 (-21,7; 83,5)	0,09
IL13, пг/мл	6,83 (4,76; 9,62)	7,47 (4,01; 10,38)	6,1 (-33,7; 89,8)	0,5
IL1b, пг/мл	428,33 (231,74; 800,06)	712,02 (244,23; 1201,76)	42,7 (-34,7; 200,0)	0,09
TNF α , пг/мл	4,24 (3,39; 8,04)	5,67 (3,39; 10,04)	0 (-57,8; 136,8)	0,99
IL8, нг/мл	9,83 (4,50; 15,40)	11,32 (4,69; 21,46)	8,4 (-29,0; 132,1)	0,14
IL10, пг/мл	5,41 (3,29; 7,94)	6,31 (3,35; 9,47)	19,2 (-46,5; 147,4)	0,4
IL18, пг/мл	406,21 (245,68; 838,87)	599,59 (241,90; 918,01)	23,8 (-37,5; 94,3)	0,11

Таблица 3

Динамика концентраций цитокинов в ответ на пробу с ИГХВ у больных ХНБ

Цитокин	Концентрация до пробы с ИГХВ	Концентрация после пробы с ИГХВ	Относительная динамика (%)	p
IL5, пг/мл	1,23 (1,01; 1,74)	1,08 (0,61; 1,39)	-29,9 (-50,5; 16,8)	0,07
IL13, пг/мл	9,04 (4,01; 13,98)	7,84 (5,50; 10,90)	-31,2 (-47,4; 73,9)	0,3
IL1b, пг/мл	459,41 (191,95; 1207,70)	627,40 (179,45; 1119,78)	-26,4 (-43,4; 96,1)	0,6
TNF α , пг/мл	6,24 (3,95; 18,14)	3,39 (1,54; 10,48)	-42,2 (-78,4; 189,2)	0,14
IL8, нг/мл	5,47 (2,75; 20,48)	12,90 (2,73; 19,56)	0,9 (-38,4; 189,2)	0,6
IL10, пг/мл	6,61 (2,05; 9,39)	6,43 (4,34; 8,66)	-18,9 (-57,2; 97,8)	0,6
IL18, пг/мл	393,90 (234,33; 623,32)	531,19 (281,17; 668,89)	25,7 (-48,2; 77,5)	0,3

Примечательно, что исходная концентрация IL-10 также коррелировала с реактивностью дыхательных путей на бронхолитик ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $R=0,52$, $p<0,001$; $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ $R=0,33$, $p=0,02$; $\Delta\text{ПОС}$ $R=0,32$, $p=0,02$; $\Delta\text{МОС}_{50}$ $R=0,44$, $p=0,002$; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ $R=0,32$, $p=0,02$). При этом, чем выраженнее была реакция на сальбутамол, тем больше было относительное снижение уровня IL-10 ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $R=-0,35$, $p<0,01$). Также в группе больных БА с положительной реакцией отмечались более высокие исходные концентрации IL-10 и IL-13, по сравнению с пациентами без гиперреактивности на сальбутамол (IL-10: 7,8 (4,9; 8,8) пг/мл против 4,7 (2,9; 6,5) пг/мл, $p=0,008$; IL-13: 8,6 (6,3; 11,3) пг/мл против 5,5 (3,7; 8,3) пг/мл, $p=0,01$).

Нам не удалось обнаружить согласованных изменений уровня цитокинов и клеточного состава мокроты при холодном воздействии, однако у больных БА величина относительного прироста нейтрофилов в ответ на ИГХВ имела прямую взаимосвязь с исходными концентрациями IL-1b ($R=0,33$, $p=0,03$), TNF α ($R=0,44$, $p=0,007$) и IL-8 ($R=0,41$, $p=0,006$).

Изучение цитокинов в условиях *in vivo* является достаточно сложной задачей. Учитывая большое количество различных клеток, секретирующих цитокины, многообразие представителей данного класса сигнальных молекул, а также наличие тесных функциональных взаимосвязей между ними, необходимо рассматривать состояние и реакции не отдельных представителей, а цитокиновой сети в целом. Очевидно, что эффекты цитокинов в значительной степени зависят от молекулярного контекста, общего фона воспалительной реакции, а поскольку точная характеристика данного фона возможна лишь с применением современных методов транскриптомики и протеомики, к интерпретации результатов, полученных в ходе настоящей работы, необходимо подходить с определенной осторожностью.

Среди всех исследованных цитокинов, в аспекте негативного влияния на функцию легких и гиперреактивность дыхательных путей наше внимание привлек IL-10. IL-10 – цитокин, экспрессируемый практически всеми лейкоцитами, преимущественно моноцитами,

макрофагами, дендритными клетками, Т-хелперами, но также Трег клетками, В лимфоцитами, NK и цитотоксическими Т клетками, тучными клетками, нейтрофилами и эозинофилами [7]. Помимо лейкоцитов, эпителиальные клетки респираторного тракта также способны секретировать IL-10 [3]. Наиболее заметный эффект IL-10 заключается в подавлении функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, благодаря чему предотвращается Th1 поляризация иммунного ответа и синтез соответствующих цитокинов. При этом в том же эксперименте IL-10 не нарушал способности антигенпрезентирующих клеток стимулировать продукцию Th2 цитокинов [5]. Однако в более поздних работах была показана возможность не только опосредованного, но и прямого влияния IL-10 на Treg, Th17 и Th2 лимфоциты, за счет экспрессии на них IL10R рецепторов. В частности установлено, что IL-10 способствует выработке гранзима В в Th2 клетках, что негативным образом отражается на их выживаемости [4]. Таким образом, согласно приведенным данным, полученным преимущественно *in vitro* и в экспериментах на лабораторных животных, IL-10 действительно является противовоспалительным цитокином, подавляющим функцию антигенпрезентирующих клеток и Т лимфоцитов, независимо от подтипа. Тем не менее, исследования, выполненные на больных БА, отличаются противоречивостью и не всегда соответствуют экспериментальным данным. Часть исследователей отмечает, что уровень IL-10 снижен в различных биологических пробах у больных БА, по сравнению со здоровым контролем. Так, снижение IL-10 было найдено в сыворотке больных БА [13], а также в бронхоальвеолярном лаваже детей, страдающих тяжелой резистентной к терапии БА [6]. В то же время, другими авторами было обнаружено увеличение концентрации IL-10 в плазме крови больных БА, по сравнению со здоровыми лицами [16].

Мы не нашли различий в концентрации IL-10 в индуцированной мокроте больных БА и ХНБ, однако IL-10 был заметно взаимосвязан с концентрацией других противовоспалительных цитокинов, прежде всего, IL-13, и демонстрировал наиболее существенные ассоциации с исходными показателями бронхиальной обструкции и реактивностью бронхов в ответ на бронхолитик и холодовое воздействие. Интересно, что сделанные нами наблюдения косвенно подтверждаются экспериментальными данными – у животных, нокаутных по гену IL-10, при сенсibilизации овальбумином гиперреактивность дыхательных путей не развивалась, тогда как восстановление экспрессии IL-10 сопровождалось появлением гиперреактивности. Кроме того, нокаут IL-10 в среднем на 20% снижал количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже, однако не влиял на уровень IL-4, IL-5, IL-13 и IFN γ [10].

В ответ на охлаждение у больных БА преимущественно происходило увеличение уровней IL-5 и IL-1b, а при ХНБ концентрации данных медиаторов и прочих цитокинов, напротив, снижались. При этом ответ по IL-5 значимо отличался в зависимости от диагноза. Как

известно, IL-5 является цитокином, продуцируемым Th2 лимфоцитами, тучными клетками, ILC2 и NK клетками, а также эозинофилами, и играющим важную роль в росте, дифференцировке, миграции и активации последних [8]. Таким образом, холодовое воздействие теоретически способно стимулировать эозинофильное воспаление дыхательных путей, что подтверждается данными А.Б.Пирогова и соавт. [1]. IL-1b – один из основных цитокинов, вовлеченных в индукцию и поддержание воспаления. В респираторном тракте его основным источником являются макрофаги и моноциты, хотя он продуцируется и другими клетками, включая бронхиальный и альвеолярный эпителий, фибробласты, Т лимфоциты и нейтрофилы [9]. В отличие от IL-5, эффект IL-1b может быть направлен на многие клетки, и, как правило, сопровождается их активацией. Так, в эпителии и эндотелии IL-1b индуцирует экспрессию IL-6, IL-8, TNF α и молекул адгезии. Кроме того, он может способствовать активации тучных клеток и секреции Th2 цитокинов [12]. Таким образом, увеличение уровня IL1b может способствовать общему нарастанию воспалительной инфильтрации дыхательных путей лейкоцитами различных типов.

С учетом полученных результатов, дальнейшие исследования могут быть направлены на функциональную характеристику роли катионных каналов TRPM8 в индукции цитокинового ответа при охлаждении *in vivo*, уточнение механизма формирования гиперреактивности дыхательных путей с участием IL-10, а также оценку модулирующих эффектов базисной терапии БА на особенности динамики цитокинового профиля при холодовом воздействии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60189 мол_а_дк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ушакова Е.В. Комплексная характеристика эозинофильного звена воспаления у больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном бронхоспазме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.71. С.8–15. doi: 10.12737/article_5c88b467dfc6f9.85091704
2. Щеглова М.Ю., Чжоу С.Д., Колосов В.П. Характеристика холодовой гиперреактивности дыхательных путей с клинко-иммунологических позиций // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып.42. С.13–17.
3. Bonfield T.L., Konstan M.W., Burfeind P., Panuska J.R., Hilliard J.B., Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1995. Vol.13, №3. P.257–261.
4. Coomes S.M., Kannan Y., Pelly V.S., Entwistle L.J., Guidi R., Perez-Lloret J., Nikolov N., Müller W., Wilson M.S. CD4+ Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation // Mucosal Immunol.

2017. Vol.10, №1. P.150–161. doi: 10.1038/mi.2016.47

5. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P., Mosmann T.R., Howard M., Moore K.W., O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells // *J. Immunol.* 1991. Vol.146, №10. P.3444–3451.

6. Gupta A., Dimeloe S., Richards D.F., Chambers E.S., Black C., Urry Z., Ryanna K., Xystrakis E., Bush A., Sarglani S., Hawrylowicz C.M. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma // *Thorax*. 2014. Vol.69, №6. P.508–515. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203421

7. Iyer S.S., Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease // *Crit. Rev. Immunol.* 2012. Vol.32, №1. P.23–63.

8. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease // *Immunol. Rev.* 2011. Vol.242, №1. P.161–177. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x

9. Lappalainen U., Whitsett J.A., Wert S.E., Tichelaar J.W., Bry K. Interleukin-1β causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005. Vol.32, №4. P.311–318.

10. Mäkelä M.J., Kanehiro A., Borish L., Dakhama A., Loader J., Joetham A., Xing Z., Jordana M., Larsen G.L., Gelfand E.W. IL-10 is necessary for the expression of airway hyperresponsiveness but not pulmonary inflammation after allergic sensitization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol.97, №11. P.6007–6012.

11. Moreira A., Delgado L., Palmares C., Lopes C., Jacinto T., Ryttilä P., Silva J.A., Castel-Branco M.G., Haahtela T. Competitive swimmers with allergic asthma show a mixed type of airway inflammation // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.31, №5. P.1139–1141. doi: 10.1183/09031936.00175207

12. Nambu A., Nakae S. IL-1 and Allergy // *Allergol. Int.* 2010. Vol.59, №2. P.125–135. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0190

13. Raeiszadeh Jahromi S., Mahesh P.A., Jayaraj B.S., Madhunapantula S.R., Holla A.D., Vishweswaraiah S., Ramachandra N.B. Serum levels of IL-10, IL-17F and IL-33 in patients with asthma: a case-control study // *J. Asthma*. 2014. Vol.51, №10. P.1004–1013. doi: 10.3109/02770903.2014.938353

14. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008. Vol.295, №1. P.L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008

15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* 2012. Vol.18, №5. P.716–725. doi: 10.1038/nm.2678

16. Wong C.K., Ho C.Y., Ko F.W., Chan C.H., Ho A.S., Hui D.S., Lam C.W. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-γ, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma // *Clin. Exp. Immunol.* 2001. Vol.125, №2. P.177–183.

REFERENCES

1. Pirogov A.B., Prihodko A.G., Perelman J.M., Ushakova E.V. The complex characteristic of eosinophil level of inflammation in patients with asthma in the cold-induced bronchospasm. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2019; 71:8–15 (in Russian). doi: 10.12737/article_5c88b467dfc6f9.85091704

2. Shcheglova M.Yu., Zhou X.D., Kolosov V.P. Characteristic of cold airway hyperresponsiveness from clinical and immunological positions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2011; 42:13–17 (in Russian).

3. Bonfield T.L., Konstan M.W., Burfeind P., Panuska J.R., Hilliard J.B., Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 13(3):257–261.

4. Coomes S.M., Kannan Y., Pelly V.S., Entwistle L.J., Guidi R., Perez-Lloret J., Nikolov N., Müller W., Wilson M.S. CD4+ Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(1):150–161. doi: 10.1038/mi.2016.47

5. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P., Mosmann T.R., Howard M., Moore K.W., O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.* 1991; 146(10):3444–3451.

6. Gupta A., Dimeloe S., Richards D.F., Chambers E.S., Black C., Urry Z., Ryanna K., Xystrakis E., Bush A., Sarglani S., Hawrylowicz C.M. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax* 2014; 69(6):508–515. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203421

7. Iyer S.S., Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32(1):23–63.

8. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1):161–177. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x

9. Lappalainen U., Whitsett J.A., Wert S.E., Tichelaar J.W., Bry K. Interleukin-1β causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 32(4):311–318.

10. Mäkelä M.J., Kanehiro A., Borish L., Dakhama A., Loader J., Joetham A., Xing Z., Jordana M., Larsen G.L., Gelfand E.W. IL-10 is necessary for the expression of airway hyperresponsiveness but not pulmonary inflammation after allergic sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(11):6007–6012.

11. Moreira A., Delgado L., Palmares C., Lopes C., Jacinto T., Ryttilä P., Silva J.A., Castel-Branco M.G., Haahtela T. Competitive swimmers with allergic asthma show a mixed type of airway inflammation. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(5):1139–1141. doi: 10.1183/09031936.00175207

12. Nambu A., Nakae S. IL-1 and Allergy. *Allergol. Int.* 2010; 59(2):125–135. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0190

13. Raeiszadeh Jahromi S., Mahesh P.A., Jayaraj B.S., Madhunapantula S.R., Holla A.D., Vishweswaraiah S., Ramachandra N.B. Serum levels of IL-10, IL-17F and IL-33

in patients with asthma: a case-control study. *J. Asthma* 2014; 51(10):1004–1013. doi: 10.3109/02770903.2014.938353

14. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 295(1):L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008

15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678

16. Wong C.K., Ho C.Y., Ko F.W., Chan C.H., Ho A.S., Hui D.S., Lam C.W. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 125(2):177–183.

Поступила 07.05.2019

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов,

кандидат медицинских наук,

заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov

MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denn1985@bk.ru

УДК 616.248-002-08:615.835.56]616.2-008.61:612.225

DOI: 10.12737/article_5d09d3dd6c0289.88317933

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ КОМБИНИРОВАННЫМИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ И ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Е.В.Ушакова, Н.Л.Перельман, Е.Ю.Афанасьева, Е.Ю.Кочегарова, Л.Ю.Ошур***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000 г. Благовещенск, ул. Калинина 22***РЕЗЮМЕ**

Сведения о купировании клинических симптомов, достижении критериев контроля над болезнью и регуляции воспалительных паттернов бронхов при применении стратегии длительной противовоспалительной терапии различными фиксированными комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами (ИГКС/ДДБА) у больных бронхиальной астмой (БА) с сочетанной холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей отсутствуют. Цель исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности противовоспалительной терапии комбинациями беклометазона дипропионат/формотерола фумарат и будесонид/формотерол у больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры. В клиническом исследовании приняли участие 37 больных БА смешанной формы, персистирующего течения с документально подтвержденной сочетанной холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. После рандомизации в группы, в течение 12 недель проводилась терапия двумя фиксированными комбинированными препаратами ИГКС/ДДБА: 1 группа (n=22) получала терапию комбинацией беклометазона дипропионат/формотерола фумарат; 2 группа (n=15) – терапию комбинацией будесонид/формотерол. Исходно (визит 1), через 6 недель (визит 2) и 12 недель (визит 3) оценивали контроль БА при помощи вопросника Asthma Control Test (ACT), функцию внешнего дыхания, реакцию дыхательных путей на введение β_2 -агониста. На 1 и 3 визитах проводили сбор и цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). На момент рандомизации в группы, больные в 1 и 2 группах не имели различий в ACT ($17,1 \pm 1,1$ и $16,5 \pm 1,6$ баллов, $p > 0,05$) и ОФВ₁ ($94,0 \pm 3,7$ и $98,0 \pm 5,0\%$, $p > 0,05$). К концу лечения у больных 1 группы отмечались достижение хорошего уровня контроля болезни (в среднем $21,7 \pm 0,6$ баллов, $p = 0,0001$), улучшение функции внешнего дыхания на уровне крупных (ОФВ₁ $101,9 \pm 3,3$; $p = 0,009$) и мелких (СОС₂₅₋₇₅ $75,0 \pm 4,5\%$; $p = 0,011$) бронхов, а также уменьшение реакции дыхательных путей на введение бронхолитика (прирост ОФВ₁ снизился с $16,1 \pm 3,5$ до $8,0 \pm 1,74\%$, $p = 0,01$). У больных 2 группы

к моменту визита 3 уровень контроля астмы составлял $19,0 \pm 1,2$ баллов ($p = 0,08$), ОФВ₁ – $96,9 \pm 4,78\%$ ($p = 0,67$), СОС₂₅₋₇₅ – $76,5 \pm 9,53\%$ ($p = 0,84$), прирост ОФВ₁ на бронхолитик достоверно не изменился ($7,2 \pm 1,4\%$ на визите 1 и $6,1 \pm 2,6\%$ – на визите 3; $p = 0,84$). При исследовании цитологических мазков ИМ у больных 1 группы наблюдалось достоверное уменьшение количества эозинофилов (с $12,7 \pm 2,5$ до $3,3 \pm 0,64\%$; $p = 0,0015$) и увеличение числа нейтрофилов (с $42,3 \pm 3,0$ до $60,4 \pm 1,3\%$; $p = 0,00004$). Количество нейтрофилов в ИМ пациентов 2 группы к окончанию наблюдения снижалось (с $55,8 \pm 5,0$ до $42,8 \pm 3,5\%$; $p = 0,021$), число эозинофилов оставалось на прежнем уровне ($9,2 \pm 2,95$ и $6,5 \pm 2,53\%$; $p = 0,37$). Таким образом, 12 недельная терапия комбинацией беклометазона дипропионат/формотерола фумарат приводит к улучшению клинико-функциональных параметров и снижению количества эозинофилов в индуцированной мокроте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, неконтролируемое течение, холодовая и осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, беклометазона дипропионат/формотерола фумарат, будесонид/формотерол, эозинофильный паттерн воспаления бронхов, дистальные дыхательные пути.

SUMMARY**COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA WITH COMBINED INHALED MEDICATIONS IN PATIENTS WITH COLD AND OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS****A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, E.V.Ushakova, N.L.Perelman, E.Yu.Afanasyeva, E.Yu.Kochegarova, L.Yu.Oshur***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

There is no information on relief of clinical symptoms, achievement of criteria for disease control and regulation of inflammatory patterns of the bronchi in the application of the strategy of long-term anti-inflammatory therapy with various fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids with long-acting β_2 -agonists (ICS/LABA) in patients with asthma with combined

cold and osmotic airway hyperresponsiveness. The aim of the study was to compare the effectiveness of anti-inflammatory therapy with combinations of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate and budesonide/formoterol in asthma patients with combined airway hyperresponsiveness to cold and osmotic triggers. The clinical study involved 37 patients with asthma of a mixed form, and of a persistent course with documented combined cold and osmotic airway hyperresponsiveness. After randomization into groups, two fixed combination drugs ICS/LABA were used for treatment for 12 weeks: the 1st group (n=22) took the therapy with a combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate; the 2nd group (n=15) had the therapy with a combination of budesonide/formoterol. The control of asthma using Asthma Control Test questionnaire (ACT), a lung function and a reaction of airways to the inhalation of β_2 -agonist were assessed initially (1st visit), after 6 weeks (2nd visit) and 12 weeks (3rd visit). At the 1st and 3rd visits, the collection and cytological examination of induced sputum (IS) were carried out. At the time of randomization in groups, patients in groups 1 and 2 had no differences in ACT (17.1 ± 1.1 and 16.5 ± 1.6 points, $p > 0.05$) and FEV_1 (94.0 ± 3.7 and $98.0 \pm 5.0\%$, $p > 0.05$). By the end of treatment the patients of the 1st group had the achievement of a good level of asthma control (an average of 21.7 ± 0.6 points, $p = 0.0001$), improvement of airway conductivity at the level of large (FEV_1 101.9 ± 3.3 ; $p = 0.009$) and small (FEF_{25-75} $75.0 \pm 4.5\%$; $p = 0.011$) bronchi, and a decrease in airway response to the inhalation of bronchodilator (the growth of FEV_1 decreased from 16.1 ± 3.5 till $8.0 \pm 1.74\%$, $p = 0.01$). In patients of the 2nd group at the time of the 3rd visit, the level of asthma control was 19.0 ± 1.2 points ($p = 0.08$), FEV_1 was $96.9 \pm 4.78\%$ ($p = 0.67$), MEF_{25-75} was $76.5 \pm 9.53\%$ ($p = 0.84$), the growth of FEV_1 under bronchodilator did not significantly change ($7.2 \pm 1.4\%$ at the 1st visit and $6.1 \pm 2.6\%$ at the 3rd visit; $p = 0.84$). In the study of cytological smears of IS in patients of 1st group, there was a significant decrease in the number of eosinophils (from 12.7 ± 2.5 to $3.3 \pm 0.64\%$; $p = 0.0015$) and an increase in the number of neutrophils (from 42.3 ± 3.0 to $60.4 \pm 1.3\%$; $p = 0.00004$). The number of neutrophils in IS in the patients the 2nd group by the end of the observation decreased (from 55.8 ± 5.0 to $42.8 \pm 3.5\%$; $p = 0.021$), the number of eosinophils remained at the same level (9.2 ± 2.95 and $6.5 \pm 2.53\%$; $p = 0.37$). Thus, a 12-week therapy with a combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate leads to an improvement in clinical and functional parameters and a decrease in the number of eosinophils in induced sputum.

Key words: bronchial asthma, uncontrolled course, cold and osmotic airway hyperresponsiveness, beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate, budesonide/formoterol, eosinophilic pattern of bronchial inflammation, distal airways.

Представление о ведущей роли противовоспали-

тельной терапии при лечении больных бронхиальной астмой (БА), ориентированной на достижение и длительное поддержание хорошего контроля над болезнью, основано на исследованиях последних десятилетий, показавших приоритет воспаления дыхательных путей в патогенезе астмы. Последнее привело к созданию высокоэффективных фармакотерапевтических препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), используемых наиболее часто в комплексе с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [2, 3, 10, 26].

Вместе с тем, в условиях реальной клинической практики стратегия длительного лечения с применением комбинированного противовоспалительного препарата в стабильной дозе не всегда сопровождается достижением критериев контролируемого течения заболевания: так, в ответ на предложенную стандартную терапию около 60% больных БА не имеют адекватного контроля над симптомами болезни [22, 23]. В Европе среди пациентов, пользующихся ИГКС, распространенность неконтролируемой астмы варьирует от 20% в Исландии до 67% в Италии [15]. Данное обстоятельство обусловлено инертностью регуляции комплексом ИГКС/ДДБА воспалительных паттернов дыхательных путей, ассоциированных с клиническими проявлениями. Доказано, что паттерн бронхиального воспаления оказывает влияние на функцию внешнего дыхания и клинические результаты лечения пациентов с тяжелой трудно контролируемой БА [6]. Допускается возможность связи минимизации воспаления бронхов с достижением стабильности течения и контроля болезни у больных с лёгкой персистирующей астмой [20].

Кроме того, недостаточная эффективность базисной комбинированной терапии больных БА может быть сопряжена с уровнем поражения дыхательных путей пациентов – преобладающим вовлечением в патологический процесс бронхов мелкого диаметра, доставка в которые обычных комбинаций ИГКС/ДДБА с помощью порошковых ингаляторов ограничена [1, 10, 26].

Одной из причин неполного контроля БА выступают различные внешние факторы, потенцирующие течение астмы как заболевания гетерогенной природы, основанного на взаимодействии генетически детерминированных реакций организма на тканевое повреждение и ответе дыхательных путей на негативные влияния окружающей среды [11, 12]. К последним принадлежат сезонные изменения климатических факторов, выступающих триггерами бронхоконстрикции, таких как высокая либо низкая относительная и абсолютная влажность и/или низкие температуры атмосферного воздуха, способствующие формированию и проявлению основного признака астмы – гиперреактивности дыхательных путей [5, 8]. Присущее Тихоокеанскому региону в переходные сезоны года сочетание избыточной влажности и низких температур атмосферного воздуха индуцирует проявление гипо-

осмолярной и холодовой гиперреактивности бронхов, приводящей к снижению контроля БА [8]. Феномен осмоиндуцированной и/или холодиндуцированной гиперреактивности дыхательных путей наблюдается у большинства астматиков. Его наличие подтверждается бронхоспастической реакцией в ответ на провокационную пробу с ингаляцией дистиллированной воды либо изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом, верифицируемой снижением скоростных показателей форсированного выдоха на уровне крупных и дистальных дыхательных путей и, как следствие, более высоким приростом реакции бронхов на введение бронхолитика [8].

Сведения о купировании клинических симптомов, достижении критериев контроля над болезнью и регуляции воспалительных паттернов бронхов при применении стратегии длительной противовоспалительной терапии различными фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА у больных БА с сочетанной холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей отсутствуют.

Цель исследования заключалась в сравнительной оценке противовоспалительной эффективности терапии комбинированными препаратами беклометазона дипропионат/формотерола фумарат и будесонид/формотерол у больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры.

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании приняли участие 37 больных БА смешанной формы, персистирующего течения, согласно критериям GINA [21]. Пациенты включались в исследование в соответствии со следующими критериями: подписанное информированное согласие; лица обоего пола, в возрасте от 18 до 60 лет, с диагнозом БА, установленным в соответствии с Международными согласительными документами и Федеральными стандартами за 12 недель до проведения предстоящего исследования; $ОФВ_1 \geq 70\%$ от должной величины и отсутствием его снижения до величин $\leq 70\%$ в течение предыдущих 3 месяцев до включения в исследование; систематической базисной терапией ИГКС не менее 12 недель до момента включения в исследование; документально подтвержденной сочетанной холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, выявленной при проведении бронхопровокационных проб: 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) и 3-минутной аэрозольной ингаляции дистиллированной воды (ИДВ). Критерий наличия гиперреактивности дыхательных путей – падение $ОФВ_1$ более 10% после проведения каждой из проб. Клиническое исследование проводилось с разрешения Локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №121 от 25.10.17).

Дизайн исследования: вводный период (визит 1) для исходной оценки тяжести БА и проведения клинико-инструментальных методов исследования, с

последующей рандомизацией больных в 2 группы и 12-недельный период лечения с использованием одного из базовых противовоспалительных препаратов. Этап лечения предусматривал промежуточный визит пациента на осмотр через 6 недель после назначенной терапии (визит 2) и период завершения наблюдения в течение одной недели (визит 3). Во время Визита 1 каждому пациенту, соответствующему всем критериям включения и подписавшему информированное согласие, присваивался уникальный номер с регистрацией всех параметров в индивидуальной карте. Больные прекращали ранее назначенную базисную противовоспалительную терапию ИГКС и в произвольной форме распределялись в две группы для получения одного из последующих курсов лечения:

- в первой группе (22 человека) пациенты получали экстремелкодисперсный аэрозоль для ингаляций беклометазона дипропионат/формотерола фумарат (Foster®) [100/6,0 мкг] два раза в сутки – утром и вечером;

- во второй группе (15 человек) пациенты получали через турбухалер порошок для ингаляций дозированный будесонид/формотерола фуоат (Symbicort® Turbuhaler®) [160/4,5 мкг] по 2 дозы два раза в сутки – утром и вечером.

В качестве неотложной терапии в обеих группах допускалось дополнительное использование аэрозоля для ингаляций β_2 -агониста короткого действия.

Контроль над астмой во время каждого визита осуществляли при помощи вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002); в качестве критериев полного, хорошего и недостаточного контроля болезни служили результаты, составляющие 25, 24-20 и менее 20 баллов, соответственно.

Спирометрическое исследование выполнялось на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с определением показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, ПОСвд, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ и последующей проверкой на обратимость обструкции ($\Delta ОФВ_{1b}$, %) после введения β_2 -агониста, оценивался прирост показателя через 15 минут после 4 доз (400 мкг) аэрозоля для ингаляций сальбутамола. Для анализа использованы должные значения ECCS/EGKS для лиц европеоидной расы старше 18 лет. Перед исследованием пациентов просили воздерживаться от приема препаратов в соответствии со стандартами проведения бронхопровокационных проб, как минимум за 6-24 часов до предполагаемого исследования.

Исходно и при завершении периода наблюдения всем больным проводили сбор и цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) не позднее 2 часов после ее получения. Мазки ИМ изготавливались стандартным методом Кост и высушивались на воздухе в течение 5-10 минут при температуре 37°C путем помещения в вентилируемый термостат ТМ-2. После фиксации на протяжении 10 минут в парах 40% раствора формалина мазки окрашивались в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза при pH 6,8. Исследование микропрепаратов ИМ проводили по

общепринятой методике при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических частях мазка. Предварительно отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток) [19]. Подсчитанное в ИМ количество нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов и бронхиальных эпителиоцитов выражали в процентах, по результатам проводилось формирование цитограмм [19].

Эффективность проводимой терапии оценивалась: по увеличению базальной величины ОФВ₁ и МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ (до применения бронхолитика) после 12-недельного периода лечения, по сравнению с исходным значением; уменьшению реакции (Δ ОФВ_{1Б}, %) после введения β_2 -агониста; уменьшению количества доз (снижение процента использования) короткодействующего бронхолитика, по сравнению с исходными данными; уменьшению количества приступов и увеличению периодов, во время которых не отмечалось симптомов БА, увеличению числа пациентов с хорошим контролем (по вопроснику АСТ) после 12-недельной терапии по сравнению с исходным значением.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Статистическая обработка результатов исследования включала оценку вариационных рядов. Для номинальных параметров вычислялась средняя арифметическая (М), среднее квадратичное (стандартное) отклонение (σ), стандартная ошибка среднего значения (m), коэффициент вариации (v), 95%-й доверительный интервал для средних значений ($M \pm tm$), где t определялся по таблице граничных значений критерия Стьюдента при доверительном уровне 95% и числе степеней свободы $f=n-1$. Для определения достоверности различий использован параметрический критерий (t) Стьюдента (парный, непарный), с уровнями значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001. Для нахождения p по непарному критерию принималось число степеней свободы $f=n_1+n_2-2$, по парному $f=2n-1$. Для определения достоверности различий в случаях негуссовых распределений использованы непарметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент рандомизации в группы, больные не имели значимых различий по основным антропометрическим характеристикам (средний возраст $39,6 \pm 2,3$ и $40,4 \pm 3,3$ лет; пол (ж/м) 50/50 и 40/60%, соответственно ($p>0,05$), числу курильщиков (50 и 27%, $p>0,05$), уровню контроля над заболеванием ($17,3 \pm 1,12$ и $16,7 \pm 1,69$ баллов, $p>0,05$). По данным анамнеза на момент первичного обследования клинически значимые симптомы заболевания имелись практически у всех больных: присутствовал различный по интенсивности и характеру кашель, дыхательный дискомфорт с эпизодами затруднённого дыхания – от редких, 1-2 раза в месяц, до тяжёлых, свыше 3 раз в сутки; 95% боль-

ных 1 группы и 80% больных 2 группы помимо базисной терапии использовали дополнительно β_2 -агонисты короткого действия. При сравнении параметров функции внешнего дыхания больные 1 группы имели более низкие значения показателей, отражающих проходимость мелких бронхов, а также достоверно более выраженный их прирост на введение бронхолитика (табл. 1, 2).

На момент повторного визита в клинику через 6 недель (Визит 2) в группе больных, получавших лечение экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом, положительный эффект от назначенной терапии по данным анкетного опроса имели 77% больных, 23% больных не улучшили контроль над заболеванием (табл. 1). По окончании 12 недель наблюдения (Визит 3), большая часть больных субъективно отмечала улучшение своего состояния, что выражалось в уменьшении числа эпизодов затруднённого дыхания. Так, 46% больных в последние 6 недель не нуждались в дополнительном приёме бронхолитика короткого действия. По результатам АСТ 86% пациентов достигли хорошего контроля над заболеванием, что сопровождалось улучшением функции внешнего дыхания. Анализ динамики параметров бронхиальной проходимости пациентов, закончивших лечение, в среднем по группе (табл. 1) показал достоверное улучшение проходимости дыхательных путей, как в абсолютных значениях, так и в % от должной величины: прирост ОФВ₁ составил $0,22 \pm 0,22$ л ($\Delta 7,6 \pm 2,7\%$, $p=0,007$), на уровне мелких бронхов: МОС₅₀ – $0,47 \pm 0,22$ л/с ($p=0,04$); МОС₇₅ – $0,17 \pm 0,08$ л/с ($p=0,044$); СОС₂₅₋₇₅ – $0,42 \pm 0,17$ л/с ($p=0,022$). Эффект от назначенной терапии подтверждался данными, полученными при оценке скоростных показателей в ответ на введение β_2 -агониста (сальбутамола), реакция на который уменьшилась практически в 2 раза по отношению к исходным значениям (табл. 2).

В группе больных, получавших терапию будесонидом/формотеролом, к моменту 2 визита, по данным анкетного опроса, улучшили контроль над заболеванием 60% пациентов, у 6 (40%) больных оставалось неконтролируемое течение болезни, к концу 12 недели у 53% больных контроль АСТ не превышал 18 баллов. Большая часть больных в той или иной мере продолжали испытывать эпизоды затруднённого дыхания, опрос показал, что в 80% случаев пациенты использовали дополнительно β_2 -агонисты короткого действия. При анализе параметров вентиляционной функции лёгких не было обнаружено значимых отличий между 1 и 3 визитами, как при сравнении базовых значений показателей, так и по величине ответа на введение сальбутамола (табл. 1, 2).

При проведении цитологического анализа мокроты на момент рандомизации у 73% больных 1 группы и 47% больных 2 группы ($\chi^2=2,45$; $p>0,05$) был выявлен высокий уровень содержания эозинофилов (более 3%) (табл. 3). После терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом обращает на себя внимание статистически значимое снижение их содержания

в мокроте при сохранении высокого уровня нейтрофилов (табл. 3), высокая эозинофилия мокроты после лечения сохранялась лишь у 5 (23%) больных ($\chi^2=9,1$; $p<0,001$). Нами также была отмечена тенденция к снижению процентного содержания эозинофилов после

лечения будесонидом/формотеролом (табл. 3), к концу периода наблюдения в мазке мокроты большое количество эозинофилов присутствовало у 27% ($\chi^2=0,57$; $p>0,05$).

Таблица 1

Вентиляционная функция лёгких и уровень контроля над заболеванием у больных в динамике ($M\pm m$)

Показатель	Визит 1	Визит 2	p	Визит 3	p
1 группа (n=22)					
АСТ, баллы	17,1 $\pm$ 1,1	20,4 $\pm$ 1,1	0,036	21,7 $\pm$ 0,6	0,0001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	71,1 $\pm$ 1,7	69,4 $\pm$ 3,4	0,63	74,8 $\pm$ 1,2	0,012
ЖЕЛ, % долж.	106,9 $\pm$ 3,5	110,1 $\pm$ 3,7	0,29	113,7 $\pm$ 3,3	0,007
ОФВ ₁ , % долж.	94,0 $\pm$ 3,7	96,9 $\pm$ 3,6	0,44	101,9 $\pm$ 3,3	0,009
ПОС, % долж.	99,2 $\pm$ 4,5	107,8 $\pm$ 4,9	0,12	103,0 $\pm$ 4,5	0,057
МОС ₅₀ , % долж.	67,2 $\pm$ 4,9	69,2 $\pm$ 4,8	0,72	77,7 $\pm$ 4,8	0,022
МОС ₇₅ , % долж.	52,3 $\pm$ 4,3	56,4 $\pm$ 4,5	0,40	61,4 $\pm$ 3,5	0,015
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	64,3 $\pm$ 4,7	66,8 $\pm$ 4,8	0,62	75,0 $\pm$ 4,5	0,011
2 группа (n=15)					
АСТ, баллы	16,5 $\pm$ 1,6	19,3 $\pm$ 1,2	0,038	19,0 $\pm$ 1,2*	0,08
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	75,1 $\pm$ 2,9	75,9 $\pm$ 2,7	0,84	74,8 $\pm$ 2,50	0,81
ЖЕЛ, % долж.	104,9 $\pm$ 4,1	104,9 $\pm$ 4,0	0,11	104,9 $\pm$ 4,1	0,99
ОФВ ₁ , % долж.	98,0 $\pm$ 5,0	97,1 $\pm$ 5,0	0,40	96,9 $\pm$ 4,78	0,67
ПОС, % долж.	98,9 $\pm$ 5,4	101,8 $\pm$ 6,5	0,54	100,3 $\pm$ 6,96	0,80
МОС ₅₀ , % долж.	77,6 $\pm$ 7,6	77,9 $\pm$ 8,9	0,62	79,2 $\pm$ 9,03	0,91
МОС ₇₅ , % долж.	73,2 $\pm$ 10,6*	71,9 $\pm$ 9,5	0,64	66,7 $\pm$ 9,66	0,36
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	77,6 $\pm$ 7,9	77,4 $\pm$ 8,9	0,65	76,5 $\pm$ 9,53	0,84

Примечание: здесь и в таблице 2: p – достоверность различий показателей по сравнению с 1 визитом; звездочка – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами (* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, **** – $p<0,001$).

Таблица 2

Динамика изменений спирометрических показателей в ответ на введение β_2 -агониста исходно и через 12 недель терапии ($M\pm m$)

Показатель	Визит 1	Визит 2	p	Визит 3	p
1 группа (n=22)					
Δ ОФВ _{1 БЛ} , %	16,1 $\pm$ 3,5	12,7 $\pm$ 1,79	0,28	8,0 $\pm$ 1,74	0,01
Δ МОС _{50 БЛ} , %	46,0 $\pm$ 9,0	41,4 $\pm$ 6,10	0,53	22,4 $\pm$ 6,1	0,0018
Δ МОС _{75 БЛ} , %	45,6 $\pm$ 8,9	40,0 $\pm$ 10,3	0,60	21,3 $\pm$ 7,0	0,0003
2 группа (n=15)					
Δ ОФВ _{1 БЛ} , %	7,2 $\pm$ 1,4*	6,86 $\pm$ 2,05*	0,99	6,1 $\pm$ 2,6	0,84
Δ МОС _{50 БЛ} , %	21,0 $\pm$ 4,2*	27,6 $\pm$ 6,96*	0,35	17,4 $\pm$ 8,9	0,92
Δ МОС _{75 БЛ} , %	20,4 $\pm$ 8,0*	14,4 $\pm$ 3,92	0,59	25,0 $\pm$ 9,8	0,88

Примечание: БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика.

Таблица 3

Клеточный состав индуцированной мокроты (M±m)

Показатель	1 группа			2 группа		
	Визит 1	Визит 3	p	Визит 1	Визит 3	p
Цитоз, %	3,5±1,1	2,3±0,27	0,28	3,4±0,78	2,2±0,45	0,22
Нейтрофилы, %	42,3±3,0	60,4±1,3	0,00004	55,8±5,0**	42,8±3,5***	0,021
Макрофаги, %	36,3±4,1	20,6±1,3	0,003	22,8±2,5*	38,9±3,1***	0,0002
Эозинофилы, %	12,7±2,5	3,3±0,64	0,0015	9,2±2,95	6,5±2,53	0,37
Лимфоциты, %	4,1±0,52	4,3±0,48	0,85	3,9±0,95	1,7±0,23***	0,06
Эпителиоциты, %	4,5±1,5	10,7±1,2	0,003	8,2±1,44*	9,6±1,88	0,49

Примечание: p – достоверность различий показателя между 1 и 3 визитами; звёздочка – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами (* – p<0,05; ** – p<0,01; **** – p<0,001).

Свидетельством эффективности назначенного препарата у пациентов, получавших экстрамелкодисперсный аэрозоль для ингаляций беклометазона/формотерола, является уменьшение бронхиальной обструкции, как на уровне центральных, так и периферических воздухоносных путей. К числу последних относят малые дыхательные пути (МДП) с диаметром ≤2 мм, начинающиеся приблизительно с 8-й генерации и включающие проводящие и ацинарные дыхательные пути (мембранозные, терминальные и респираторные бронхиолы 8-24 порядка) [1, 2, 4, 9, 10]. Они служат терапевтической мишенью для экстрамелкодисперсного аэрозоля. Как известно, экстрамелкодисперсная технология доставки фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА способна обеспечить высокий уровень легочной депозиции с равномерным распределением в лёгких частиц с наименьшим средним аэродинамическим диаметром (около 1,5 мкм по сравнению с 3-3,5 мкм у обычных комбинаций) и, тем самым, оказывать больший противовоспалительный эффект на МДП, по сравнению с другими препаратами [1–3, 9, 10, 26].

Установлено, что обструкция бронхов на уровне МДП ухудшает клиническое течение БА, активно участвует в формировании бронхиальной гиперреактивности, увеличивает частоту и выраженность приступов удушья, приводя к обострению и неэффективности контроля болезни у астматиков, получающих стандартную фармакотерапию [1, 10, 30]. Этиопатогенетические механизмы тяжёлых форм БА непосредственно связаны с ремоделированием МДП [2]. Персистенция воспаления в МДП, сопровождающаяся явлениями раннего закрытия дыхательных путей, формированием «воздушных ловушек» и вероятностью развития дисфункции даже при легком течении астмы, не может быть скорректирована рутинной терапией ИГКС/ДДБА из-за невозможности достижения периферических отделов легких вдыхаемыми частицами стандартных размеров (>2 мкм) [1, 4, 9, 10, 30].

Выявляемая с помощью импульсной осциллометрии дисфункция МДП обнаруживается при всех формах БА, в том числе в случае отсутствия обструкции

проксимальных дыхательных путей, лучше коррелирует с уровнем контроля болезни, индексом одышки (Baseline Dyspnea Index) и качеством жизни, чем со спирометрическими параметрами [28, 30]. Пациентов с нормальными показателями ОФВ₁ при обычной спирометрии, но имеющими дисфункцию МДП и, как следствие, худший контроль заболевания, в современной литературе принято относить к представителям так называемого «фенотипа БА с поражением МДП». Такие больные нуждаются в комбинированной ингаляционной терапии мелкодисперсными аэрозолями со «сверхтонкими» характеристиками частиц [24]. Применительно к «сверхтонкой» композиции экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона/формотерола, если компонент бронходилататора (формотерола фумарат) не связан с уменьшением номинальной дозы, то доза беклометазона дипропината в 2,5 раза ниже по сравнению с дозой, используемой в других противовоспалительных ингаляционных препаратах (100 мкг беклометазона в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля клинически эквивалентно дозе 250 мкг обычного беклометазона). Благодаря размеру частиц активное вещество достигает МДП, в наименьшем количестве оседая в верхних дыхательных путях, что позволяет снижать системную стероидную нагрузку и сохранять достаточный уровень кортизола в крови без уменьшения противовоспалительного эффекта, потенциально улучшая соотношение эффективности и безопасности препарата [2, 3, 26].

Предпосылки к неконтролируемому течению БА у пациентов с дисфункцией МДП сопряжены с большей, чем в дыхательных путях крупного калибра, гиперчувствительностью к неспецифическим раздражителям и большей активностью воспаления в мелких бронхах [16, 17, 29]. Известно о более высокой плотности распределения воспалительных клеток в стенках МДП по сравнению с плотностью воспалительных клеток в слизистой оболочке крупных и средних бронхов [1]. В МДП воспаление распространяется из слизистой на подслизистый слой и мышечную оболочку, характеризуясь значительной инфильтрацией стенок бронхиол

лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами, высоким уровнем экспрессии РНК, медиаторов воспаления – цитокинов IL-4, IL-5, хемокинов, эотаксина, а также наиболее высоким количеством активированных эозинофилов [1, 4, 9, 29]. Обусловленная продукцией цитотоксичного эозинофильного катионного протеина (ЕСР) основополагающая роль активированных эозинофилов в развитии и поддержании бронхиальной обструкции бесспорна: ЕСР не только разрушает эпителий бронхов и регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, но и стимулирует тучноклеточный синтез, секрецию гистамина и простагландина D₂, рекрутирующего, в свою очередь, эозинофилы и нейтрофилы в бронхи и вызывающего бронхоспазм [14, 25].

Анализ содержания гранулоцитов в дыхательных путях больных 1 группы позволил констатировать, что структурной основой для повышения бронхиальной проходимости и уровня контроля над БА в ответ на действие экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола явилось уменьшение на заключительном этапе лечения у них количества эозинофилов в воспалительном паттерне бронхов. Депрессия эозинофильного сегмента сопровождалась достоверным увеличением содержания бронхиальных нейтрофилов, что свидетельствовало о неуправляемости экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом нейтрофильного звена воспаления, приводящим в итоге к клеточной диспропорции внутри популяции гранулоцитов, т.е. к количественному сдвигу спектра воспаления в сторону нейтрофилов.

Ввиду изменения нейтрофилами порога раздражения трахеобронхиальных сенсорных рецепторов нельзя недооценивать роль нейтрофилии бронхиального инфильтрата для потенцирования обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. Данный факт находит подтверждение в коррекции нарушения проходимости бронхов за счет таргетного медикаментозного воздействия на нейтрофильный компонент воспаления [13]. В связи с высокой мощностью патофизиологического потенциала нейтрофилов, генерирующего респираторный взрыв, повреждающий паренхиму бронхов каскадом свободно-радикальных реакций, окислительными ферментами, высокоактивными нестабильными продуктами восстановленного кислорода и галогенов, индуцирующими хроническое воспаление и ремоделирование бронхов, у пациентов с неконтролируемым течением БА и холодовой бронхиальной гиперреактивностью не всегда удается добиться эффекта подавления активности нейтрофильного пула с помощью стандартной базисной противовоспалительной терапии [7].

Между тем в ИМ исследуемых больных 2 группы по истечении 12 недель лечения будесонидом/формотеролом наблюдалось статистически значимое снижение количества нейтрофилов как по сравнению с исходным значением, так и по сравнению с аналогичным показателем 1 группы. Судя по цитограммам, клеточная архитектура слизистой оболочки бронхов

пациентов 2 группы характеризовалась более высоким, чем в 1 группе, базовым содержанием бронхиальных эпителиоцитов, приростом числа макрофагов и лимфоцитов после лечения по сравнению с количеством клеток, подсчитанных исходно, а также по отношению к количеству макрофагов и лимфоцитов, найденных у больных 1 группы.

При сопоставлении клинической эффективности препаратов становятся очевидными более выраженные бронхопротективные свойства экстрамелкодисперсного аэрозоля беклометазона/формотерола, реализующиеся, как было указано выше, на платформе МДП, и приводящие, по-видимому, к наиболее оптимальному сочетанию таких позитивных последствий, как бронходилатация и дезорганизация инициального эозинофильного звена воспаления. Подобное утверждение согласуется с доказанной в исследованиях *in vitro* ряда авторов успешности взаимодополняющего и синергического влияния комбинации экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола на воспалительные клетки, полученные из ИМ больных БА. Так, в супернатанте стимулированных воспалительных клеток было обнаружено существенное снижение продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), цитокина A5 (RANTES) и IL-8, а также значительное увеличение экспрессии β_2 -адренорецепторов [27]. Помимо того, имеются сведения и об антипролиферативном (в отношении легочных фибробластов) и антиремоделлирующем по отношению к дыхательным путям астматиков эффектах применения данного препарата [18, 26].

Угнетение в условиях терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом эозинофильного звена воспаления дистальных бронхов при неизменности воспалительного паттерна дыхательных путей (последний к 3-му визиту больных 1 группы сохранял принадлежность к эозинофильному типу), по всей вероятности, обусловило значительное повышение и устойчивое поддержание хорошего уровня контроля над астмой, а также снижение клинико-функциональных проявлений болезни у исследуемых лиц. Действие будесонида/формотерола, ограниченное проксимальными бронхами, сводилось к влиянию на морфофункциональный статус нейтрофильного звена воспаления.

В связи с тем, что прерогатива в организации эозинофильного паттерна, маркирующего бронхиальное воспаление больных как 1, так и 2 групп, принадлежит эозинофилам, положительный терапевтический эффект экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола, сопряженный с эозинофилами, может быть трактован с позиций первоочередной коррекции препаратом ключевого компонента клеточного воспаления дыхательных путей исследуемых пациентов. Инертность воздействия на последний со стороны будесонида/формотерола, как и невозможность скорректировать воспалительное поражение МДП, послужили основной причиной для того, что предложенный режим терапии комбинацией будесонида/формотерола не сопровождался достиже-

нием хорошего контроля над БА.

Выводы

1. Режим противовоспалительной ингаляционной терапии комбинацией экстремелкодисперсного беклометазона/формотерола у больных БА с сочетанной реакцией дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры является клинически более эффективным и ориентированным на достижение хорошего уровня контроля над болезнью, чем режим терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол.

2. С позиций регуляции воспалительной клеточной активности и структурной коррекции эозинофильного паттерна воспаления бронхов больных БА с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, различие в клинической эффективности фармакотерапевтических комбинаций экстремелкодисперсный беклометазон/формотерол и будесонид/формотерол заключается в преимущественном влиянии на разные сегменты популяции гранулоцитов – ведущих эффекторов бронхиального воспаления.

Исследование выполнено при частичной поддержке ООО «Къези Фармасьютикалс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.15–26.

2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Токмачев Е.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей // Пульмонология. 2011. №2. С.101–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-101-108>

3. Княжеская Н.П. Роль комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы: особенности Фостера // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №2. С.22–25.

4. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №4. С.27–33.

5. Перельман Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. Вып.8. С.20–26.

6. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клиничко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>

7. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М.,

Зиновьев С.В. Динамика воспалительно–клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.16–22. doi: 10.12737/19935

8. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

9. Фассахов Р.С. Тяжелая бронхиальная астма: фенотипы и роль малых дыхательных путей // Российский аллергологический журнал. 2012. №6. С.49–54.

10. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет. 2017. №18. С.56–60. doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат, 2011. 344 с.

12. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пульмонология. 2015. Т.25, №1. С.5–18. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>

13. Bedenice D., Mazan M.R., Hoffman A.M. Association between Cough and Cytology of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Pulmonary Function in Horses Diagnosed with Inflammatory Airway Disease // Journal of Veterinary Internal Medicine. 2008. Vol.22, №4. P.1022–1028. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0109.x

14. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte // Respir. Res. 2011. Vol.12, №1. P.10. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019

15. Cazzoletti L., Marcon A., Janson C., Corsico A., Jarvis D., Pin I., Accordini S., Almar E., Bugiani M., Carolei A., Cerveri I., Duran-Tauleria E., Gislason D., Gulsvik A., Jøgi R., Marinoni A., Martínez-Moratalla J., Vermeire P., de Marco R. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol.120, №6. P.1360–1367. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019

16. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. 2010. Vol.65, №2. P.141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x

17. Corren J. Small airways disease in asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. 2008. Vol.8, №6. P.533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4

18. Descalzi D., Folli C., Nicolini G., Riccio A.M., Gamalero C., Scordamaglia F., Canonica G.W. Anti-proliferative and anti-remodelling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts // Allergy. 2008. Vol.63, №4. P.432–437. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01582.x

19. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E.

Standardised methodology of sputum induction and processing // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol.20, №37. P.1–52. doi: 10.1183/09031936.02.00000102

20. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations // *Allergy*. 2007. Vol.62, №6. P.591–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x

21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.org

22. Levy, M., Andrews, R., Buckingham, R., Evans, H., Francis, C., Houston, R., Lowe, D., Nasser, S., Paton, J., Puri, N., Stewart, K. and Thomas, M. (2014). Why asthma still kills: the national review of asthma deaths (NRAD). Project Report. Royal College of Physicians, London-Royal College of Physicians. URL: <http://eprints.uwe.ac.uk/23453>

23. Levy M.L. Asthma still kills: little change over five decades// *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014. Vol.24. P.14029. doi:10.1038/npjpcrm.2014.29

24. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype// *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol.2, №6. P. 497–506. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70103-1

25. Luster A.D., Tager A.M. Tcell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol.4, №9. P.711–724. doi: 10.1038/nri1438

26. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol.4, №5. P.855–864.

27. Profita M., Gagliardo R., Di Giorgi R., Pompeo F., Gjemarkaj M., Nicolini G., Bousquet J., Vignola A.M. Biochemical interaction between effects of beclomethasone dipropionate and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics // *Allergy*. 2005. Vol.60, №3. P.323–329. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00702.x

28. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma // *Respiration*. 2010. Vol.80, №2. P.120–126. doi: 10.1159/000242113

29. Tulic M.K., Christodoulouopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma // *Respir. Res.* 2001. Vol.2, №6. P.333–339. doi: 10.1186/rr83

30. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Geppe N.A., Ilkovich M.M., Knyazheskaya N.P., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Stepanyan I.E.,

Fassahov R.S., Shmelev E.I. Agreed recommendations on the rationale for the choice of treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of small airways. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; 2:15–26 (in Russian).

2. Budnevsky A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A., Tokmachev E.V. Opportunity to control asthma: a role of small airways. *Russian Pulmonology* 2011; (2):101–108 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-02-101-108>

3. Knyazheskaya N.P. The role of combined inhalation drugs in the treatment of bronchial asthma: Foster features. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; 2: 22–25 (in Russian).

4. Nenasheva N.M. The role of small airways in bronchial asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010;4:27–33 (in Russian).

5. Perelman J.M. Immediate questions of ecological physiology of respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2001; 8:20–26 (in Russian).

6. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>

7. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V. Dynamics of inflammatory-cellular profile of the induced sputum in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness under basic anti-inflammatory therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 60:15–22 (in Russian). doi: 10.12737/19935

8. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

9. Fassahov R.S. Severe bronchial asthma: phenotypes and role of small airways. *Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal* 2012; 6:49–54 (in Russian).

10. Fassahov R.S. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet* 2017; 18:56–60 (in Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

11. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. The many faces of bronchial asthma. Diagnosis, treatment and prevention. St. Petersburg: Nordmedizdat; 2011 (in Russian).

12. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Russian Pulmonology* 2015; 25(1):5–18 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>

13. Bedenice D., Mazan M.R., Hoffman A.M. Association between Cough and Cytology of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Pulmonary Function in Horses Diagnosed with Inflammatory Airway Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22(4):1022–1028. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0109.x

14. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12(1):10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10
15. Cazzoletti L., Marcon A., Janson C., Corsico A., Jarvis D., Pin I., Accordini S., Almar E., Bugiani M., Carolei A., Cerveri I., Duran-Tauleria E., Gislason D., Gulsvik A., Jørgi R., Marinoni A., Martínez-Moratalla J., Vermeire P., de Marco R. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(6):1360–1367. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019
16. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65(2):141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
17. Corren J. Small airways disease in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8(6):533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4
18. Descalzi D., Folli C., Nicolini G., Riccio A.M., Gamalero C., Scordamaglia F., Canonica G.W. Anti-proliferative and anti-remodelling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts. *Allergy* 2008; 63(4):432–437. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01582.x
19. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1–52. doi: 10.1183/09031936.02.00000102
20. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raherison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62(6):591–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). Available at: <http://www.ginasthma.com>
22. Levy, M., Andrews, R., Buckingham, R., Evans, H., Francis, C., Houston, R., Lowe, D., Nasser, S., Paton, J., Puri, N., Stewart, K. and Thomas, M. (2014). Why asthma still kills: the national review of asthma deaths (NRAD). Project Report. Royal College of Physicians, London-Royal College of Physicians. Available from: <http://eprints.uwe.ac.uk/23453>
23. Levy M.L. Asthma still kills: little change over five decades. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24:14029. doi: 10.1038/nnpjcr.2014.29
24. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6):497–506. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70103-1
25. Luster A.D., Tager A.M. T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(9):711–724. doi: 10.1038/nri1438
26. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4(5):855–864.
27. Profita M., Gagliardo R., Di Giorgi R., Pompeo F., Gjemarkaj M., Nicolini G., Bousquet J., Vignola A.M. Biochemical interaction between effects of beclomethasone dipropionate and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics. *Allergy* 2005; 60(3):323–329. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00702.x
28. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80(2):120–126. doi: 10.1159/000242113
29. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2(6):333–339. doi: 10.1186/rr83
30. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006

Поступила 08.05.2019

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов,

кандидат медицинских наук, доцент,

старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov,

MD, PhD, Associate professor, Senior staff scientist of Laboratory

of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

УДК 616.248:616.2-008.61:612.225]615.234:616-08-07

DOI: 10.12737/article_5d09d558b64c42.24831131

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА/ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

ных путей, лечение бронхиальной астмы.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL FUMARATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

E.Yu.Afanas'eva, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

В научной литературе отсутствуют сведения об эффективности применения беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций у больных бронхиальной астмой (БА) с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей (БА). Цель исследования – изучить дополнительные возможности направленного применения беклометазона дипропионата/формотерола фумарата у пациентов с БА, нацеленные на уменьшение чувствительности бронхов к осмотическому стимулу и достижение лучшего контроля. Обследованы 16 больных с легкой персистирующей БА и доказанной осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, у которых проводился анализ клинических симптомов астмы, оценивались контроль БА по Asthma Control Test (ACT), вентиляционная функция легких, реакция дыхательных путей на ингаляцию аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ) исходно и после 12-недельного курса терапии беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом в дозе, эквивалентной тяжести БА. К концу периода лечения 81% больных имели хороший контроль (≥ 20 -24 баллов по результатам ACT), 19% достигли полного контроля (25 баллов), значение ACT в среднем по группе составило $22,5 \pm 3,0$ баллов ($p=0,00001$). Уменьшилась частота возникновения эпизодов затрудненного дыхания в дневное ($\chi^2=18,66$; $p<0,001$) и ночное время ($\chi^2=12,96$; $p<0,001$). Наряду с положительной динамикой клинической картины наблюдалось достоверное увеличение параметров функции внешнего дыхания: ОФВ₁ с $92,1 \pm 3,9$ до $102,1 \pm 3,4\%$ ($p=0,0296$); СОС₂₅₋₇₅ с $56,8 \pm 7,0$ до $76,8 \pm 4,3\%$ ($p=0,0058$). На фоне 12-недельного лечения у 75% больных наблюдался регресс реакции на ИДВ: Δ ОФВ₁ с $-18,1 \pm 2,3$ до $-5,3 \pm 1,9\%$ ($p=0,0001$); Δ СОС₂₅₋₇₅ с $-27,5 \pm 3,8$ до $-7,8 \pm 3,3\%$ ($p=0,0003$). Таким образом, результаты клинического исследования показали, что у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей использование экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионат/формотерола фумарат в течение 12 недель приводит к уменьшению клинических симптомов, улучшению контроля над астмой, снижению реактивности дыхательных путей на гипоосмотический стимул.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль астмы, осмотическая гиперреактивность дыхатель-

In the scientific literature, there is no information on the effectiveness of the use of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in the form of extrafine aerosol for inhalations in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. We aimed to study additional possibilities of targeted use of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in patients with asthma, aimed at reducing the sensitivity of the bronchi to osmotic stimulus and achieving better control. There were examined 16 patients with mild persistent asthma and proven osmotic airway hyperresponsiveness; the analysis of clinical symptoms of asthma was done in them; the control of asthma by Asthma Control Test (ACT), the lung function, the airway reaction to the inhalation of aerosol of distilled water (IDW) at the beginning and after a 12-week course of therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate at a dose equivalent to the severity of asthma were assessed. By the end of the treatment period, 81% of patients had well control (≥ 20 -24 points according to the results of ACT), 19% achieved complete control (25 points), the ACT value in the group averaged 22.5 ± 3.0 points ($p=0.00001$). The frequency of episodes of shortness of breath during the day ($\chi^2=18.66$; $p<0.001$) and at night ($\chi^2=12.96$; $p<0.001$) decreased. Along with the positive dynamics of the clinical picture, there was a significant increase in the lung function: FEV₁ from 92.1 ± 3.9 to $102.1 \pm 3.4\%$ ($p=0.0296$); MEF₂₅₋₇₅ from 56.8 ± 7.0 to $76.8 \pm 4.3\%$ ($p=0.0058$). Against the background of the 12-week treatment 75% of patients had regression of response to IDW: Δ FEV₁ from -18.1 ± 2.3 to $-5.3 \pm 1.9\%$ ($p=0.0001$); Δ MEF₂₅₋₇₅ from -27.5 ± 3.8 to $-7.8 \pm 3.3\%$ ($p=0.0003$). Thus, the results of the clinical study showed that in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness the use of extrafine aerosol for inhalation of beclomethasone dipropionate/formoterol

fumarate for 12 weeks leads to a decrease in clinical symptoms, improvement of asthma control, and a decrease in airway hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus.

Key words: bronchial asthma, asthma control, osmotic airway hyperresponsiveness, treatment of bronchial asthma.

Бронхиальная астма (БА) является острой проблемой здравоохранения не только в России, но и во всем мире в связи с высокой распространенностью. С учетом наличия различных видов терапии для лечения астмы, в настоящее время все еще сохраняет актуальность проблема отсутствия и поддержания контроля над течением данного заболевания у ряда больных [6]. Это связано с тем, что БА является гетерогенным заболеванием, и на ее течение могут влиять различные экзогенные триггеры. К последним относятся низкая температура и высокая относительная влажность окружающего воздуха [3]. В ранее опубликованных исследованиях, проведенных в ДНЦ ФПД с целью изучения влияния экологически обусловленных стимулов на дыхательные пути, было доказано, что наличие осмотической гиперреактивности у больных БА сопряжено с генетической предрасположенностью [2]. Такие генетические дефекты запускают каскад биохимических реакций (свободно-радикального окисления), приводящих к клеточной дисфункции и дисбалансу воспалительных медиаторов, что оказывает негативное действие на дыхательную систему [2]. Существует необходимость разрабатывать персонализированный подход к лечению таких больных. Основываясь на ранее проведенные многоцентровые исследования, мы предположили, что целенаправленное применение беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций у больных БА в сочетании с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей позволит повлиять на патологические процессы, вызываемые экзогенными факторами [4, 5, 9].

Цель данного исследования заключалась в изучении эффективности терапии экстрамелкодисперсным аэрозолем для ингаляций фиксированной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола фумарата у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование были включены 16 пациентов – 6 мужчин и 10 женщин (средний возраст $38,7 \pm 2,9$ лет) с легкой персистирующей БА и отсутствием адекватного контроля над заболеванием согласно результатам Asthma Control Test (ACT). Диагноз был выставлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с Международными согласительными документами [6].

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №121 от 25.10.17), проведено с соблюдением Феде-

рального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.), требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Перед началом участия в исследовании от всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Все пациенты были способны соблюдать требования и ограничения, предусмотренные данным исследованием.

До визита скрининга все пациенты ежедневно в течение 3 месяцев получали стабильную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или сочетанием ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) с соблюдением режима дозирования в соответствии с текущей инструкцией по медицинскому применению соответствующего препарата или рекомендациям врача по лечению.

Дизайн исследования включал в себя 2 фазы: скрининг (визит 1) и период лечения. Длительность периода лечения составляла 12 недель, во время этого периода пациенты посетили клинику дважды с целью контроля получаемой терапии: через 6 недель от начала терапии (визит 2) и по окончании исследования (визит 3). Пациенты, отвечающие критериям включения, после визита скрининга прекращали приём ранее назначенной противовоспалительной терапии и начинали получать последующие 12 недель беклометазона дипропионат/формотерола фумарат (Foster®, Chiesi) при помощи дозированного аэрозольного ингалятора по 100/6,0 мкг 2 раза в сутки. Для купирования неотложных состояний на протяжении всего исследования пациенты использовали ингаляционный короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) сальбутамол.

Комплексное обследование на всех визитах включало опрос больных с последующей оценкой основных физикальных данных, анкетирование при помощи вопросника Asthma Control Test (ACT), проведение инструментальных и лабораторных методов исследования. На 1 и 3 визитах больным для определения реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул выполнялась стандартизированная бронхопровокационная проба путём ингаляции аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ) [7]. Методика включала в себя две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного раствора 0,9% натрия хлорида, при второй такое же количество дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор (Tomex L2, Польша), работающий на полной мощности, средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц $0,5 \div 10$ мкм), производительность $0 \div 4,5$ см³/мин, производи-

тельность наддува 20 дм³/мин, при стабилизированной температуре 37,3°C (310±4K), рабочая ёмкость сосуда для раствора – 30 см³. Ингаляции проводились при спокойном дыхании с произвольной частотой в положении сидя. Пациент дышал ртом через загубник, присоединённый при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемой жидкостью. Дыхание через нос исключалось путем наложения носового зажима.

Реакция дыхательных путей в ответ на пробу ИДВ оценивалась по изменению параметров вентиляционной функции лёгких при проведении спирометрического исследования на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) в соответствии со стандартами ATS/ERS [8]. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и основные параметры кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ): ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅. Спирометрические исследования выполнялись до бронхопровокации, затем после предварительной ингаляции 0,9% раствора натрия хлорида и после ингаляции дистиллированной воды на 1 и 5 минутах восстановительного периода. В результате оценивалась разница между абсолютными значениями показателей спирометрии до и после бронхопровокационного теста и выражалась в процентах от исходного значения (Δ , %). Гиперреактивность дыхательных путей на гипосмоларный стимул диагностировали при падении ОФВ₁ после ИДВ более, чем на 10% от исходного значения. По завершению бронхопровокационного теста пациентам с бронхоспазмом на пробу ИДВ с целью купирования проводилась ингаляция аэрозоля сальбутамола в дозе 400 мкг.

Для определения обратимости бронхиальной обструкции у больных БА выполнялся бронходилатационный тест с β_2 -агонистом сальбутамолом в дозе 400 мкг. Проба считалась положительной при увеличении ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл через 15 минут после ингаляции сальбутамола.

Статистический анализ полученных в процессе исследования данных проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали парный критерий t (Стьюдента), для всех величин принимались во внимание уровни значимости $p < 0,05$. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных, полученных на скрининге показал, что клинически значимые проявления астмы за предшествующий месяц в виде дневных эпизодов затрудненного дыхания испытывали 100% больных, ночные эпизоды затрудненного дыхания зафиксированы у 75%, различный по интенсивности и характеру дневной кашель у 68,8%, ночной кашель у 50%, дистанционные (слышимые) хрипы наблюдались у 63%, в ежедневном использовании КДБА для облегчения симптомов нуждались 75% больных (рис. 1). Согласно результатам опросника АСТ все пациенты при визите 1 имели результат ≤ 19 баллов, среднее значение составило $14,4 \pm 1$ баллов.

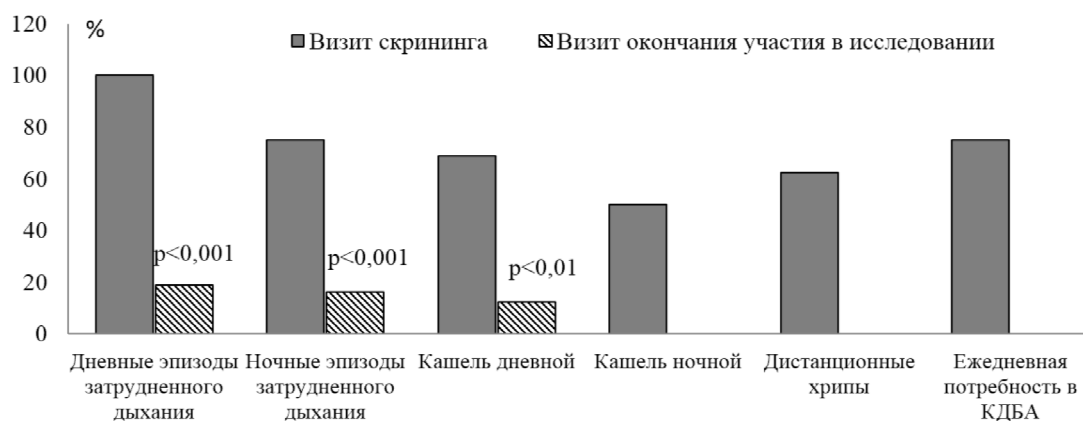


Рис. 1. Клиническая характеристика больных БА (% от общего числа больных в группе).

При оценке клинической картины у больных БА после 12-недельного периода лечения была выявлена отчетливая положительная динамика в течении заболевания (рис. 1). Терапия беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом способствовала существенному снижению выраженности симптомов, частота проявления которых статистически значимо регрессировала. Среди клинических проявлений БА дневные эпизоды затруднённого дыхания отмечали только 18,8% больных ($\chi^2=18,66$; $p < 0,001$), ночные – 16,3% ($\chi^2=12,96$; $p < 0,001$), дневной кашель – 12,5% ($\chi^2=8,29$; $p < 0,01$), слышимые хрипы при дыхании и ка-

шель в ночное время отсутствовали у 100% больных (соответственно, $\chi^2=11,78$, $p < 0,001$; $\chi^2=8,7$, $p < 0,01$). Применение исследуемого препарата привело к достоверному снижению общего потребления КДБА. В 100% случаев больные не нуждались в дополнительном ежедневном приёме препаратов неотложной помощи ($\chi^2=16,13$, $p < 0,001$).

Одним из важных маркеров правильности назначенной противоастматической терапии является величина контроля БА, так как его результат отражает не только тяжесть течения заболевания, но и косвенным образом подтверждает ответ пациента на назначенное

лечение. Уже к 6 неделе терапии была отмечена положительная динамика в лечении по данным вопросника АСТ, результат которого в среднем по группе составлял $20,0 \pm 1,5$ баллов ($p=0,0016$), двое больных к концу 6 недели полностью контролировали своё заболевание (25 баллов АСТ). На визите завершения исследования наблюдалось значимое увеличение числа пациентов с достижением лучшего значения контроля над астмой согласно вопроснику АСТ. После 12 недель терапии исследуемым препаратом в стабильной дозе значение АСТ по группе составило $22,5 \pm 3,0$ баллов ($p=0,00001$). Доля пациентов, достигших уровня контроля ≥ 20 -24 баллов по результатам АСТ, составила 81%, полного контроля (25 баллов) достигли 19% больных.

Показателем эффективности лечения в данном исследовании явился и прирост спирометрических пара-

метров. Если в начале исследования в среднем по группе регистрировались нарушения проходимости мелких дыхательных путей, то по окончании периода наблюдения, одновременно с положительной динамикой клинической картины заболевания, у больных прослеживалось увеличение всех показателей форсированного выдоха (табл. 1). Величины ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ на момент визита 3 в процентном соотношении были достоверно выше по сравнению с исходными значениями (визит 1), с высокой степенью различий на уровне мелких дыхательных путей. Нами получена тесная корреляционная связь между уровнем контроля над заболеванием (АСТ) и проходимостью дистальных бронхов МОС₇₅ ($r=0,50$; $p=0,047$).

Таблица 1

Вентиляционная функция легких у больных БА в динамике ($M \pm m$)

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Значимость различий (p)		
ФЖЕЛ, % долж.	$104,8 \pm 4,2$	$110,8 \pm 4,5$	$112,3 \pm 4,5$	$p_1=0,2609$	$p_2=0,2717$	$p_3=0,023$
ОФВ ₁ , % долж.	$92,1 \pm 3,9$	$100,3 \pm 4,4$	$102,1 \pm 3,4$	$p_1=0,2908$	$p_2=0,5417$	$p_3=0,0296$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	$87,5 \pm 2,9$	$92,5 \pm 2,5$	$93,6 \pm 1,9$	$p_1=0,2333$	$p_2=0,5274$	$p_3=0,0185$
ПОС, % долж.	$99,1 \pm 6,7$	$109,1 \pm 6,2$	$111,3 \pm 4$	$p_1=0,3559$	$p_2=0,5209$	$p_3=0,0659$
МОС ₅₀ , % долж.	$66,5 \pm 5,8$	$79,3 \pm 6,6$	$80,3 \pm 4,7$	$p_1=0,1925$	$p_2=0,6615$	$p_3=0,0078$
МОС ₇₅ , % долж.	$49,8 \pm 5,1$	$64,4 \pm 7,1$	$66 \pm 4,2$	$p_1=0,1277$	$p_2=0,6839$	$p_3=0,0042$
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	$56,8 \pm 7,0$	$74,6 \pm 7,5$	$76,8 \pm 4,3$	$p_1=0,1121$	$p_2=0,2638$	$p_3=0,0058$

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателя между визитами (парный метод): p₁ – между визитом 1 и визитом 2; p₂ – между визитом 2 и 3; p₃ – между визитами 1 и 3.

На рисунке 2 представлены абсолютные значения скоростных параметров в динамике. Если ко 2 визиту наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению величин ОФВ₁ с $3,10 \pm 0,15$ до $3,35 \pm 0,20$ л ($p=0,21$); МОС₅₀ с $3,0 \pm 0,27$ до $3,59 \pm 0,31$ л/с ($p=0,14$); МОС₇₅ с $1,0 \pm 0,12$ до $1,28 \pm 0,16$ л/с ($p=0,12$) и СОС₂₅₋₇₅ с $2,53 \pm 0,22$ до $2,95 \pm 0,30$ л/с ($p=0,22$), то к 3 визиту отме-

чался достоверный прирост по сравнению с показателями, полученными во время скрининга. Прирост ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅ (л/с) в среднем по группе составил $0,38 \pm 0,16$ л ($p=0,028$); $0,66 \pm 0,22$ л/с ($p=0,008$); $0,35 \pm 0,12$ л/с ($p=0,009$); $0,60 \pm 0,20$ л/с ($p=0,01$), соответственно.

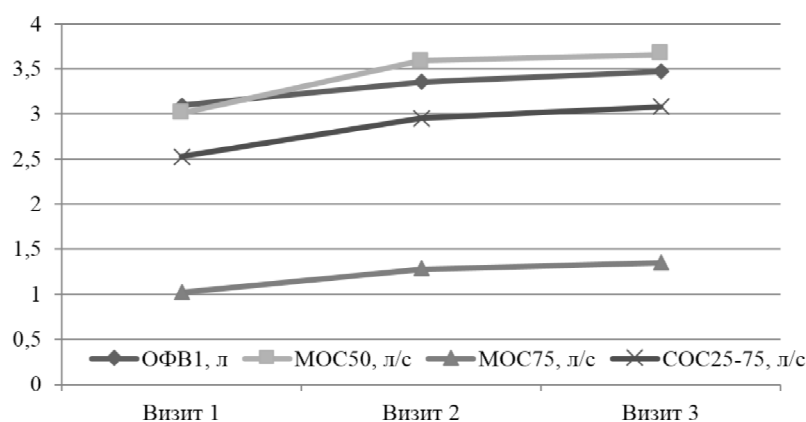


Рис. 2. Динамика показателей бронхиальной проходимости (данные указаны в абсолютных значениях).

При сравнительном анализе спирометрических показателей при проведении бронходилатационного теста с β_2 -агонистом установлено: если в начале терапии исследуемым препаратом был найден выраженный

прирост всех скоростных параметров в ответ на введение сальбутамола, то на фоне лечения происходило угасание реакции. Так, во время визита 1 прирост ОФВ₁ составил $14,4 \pm 2,9\%$, МОС₅₀ $46,5 \pm 9,2\%$, МОС₇₅

47,9±10,9%, по окончании лечения было отмечено достоверное снижение прироста ОФВ₁ до 4,9±1,3% (p=0,0015), МОС₅₀ до 16,1±6,1% (p=0,001) и МОС₇₅ до 13,2±7,2 (p=0,0022), достигнутые приросты не превышали пределов повторяемости. На рисунке 3 отражена динамика значений ΔОФВ₁, ΔМОС₅₀ и ΔМОС₇₅ в процессе лечения.

Важным критерием эффективности проводимой терапии в данном клиническом исследовании являлось уменьшение величины ΔОФВ₁ при проведении бронхопровокационной пробы ИДВ. В начале терапии все

больные активно реагировали на ультразвуковую ингаляцию гипотонического раствора, что сопровождалось во всех случаях ухудшением проходимости дыхательных путей с выраженным снижением всех показателей (табл. 2), кроме того, после ИДВ была отмечена и высокая скорость восстановления бронхиальной проходимости на ингалируемый бронходилататор. Результаты исследования показали, что после пробы ИДВ большинство пациентов (за исключением 2), отвечали существенным приростом на ингаляцию бронхолитика (ΔОФВ₁ в среднем 36,2±9,4%).

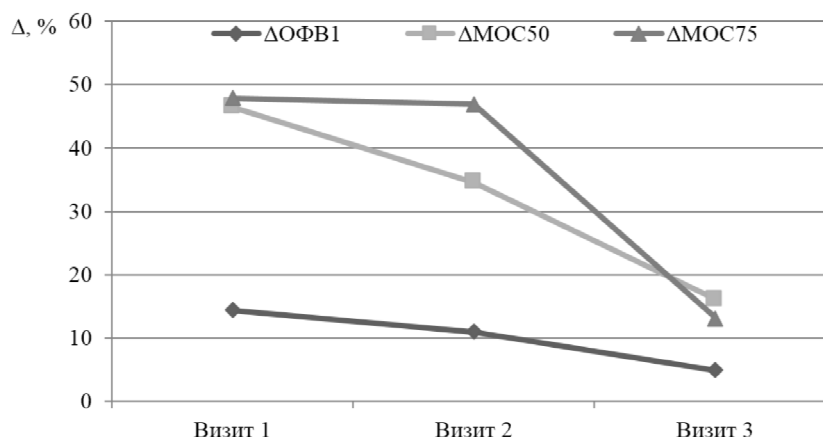


Рис. 3. Динамика параметров ПОВВ у больных БА после пробы с β₂-агонистом в процессе лечения.

На фоне проводимой 12-недельной терапии было получено достоверно значимое уменьшение реакции бронхов в ответ на ИДВ (табл. 2), в среднем по группе значения скоростных показателей не превышали пределы повторяемости. Кроме того, отмечена тенденция к уменьшению величины ответа на вводимый после бронхопровокации β₂-агонист (ΔОФВ₁ 21,1±8,2%; p=0,32). При индивидуальной оценке реакции каждого

больного на пробу ИДВ, у 12 пациентов наблюдалось исчезновение реакции на ИДВ, тогда как 4 больных продолжали активно реагировать, и после лечения беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом у них сохранилась гиперреактивность дыхательных путей на осмотический стимул: падение ОФВ₁ у этих больных составило -14,8±2,8%, по сравнению с исходным -21,3±3,6% (p>0,05).

Таблица 2

Изменение параметров ПОВВ у больных БА после бронхопровокационной пробы с ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды в динамике (M±m)

Показатель	Визит 1	Визит 3	Значимость различий (p)
ΔФЖЕЛ, %	-11,8±1,9	-2,9±1,4	p=0,0012
ΔОФВ ₁ , %	-18,1±2,3	-5,3±1,9	p=0,0001
Δ ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	-8±1,5	-3,5±1,4	p=0,0094
ΔПОС, %	-19,4±3,5	-5,7±2,1	p=0,0001
ΔМОС ₅₀ , %	-28,8±3,7	-5,9±3,3	p=0,0001
ΔМОС ₇₅ , %	-26,8±4	-7,5±5,1	p=0,0029
ΔСОС ₂₅₋₇₅ , %	-27,5±3,8	-7,8±3,3	p=0,0003

Анализ клинического течения заболевания у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей позволил сделать вывод о том, что стандартная противовоспалительная терапия ИГКС не всегда позволяет достигнуть контроля над заболеванием. Как показал детальный опрос больных при визите 1, в неблагоприятные климатические сезоны года они начинают дополнительно принимать КДБА. Такие

пациенты требуют более пристального внимания лечащего врача в плане подбора базисной терапии, поскольку рекомендованные GINA в качестве поддерживающей терапии низкие и средние дозы ИГКС или ИГКС в сочетании с ДДБА недостаточно эффективны, особенно в зимний период времени. Все это диктует необходимость пересмотра терапии с использованием более высоких доз ИГКС, что связано с

появлением нежелательных явлений, тогда как содержащиеся в рекомендациях положения по лечению больных БА ориентированы на достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода, исходя из безопасности предложенной терапии [6]. Как показали проведённые нами ранее исследования, у больных БА появление гиперреактивности дыхательных путей на холодовой и осмотический стимул сопряжено с потерей контроля над заболеванием, ухудшением проходимости мелких бронхов, увеличением воздухонаполненности лёгких, более выраженными нарушениями лёгочной вентиляции, зональной неравномерностью воздухонаполненности лёгких [1].

Использование современных технологий доставки лекарства в мелкие дыхательные пути, гомогенное распределение входящих в состав аэрозоля активных ингредиентов на всем протяжении бронхиального дерева [4], позволили уже к 6 неделе лечения получить у наших больных значимый клинический эффект от применения экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола фумарата, вследствие более высокой депозиции препарата в лёгких. К концу 12 недели наблюдалась дальнейшая положительная динамика, которая выражалась в отсутствии потребности у всех больных в приёме КДБА, улучшении проходимости дистальных бронхов и регрессии реакции на гипосомолярный стимул. Одним из важных положительных моментов терапии являлось тесное сотрудничество пациента с врачом на протяжении всех недель наблюдения, появление у больных приверженности к проводимому лечению. Адекватный выбор базисной терапии с использованием экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата во многом определил дальнейшее течение БА, лечение низкими дозами показало свою эффективность как в улучшении клинической симптоматики, уменьшении проявления астмы в ночное время, так и в улучшении функции лёгких. Целенаправленное использование экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола фумарата с доставкой в мелкие бронхи позволило добиться у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей более длительного противовоспалительного эффекта при уменьшении риска побочных действий.

Таким образом, результаты клинического исследования показали, что у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей использование экстрамелкодисперсного аэрозоля для ингаляций беклометазона дипропионата/формотерола фумарата в течение 12 недель приводит к уменьшению клинических симптомов, улучшению контроля над астмой, снижению реактивности дыхательных путей на гипосомотический стимул.

Исследование выполнено при частичной поддержке ООО «Къези Фармасьютикалс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №3. С.18–22.
2. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
4. Фассахов Р.С. Роль дистальных отделов дыхательных путей при бронхиальной астме. Новые возможности ингаляционной терапии // Consilium medicum. Болезни органов дыхания. 2010. №1. С.33–37.
5. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C.; PRISMA (PROspective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results // Respir. Med. 2012. Vol.106, №2. P.205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). URL: <http://www.ginasthma.com>.
7. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., En-right P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.153–161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.319–338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
9. Müller V., Gálffy G., Eszes N., Losonczy G., Bizzi A., Nicolini G., Chrystyn H., Tamási L. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation // BMC Pulmonary Medicine. 2011. Vol.11. P.40–45. doi: 10.1186/1471-2466-11-40

REFERENCES

1. Il'in A.V., Perelman J.M., Prikhod'ko A.G., Lenshin A.V. Interrelation of potency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 3:18–22 (in Russian).
2. Perel'man J.M., Naumov D.E., Prikhod'ko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic air-

way hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).

3. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

4. Fassahov R.S. The role of the distal airways in bronchial asthma. New inhalation therapy options. Consilium medicum. *Respiratory diseases* 2010; 1:33–37 (in Russian).

5. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C.; PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106(2):205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001

6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). Available at: www.ginasthma.com.

7. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der

Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:153–161. doi: 10.1183/09031936.00130010

8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:319–338. doi:10.1183/09031936.05.00034805

9. Müller V., Gálffy G., Eszes N., Losonczy G., Bizzi A., Nicolini G., Chrystyn H., Tamási L. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulmonary Medicine* 2011; 11:40–45. doi: 10.1186/1471-2466-11-40

Поступила 06.05.2019

Контактная информация

Евгения Юрьевна Афанасьева,
аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeniya Yu. Afanas'eva,
MD, Postgraduate student of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: evgeniyananev@yandex.ru

УДК 616.248:577.25:612.25:577.218

DOI: 10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА КАТИОННЫХ КАНАЛОВ *TRPM8* С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева, Е.Г.Шелудько***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Холодовые рецепторы TRPM8 широко экспрессированы в респираторном тракте человека и способны опосредовать воспалительный и секреторный ответ при охлаждении. Целью исследования было изучить экспрессию *TRPM8* на уровне мРНК в клетках назального эпителия у больных бронхиальной астмой (БА) с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП). В исследовании приняли участие 54 человека, в том числе 36 больных БА и 18 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом. Всем больным выполнялась проба с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) через рот и через нос. Экспрессия исследовалась в браш-биоптатах эпителия, полученных до и после назальной пробы с ИГХВ, методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Установлено, что исходная экспрессия *TRPM8* увеличена у курильщиков, однако не связана с функцией легких у больных БА. ХГДП сопровождается увеличением экспрессии *TRPM8* в 3,3 раза ($p=0,03$). Кроме того, базальный уровень экспрессии обратно коррелирует со степенью снижения показателей функции внешнего дыхания в ответ на пробу с ИГХВ как среди больных БА (ΔFEV_1 $r=-0,37$, $p=0,02$), так и в общей группе (ΔFEV_1 $r=-0,33$, $p=0,01$). По-видимому, действие холода *in vivo* вызывает адаптивную реакцию снижения транскрипции *TRPM8*, что особенно хорошо прослеживается у больных средней персистирующей БА (снижение в 3,2 раза, $p=0,02$). Необходимо дальнейшее изучение диагностического и прогностического потенциала определения экспрессии *TRPM8* при оценке формирования ХГДП у больных хронической обструктивной патологией легких.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холод, гиперреактивность дыхательных путей, воспаление, экспрессия, *TRPM8*, эпителий.

SUMMARY**CORRELATION OF CATION CHANNEL TRPM8 GENE EXPRESSION WITH COLD-INDUCED AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN ASTHMA PATIENTS****D.E.Naumov, O.O.Kotova, D.A.Gassan,
E.Yu.Afanasyeva, E.G.Sheludko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

TRPM8 cold receptors are widely expressed in the human respiratory tract and are able to mediate inflammatory and secretory response upon cooling. The aim of the study was to investigate the expression of *TRPM8* at mRNA level in nasal epithelium of asthma patients with cold-induced airway hyperresponsiveness (CAH). The study involved 54 people, including 36 patients with asthma and 18 patients with chronic bronchitis. All the patients underwent 3-minute isocapnic cold air hyperventilation (ICAH) through the mouth and through the nose. Expression was studied by quantitative PCR with reverse transcription in the brush-biopsy specimens obtained before and after the nasal ICAH. It was established that the basal expression of *TRPM8* is increased in smokers, however, it is not associated with lung function in asthma patients. CAH is accompanied by 3.3-fold increase in *TRPM8* expression ($p=0.03$). In addition, the basal level of expression is inversely correlated with the degree of lung function decrease in response to the oral ICAH both among asthma patients (ΔFEV_1 $r=-0.37$, $p=0.02$) and in the general group (ΔFEV_1 $r=-0.33$, $p=0.01$). Apparently, the effect of cold *in vivo* causes an adaptive response decreasing the transcription of *TRPM8*, which is especially well observed in patients with moderate persistent asthma (3.2-fold decrease, $p=0.02$). Further assessment of the diagnostic and prognostic potential of *TRPM8* expression level in the evaluation of CAH development is necessary in patients with chronic obstructive lung pathology.

Key words: asthma, cold, airway hyperresponsiveness, inflammation, expression, *TRPM8*, epithelium.

Многочисленные данные, накопленные за последние десятилетия, не оставляют сомнений в том, что климатические факторы могут оказывать существенное неблагоприятное влияние на течение хронической обструктивной патологии респираторного тракта. При этом, большинство исследователей сходятся во мнении, что низкая температура атмосферного воздуха является одним из основных климатических факторов, вызывающих обострение симптоматики у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [4]. Так, в одном из исследований было обнаружено достоверное увеличение частоты госпитализаций по поводу обострений БА при снижении среднесуточной температуры [13]. В другой аналогичной работе авторами была показана сезонность обострений ХОБЛ и обратная взаимосвязь их частоты с температурой воздуха. При этом температура являлась единственным фактором, объясняющим рост

частоты обострений, даже после коррекции эффекта на уровень влажности воздуха, осадков, пылевого загрязнения и заболеваемости гриппом. Снижение температуры на каждый градус сопровождалось достоверным увеличением частоты госпитализаций у больных ХОБЛ на 4,7% в неделю [3]. Ежедневные колебания температуры также увеличивают риск госпитализаций у больных БА. По результатам многолетнего наблюдения прирост вариабельности суточной температуры на каждый градус был ассоциирован с увеличением частоты госпитализаций на 2,49% в сутки [10].

Несмотря на очевидную взаимосвязь симптомов БА с температурными условиями, патогенетические механизмы данного явления не были до конца раскрыты. В этом аспекте все больше внимания привлекают катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), некоторые из которых являются естественными рецепторами температуры. В частности, тетрамерный канал TRPM8 выполняет роль основного холодового рецептора с температурой активации 31-32°C [5], и экспрессируется в различных отделах респираторного тракта. Примечательно, что TRPM8, являясь холодовым рецептором, также способен опосредовать воспалительный и секреторный ответ клетками респираторного эпителия, что может иметь важное значение в индукции симптомов у больных БА и ХОБЛ под действием низкой температуры [7, 11].

В последнее время TRPM8 также часто рассматривается в качестве возможной мишени для фармакологической модуляции при различных состояниях, при участии крупных фармацевтических компаний были синтезированы его высокоселективные антагонисты [6]. Однако, учитывая патогенетическую гетерогенность таких многофакторных заболеваний, как БА, а также широкий спектр эффектов, сопровождающих активацию TRPM8, применение данных препаратов может потребовать персонализированного подхода с анализом индивидуальных молекулярных характеристик заболевания. В связи с этим, прежде нами были идентифицированы полиморфизмы гена *TRPM8* определяющие предрасположенность к формированию холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [2], а также изучена экспрессия белка TRPM8 на бронхиальных макрофагах и назальном эпителии больных БА [1].

Целью данного исследования было установить взаимосвязь особенностей экспрессии гена *TRPM8* в назальном эпителии на уровне мРНК с наличием ХГДП у больных БА.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 54 человека, в том числе 36 больных БА и 18 пациентов с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ). Среди обследованных преобладали женщины (67%). Средний возраст участников исследования составил 38,9±1,72 лет. Среди больных БА наибольшую долю составляли пациенты с персистирующим заболеванием средней (64%) и легкой тяжести (33%). При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской

декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

Исследование функции внешнего дыхания проводили методом спирографии при форсированном выдохе с анализом кривой поток-объем на аппарате FlowScreen (Erich-Jaeger, Германия). Параметры функции внешнего дыхания, определяемые при спирометрии, включали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ), пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) и 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также параметр МОС₂₅₋₇₅, дающий интегральную оценку проходимости средних и мелких бронхов. Спирометрическое исследование выполняли исходно, а также после проведения бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). Гипервентиляцию воздушной смесью с температурой -20°C, содержащей 5% CO₂, проводили на уровне 60% от должной максимальной вентиляции. На основании полученных данных о проходимости дыхательных путей вычисляли процентное отношение изменения (Δ , %) для параметров ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀ и МОС₇₅, а также ИТ. При снижении ОФВ₁ на 10% и более или снижении МОС₅₀ на 25% и более по отношению к исходному диагностировали ХГДП.

Назальную гипервентиляцию холодным воздухом выполняли в течение 3 мин. аналогично бронхопровокационной пробе с ИГХВ, но с использованием носовой маски вместо загубника. За 12 часов исключалось использование больным препаратов базисной терапии, а за 2 часа – назальных спреев и капель. Кроме этого, до пробы исключалась экспозиция с физико-химическими стимулами, способными вызвать секреторный ответ.

Обратимость бронхиальной обструкции выявляли спирометрически через 15 мин. после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг). Прирост ОФВ₁ на 12% и более в ответ на ингаляцию расценивался как положительная бронходилатационная проба.

Образцы эпителия собирали методом браш-биопсии с использованием цитощеток из нижней носовой раковины под риноскопическим контролем непосредственно перед проведением пробы с назальной холодовой гипервентиляцией и через 15 мин. после ее завершения. Перед выполнением манипуляции больному предлагалось очистить носовые ходы. Немедленно после взятия, клетки смывали в RL-буфер и замораживали при -80°C до момента выделения РНК. Выделение РНК производили наборами «Total RNA Purification Kit» (Norgen Biotek, Канада) согласно про-

токолу производителя. Предварительную оценку качества РНК производили методом электрофореза образца в 1% агарозном геле с дальнейшим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией на трансиллюминаторе. В качественных образцах отмечалась хорошая визуализация 28S и 18S рРНК с соотношением интенсивности полос 2:1. Концентрацию РНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США).

Определение экспрессии *TRPM8* было возможно только при проведении обратной транскрипции с ген-специфическим праймером. Для проведения обратной транскрипции использовали набор ОТ-1 (Синтол, Россия). Смесь 5 мкл РНК (1-2 мкг общей РНК), раствора трегалозы, и комбинации Олиго(dT)15 и ген-специфического праймеров, инкубировали в течение 5 мин. при температуре 65°C, охлаждали на льду 1 мин., после чего добавляли 2,5X реакционную смесь и ревертазу MMLV-RT. Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Трегалозу добавляли в раствор до конечной концентрации 0,6М с целью стабилизации ревертазы, ген-специфический праймер – до 0,2 мкМ, праймер Олиго(dT)15 – в количестве, рекомендованном производителем набора. Обратную транскрипцию проводили при температуре 60°C в течение часа. Полученную кДНК хранили при -20°C.

Оценку экспрессии *TRPM8* проводили методом количественной ПЦР в реальном времени в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen (Синтол, Россия). В качестве референсного использовали ген *B2M*.

Смесь для ПЦР *TRPM8* включала в себя: кДНК-матрица 100 нг; 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры – прямой (на экзон-экзонном стыке) 5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3', обратный – 5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3' – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимеразы, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 65°C/10 сек., элонгация при 72°C/10 сек.

Смесь для ПЦР *B2M* включала в себя: кДНК-матрица 100 нг; 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,0 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры – прямой 5'-CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT-3', обратный (на экзон-экзонном стыке) – 5'-TGCGGCATCTTCAAACCTCC-3' – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимеразы, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 62°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек.

Амплификацию образцов для каждого гена выполняли в трехкратных повторях. Из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая. Сравнительный анализ экспрессии выполняли методом $2^{-\Delta\Delta CT}$.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011) с использованием параметрических и непараметрических методов. Анализ количественных переменных с нормальным распределением проводили методом t-Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, использовали U критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена. Для ассоциативного анализа номинальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm m$ для нормально распределенных переменных и Me (Q1; Q3) – для переменных с распределением, отличным от нормального. Уровень значимости равный 0,05 принимали в качестве критического.

Результаты исследования и их обсуждение

ХГДП, диагностированная в соответствии с вышеприведенными критериями, была характерна исключительно для больных БА и встречалась в 36% случаев. Краткая сравнительная характеристика подгрупп пациентов в зависимости от наличия ХГДП приведена в таблице.

Таблица

Сравнительная характеристика групп больных БА в зависимости от наличия ХГДП

Параметр		Наличие ХГДП (n=13)	Отсутствие ХГДП (n=23)	p
Возраст, лет		38,8±3,78	40,4±2,53	>0,05
Пол: мужской / женский, %		54 / 46	22 / 78	0,05
Индекс курильщика	не курящие - %	62	74	>0,05
	до 10 пачка-лет, %	23	22	
	10 и более пачка-лет, %	15	4	
Функция легких	ОФВ ₁ , %	95,5±3,38	91,4±2,91	>0,05
	ФЖЕЛ, %	106,2±2,21	98,6±2,63	0,05
	ИТ, %	89,3±3,94	93,6±2,04	>0,05
Реакция на бронхолитик (ΔОФВ ₁), %		7,0 (3,2; 15,0)	8,0 (4,0; 14,0)	>0,05
Реакция на холодовую бронхопровокацию (ΔОФВ ₁), %		-12,0 (-18,0; -10,4)	-3,0 (-6,0; -1,0)	<0,001
Тяжесть БА	Интермиттирующая, %	0	4	>0,05
	Легкая, %	23	40	
	Средняя, %	77	56	

У больных БА уровень экспрессии *TRPM8* был в 1,5 раза выше, по сравнению с лицами контрольной группы, а при средней персистирующей БА экспрессия была в 1,5 раза выше, чем при легком и интермиттирующем течении заболевания ($p > 0,05$). Тем не менее, какой-либо взаимосвязи экспрессии с показателями функции внешнего дыхания найдено не было. Курение было ассоциировано с 3-кратным увеличением экспрессии *TRPM8* вне зависимости от диагноза ($p = 0,04$).

Среди больных БА наличие ХГДП сопровождалось 3,3-кратным увеличением экспрессии *TRPM8* в назальном эпителии ($p = 0,03$). Кроме этого, исходный уровень экспрессии достоверно коррелировал со степенью снижения показателей вентиляционной функции легких в ответ на ИГХВ ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $\rho = -0,37$, $p = 0,02$; $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ $\rho = -0,36$, $p = 0,03$; $\Delta\text{ПОС}$ $\rho = -0,43$, $p = 0,01$; $\Delta\text{МОС}_{50}$ $\rho = -0,36$, $p = 0,03$; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ $\rho = -0,38$, $p = 0,02$) (рис.). У больных ХНБ аналогичная зависимость также прослеживалась, но была не значима ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $\rho = -0,23$, $p > 0,05$), ввиду меньшего числа наблюдений и отсутствия случаев ХГДП. При этом, при анализе в общей выборке, значимость обратной ассоциации уровня экспрессии с динамикой спирометрических показателей при холодовом воздействии сохранялась ($\Delta\text{ОФВ}_1$ $\rho = -0,33$, $p = 0,01$; $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ $\rho = -0,24$, $p = 0,08$; $\Delta\text{ПОС}$ $\rho = -0,32$, $p = 0,02$; $\Delta\text{МОС}_{50}$ $\rho = -0,32$, $p = 0,02$; $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ $\rho = -0,33$, $p = 0,02$).

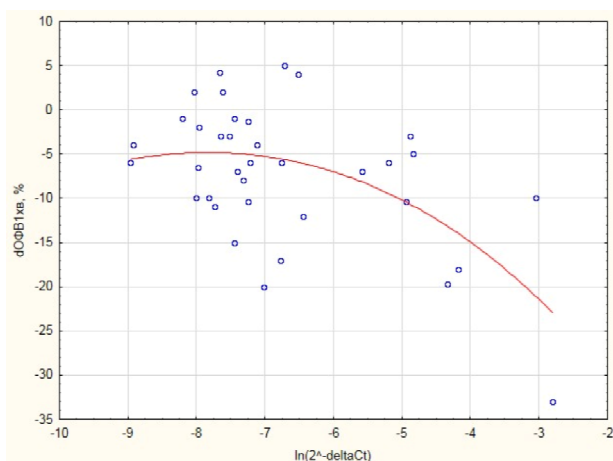


Рис. Обратная корреляция экспрессии мРНК *TRPM8* в назальном эпителии больных БА (натуральный логарифм индивидуальных значений $2^{-\Delta C_t}$) и реакции дыхательных путей на холод (отношение динамики ОФВ_1 в ответ на пробу с ИГХВ по отношению к исходному значению ($\Delta\text{ОФВ}_1$, %)). Более высокая экспрессия *TRPM8* чаще сопровождается выраженным нарушением проходимости бронхов после холодового воздействия ($\rho = -0,37$, $p = 0,02$).

После ИГХВ в общей группе экспрессия *TRPM8* снижалась в 1,5 раза ($p = 0,2$) по сравнению с исходным уровнем, при этом среди больных БА снижение было несколько более выраженным (в 1,7 раза, $p = 0,1$), а у больных БА средней тяжести происходило значимое снижение экспрессии *TRPM8* (в 3,2 раза, $p = 0,02$). Статус ХГДП не влиял на динамику экспрессии *TRPM8* под влиянием холода.

Реактивность дыхательных путей на бронхолитик

не зависела от уровня экспрессии *TRPM8*.

Полученные результаты согласуются с ранее произведенными наблюдениями. Так, up-регуляция *TRPM8* прежде была обнаружена у больных ХОБЛ [7]. Кроме этого, ранее был показан стимулирующий эффект сигаретного дыма на транскрипцию гена в условиях *in vitro*, что сопровождалось увеличением экспрессии *TRPM8* как на уровне мРНК, так и белка [12]. Тем не менее, в отличие от экспериментальных данных, полученных на эпителиоидных клетках 16HBE, в нашем исследовании у больных БА отмечалось снижение экспрессии *TRPM8* под действием низкой температуры. В наибольшей степени это было заметно у пациентов со средней тяжестью заболевания, уровень экспрессии *TRPM8* у которых был наибольшим. Вероятно, наблюдаемая реакция является адаптивной и может быть направлена на минимизацию дальнейшего холодового воздействия в случае, если оно будет носить продолжительный характер. Данная гипотеза косвенно подтверждается продемонстрированной ранее возможностью десенситизации *TRPM8* под действием температурного стимула и химических агонистов [9], поскольку, как известно, десенситизация и снижение частоты транскрипции гена соответствующего рецептора в клетке часто являются взаимосвязанными процессами и следуют друг за другом в последовательности: десенситизация – интернализация – down-регуляция.

Основным результатом проведенной работы стала верификация повышенной экспрессии *TRPM8* в назальном эпителии на уровне мРНК у больных БА с ХГДП. Назальный эпителий использовали для анализа ввиду его большей доступности, по сравнению с бронхиальным. Кроме этого, в развитии холод-индуцированного бронхоспазма и других симптомов наибольшее значение должны иметь рефлексогенные зоны верхних дыхательных путей, поскольку охлаждения нижних дыхательных путей, достаточного для активации *TRPM8*, как правило не происходит. Однако, основываясь на гипотезе единых дыхательных путей [8], с высокой степенью вероятности можно утверждать, что полученная оценка является универсальной, и также отражает состояние экспрессии *TRPM8* в нижних отделах респираторного тракта. Не исключено, что увеличение экспрессии *TRPM8* в дистальных бронхах также может иметь патогенетическое значение при БА, не связанное с ролью *TRPM8* в холодовой рецепции. За последнее время было идентифицировано несколько эндогенных регуляторов этих катионных каналов, среди которых фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат, тестостерон, артемин и PIRT (фосфоинозитил взаимодействующий регулятор TRP) [6]. Поиск новых эндогенных лигандов *TRPM8* и характеристика их биологической активности – ключевая проблема для понимания функциональной роли *TRPM8* в организме человека; без ее решения эффективное и безопасное применение фармакологических агонистов и блокаторов рецептора также представляется невозможным.

Исследование выполнено при финансовой под-

держке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60189 мол_а_дк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Килимиченко К.Ф., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г., Колосов В.П. Особенности экспрессии рецептора TRPM8 в респираторном тракте больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.19–24. doi: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
2. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Роль полиморфизмов гена TRPM8 в формировании фенотипа бронхиальной астмы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017. Вып.65. С.16–23. doi: 10.12737/article_59aca9cabd1528.72418133.
3. Almagro P., Hernandez C., Martinez-Cambor P., Tresserras R., Escarabill J. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol.10. P.899–908. doi: 10.2147/COPD.S75710
4. Bodagkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farrell A., Asghari S. Effects of meteorological factors on hospitalizations in adult patients with asthma: a systematic review // *Can. Respir J.* 2019. Vol.2019. P.3435103. doi: 10.1155/2019/3435103
5. Fujita F., Uchida K., Takaishi M., Sokabe T., Tomi-naga M. Ambient temperature affects the temperature threshold for TRPM8 activation through interaction of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate // *J. Neurosci.* 2013. Vol.33, №14. P.6154–6159. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5672-12.2013
6. González-Muñiz R., Bonache M.A., Martín-Escura C., Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, №11. P.E2618. doi: 10.3390/ijms20112618
7. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032
8. Licari A., Castagnoli R., Denicolò C.F., Rossini L., Marseglia A., Marseglia G.L. The Nose and the Lung: United Airway Disease? // *Front. Pediatr.* 2017. Vol.5. P.44. doi: 10.3389/fped.2017.00044
9. McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature.* 2002. Vol.416, №6876. P.52–58.
10. Qiu H., Yu I.T., Tse L.A., Chan E.Y., Wong T.W., Tian L. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma // *Sci. Total Environ.* 2015. Vol.505. P.508–513. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.10.003

11. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. Vol.295, №1. P.L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008

12. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. P.285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285

13. Zhang Y., Peng L., Kan H., Xu J., Chen R., Liu Y., Wang W. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №7. P.e102475. doi: 10.1371/journal.pone.0102475

REFERENCES

1. Naumov D.E., Gassan D.A., Kilimichenko K.F., Afa-nas'eva E.Yu., Sheludko E.G., Kolosov V.P. Peculiarities of TRPM8 receptor expression in the respiratory tract of asthma patients. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2018; 69:19–24 (in Russian). doi: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044
2. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Prok-hodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Role of TRPM8 gene polymorphisms in the formation of asthma phenotype with cold airway hyperresponsiveness. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2017; 65:16–23 (in Russian). doi: 10.12737/article_59aca9cabd1528.72418133
3. Almagro P., Hernandez C., Martinez-Cambor P., Tresserras R., Escarabill J. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:899–908. doi: 10.2147/COPD.S75710.
4. Bodagkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farrell A., Asghari S. Effects of meteorological factors on hospitalizations in adult patients with asthma: a systematic review. *Can. Respir J.* 2019; 2019:3435103. doi: 10.1155/2019/3435103
5. Fujita F., Uchida K., Takaishi M., Sokabe T., Tomi-naga M. Ambient temperature affects the temperature threshold for TRPM8 activation through interaction of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J. Neurosci.* 2013; 33(14):6154–6159. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5672-12.2013
6. González-Muñiz R., Bonache M.A., Martín-Escura C., Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):E2618. doi: 10.3390/ijms20112618
7. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032
8. Licari A., Castagnoli R., Denicolò C.F., Rossini L.,

Marseglia A., Marseglia G.L. The Nose and the Lung: United Airway Disease? *Front. Pediatr.* 2017; 5:44. doi: 10.3389/fped.2017.00044

9. McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416(6876):52–58.

10. Qiu H., Yu I.T., Tse L.A., Chan E.Y., Wong T.W., Tian L. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma. *Sci. Total Environ.* 2015; 505:508–513. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.10.003

11. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by

cold temperatures. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295(1):L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008

12. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells. *Front. Physiol.* 2019; 10:285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285

13. Zhang Y., Peng L., Kan H., Xu J., Chen R., Liu Y., Wang W. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e102475. doi: 10.1371/journal.pone.0102475

Поступила 14.05.2019

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов,

кандидат медицинских наук,

заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov

MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denn1985@bk.ru

УДК 616.24-008.4-073.173:612.216.2

DOI: 10.12737/article_5d09e408a83da5.52226087

**ДИАГНОСТИКА ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ
ВЫРАЖЕННОСТИ МЕТОДОМ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ****О.И.Савушкина¹, А.В.Черняк^{2,3}, Е.В.Крюков¹, М.Ю.Каменева⁴, А.А.Зайцев¹, И.Ц.Кулагина¹**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, пл. Госпитальная, 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ

Импульсная осциллометрия (ИОМ) – инновационный метод диагностики вентиляционных нарушений. Однако его место в клинической практике точно не определено. С целью изучить возможности ИОМ в диагностике вентиляционных расстройств у больных с тяжелой обструкцией дыхательных путей (ДП) было обследовано 114 пациентов (средний возраст 53 ± 19 лет; 98 (86%) мужчин и 16 (14%) женщин) с разнообразной бронхолегочной патологией. Степень обструктивных нарушений определяли по ОФВ₁. Пациенты были разделены на три группы: 1 группа – 40 пациентов с тяжелой обструкцией ДП; 2 группа – 30 пациентов с умеренной обструкцией ДП; 3 группа (сравнения) – 44 пациента, у которых функциональных расстройств внешнего дыхания по данным спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста установлено не было. Параметры ИОМ сопоставляли с данными спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста. Анализ данных ИОМ показал наличие между группами статистически значимых различий по величине всех изучаемых параметров, степень отклонения от нормы которых увеличивалась по мере нарастания обструкции. Частота выявления отклонений от нормы базовых показателей ИОМ (Rrs5 и Xrs5) у пациентов с умеренной обструкцией составила 57%, у пациентов с тяжелой обструкцией – 95 %. Корреляционный анализ показал, что большинство параметров ИОМ статистически значимо коррелируют с бронхиальным сопротивлением и пиковой объемной скоростью форсированного выдоха. Таким образом, ИОМ может быть использована как альтернативный метод оценки вентиляционной функции легких у больных с тяжелой степенью обструктивных нарушений.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, вентиляционные нарушения, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, легочные функциональные методы.

SUMMARY**THE DIAGNOSIS OF SEVERE OBSTRUCTIVE
RESPIRATORY MECHANICS DEFECTS BY
IMPULSE OSCILLOMETRY SYSTEM****O.I.Savushkina¹, A.V.Cherniak^{2,3}, E.V.Kryukov¹,
M.Yu.Kameneva⁴, A.A.Zaytsev¹, I.C.Kulagina¹**

¹Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105229, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

³City Clinical Hospital n.a. D.D.Pletnev of Moscow Department of Health, 32 11th Parkovaya Str., Moscow, 105077, Russian Federation

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Impulse oscillometry (IOS) is an innovative method of diagnosing ventilation disorders, although relatively little is known about its clinical application. The aim of this study was to evaluate the possibilities of IOS in the diagnosis of the severe airway obstruction (AO). A total of 114 patients (mean age 53 ± 19 years old, 98 (86%) male and 16 (14%) female) with various bronchopulmonary pathologies were examined. The degree of obstructive impairment was defined by FEV₁. The patients were divided into three groups: group 1 included 40 patients with severe AO; group 2 had 30 patients with moderate AO; group 3 (comparison) consisted of 44 patients who had no functional disorders of the lung function according to the spirometry, bodyplethysmography and diffusion test. The parameters of the IOS were compared with the data of spirometry, bodyplethysmography and diffusion test. The analysis of IOS data showed the presence of statistically significant differences between the groups concerning all the studied indices, the degree of deviation from the norm of which increased with the increase of obstruction. The frequency of detection of deviations from the

norm of basic indicators of IOS (Rrs5 and Xrs5) in patients with moderate obstruction was 57%; in patients with severe obstruction it was 95 %. Correlation analysis showed that most of the IOS indices significantly correlated with bronchial resistance and peak expiratory flow. Thus, IOS can be used as an alternative method for assessing the ventilation function of the lungs in patients with severe obstructive disorders.

Key words: impulse oscillometry, ventilatory defects, spirometry, body plethysmography, diffusion test, pulmonary function tests.

Методы функциональной диагностики легочных заболеваний являются необходимым дополнением к правильно собранному анамнезу, физикальным, лабораторным и рентгенологическим методам исследования легких. Они способствуют пониманию патофизиологии и течения заболевания. Исследование механики дыхания позволяет оценить тяжесть вентиляционных нарушений, эффективность проводимых видов лечения, спрогнозировать течение заболевания у пациентов с патологией бронхолегочной системы.

Самым распространенным и доступным функциональным методом исследования механики дыхания является спирометрия. Однако спирометрия требует выполнения форсированных дыхательных маневров, для чего необходима хорошая кооперация пациента с персоналом. Дети младше 5 лет, пациенты пожилого и старческого возраста с тяжелыми вентиляционными нарушениями, лица с когнитивными расстройствами часто не могут соблюсти все необходимые методические требования к спирометрическому исследованию.

Бодиплетизмография, позволяющая исследовать структуру общей емкости легких (ОЕЛ) и бронхиальное сопротивление, также является трудоемкой и, кроме того, дорогостоящей методикой исследования механики дыхания.

В 1956 г. A.B.Dubois и соавт. для исследования механики дыхания предложили метод форсированных осцилляций, в основе которого лежит использование синусоидальных волн одной частоты, подаваемых внешним генератором в дыхательные пути (ДП) в процессе спокойного дыхания. Анализ отраженных сигналов позволяет оценивать дыхательный импеданс (Z_{rs}), который включает резистивное сопротивление или резистанс (R_{rs}) и реактивное сопротивление или реактанс (X_{rs}). Предложенный метод форсированных осцилляций давал возможность оценивать параметры только на одной частоте в единицу времени, что существенно ограничивало его диагностические возможности. В 1975 г. E.D.Michaelson с соавт. усовершенствовали прибор, что позволило использовать различные частоты звуковых сигналов в единицу времени. В 1981 г. E.Müller и J.Vogel предложили импульсную форму подачи сигнала, совмещающую весь спектр анализируемых частот, что дало название современной модификации метода форсированных осцилляций – импульсная осциллометрия (ИОМ, в англоязычной литературе – impulse oscillation system (IOS)). Новая технология постепенно совершенство-

валась E.Jaeger и стала доступна в повседневной медицинской практике с 1998 г. [5].

Главное преимущество ИОМ заключается в том, что пациент в процессе исследования спокойно дышит, от него не требуется никаких усилий и кооперации, что позволяет исследовать механику дыхания в тех случаях, когда выполнить спирометрию и бодиплетизмографию не представляется возможным.

Кроме того, существует ряд других преимуществ ИОМ перед традиционными функциональными методами исследования механики дыхания.

Во-первых, ИОМ позволяет дифференцированно оценивать проходимость ДП в зависимости от их калибра. Так, резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 20 Гц (R_{rs20}) отражает состояние крупных ДП, тогда как резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (R_{rs5}) позволяет оценивать проходимость как крупных, так и мелких ДП. Разница между R_{rs5} и R_{rs20} , иначе частотная зависимость R_{rs} , в большей степени отражает состояние мелких ДП.

Во-вторых, реактивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}) характеризует эластическую отдачу, т.е. дает информацию о растяжимости легких. Таким образом, причиной отклонения от нормы X_{rs} является изменение эластических свойств легочной ткани и ее инерционности [5].

Помимо перечисленных параметров R_{rs5} , R_{rs20} , ($R_{rs5}-R_{rs20}$), X_{rs5} , ИОМ позволяет получать ряд других показателей, характеризующих механические свойства аппарата вентиляции [2].

Несмотря на многие преимущества перед традиционными методами исследования механики дыхания ИОМ пока не применяется широко в рутинной клинической практике, так как остается ряд неизученных вопросов относительно интерпретации полученных результатов при различных вариантах вентиляционных нарушений.

Большинство работ, в которых использовали ИОМ, были посвящены результатам, полученным у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1, 7, 8, 16] и бронхиальной астмой [6, 12, 13]. В настоящее время мы продолжаем собственное исследование возможностей ИОМ в диагностике обструкции ДП различной степени выраженности при разнообразной бронхолегочной патологии.

Цель данной работы – сравнить ИОМ с традиционными легочными функциональными методами и изучить ее возможности в диагностике функциональных расстройств внешнего дыхания у больных с тяжелой степенью обструкции ДП.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 114 пациентов (средний возраст 53 ± 19 лет, 98 (86%) мужчин и 16 (14%) женщин) с разнообразной бронхолегочной патологией. Курящие или бывшие курильщики составляли 64% (42 и 22%, соответственно), некурящие – 36%.

Все пациенты в зависимости от наличия и тяжести

обструктивных нарушений вентиляции, определявшихся по данным спирометрии и бодиплетизмографии, были разделены на три группы. Заключение об обструкции ДП делали при снижении индекса Тиффно (отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) к жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – $ОФВ_1/ЖЕЛ$) без снижения ОЕЛ. Степень обструктивных нарушений вентиляции определяли по $ОФВ_1$: при $ОФВ_1$ 60–69 %долж. – нарушения умеренной степени выраженности; при $ОФВ_1$ от 49 до 35%долж. – тяжелой степени выраженности [11].

В первую группу были включены 40 пациентов с вентиляционными нарушениями обструктивного типа тяжелой степени выраженности: 35 (88%) мужчин и 5 (12%) женщин в возрасте от 18 до 86 лет (средний воз-

раст 67 ± 13 лет).

Во вторую группу были включены 30 пациентов с вентиляционными нарушениями обструктивного типа умеренной степени выраженности: 27 (90%) мужчин и 3 (10%) женщин в возрасте от 21 до 78 лет (средний возраст 57 ± 15 лет).

Третью группу (группу сравнения) составили 44 пациента, у которых нарушения вентиляционной функции и диффузионной способности легких выявлены не были. Из них 36 (82%) мужчин и 8 (18%) женщин в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 38 ± 16 лет).

Распределения обследованных пациентов трех групп по клиническим диагнозам представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов первой группы по диагнозам

Диагноз	Пациенты с тяжелыми обструктивными нарушениями (n=40)	Пациенты с умеренными обструктивными нарушениями (n=30)	Пациенты без обструктивных нарушений (n=44)
ХОБЛ	31 (77,5)	18 (60,0)	-
Бронхиальная астма	7 (17,5)	7 (23,3)	4 (9,1)
Хронический бронхит	-	1 (3,3)	12 (27,3)
Саркоидоз	2 (5,0)	-	17 (38,6)
Внебольничная пневмония	-	2 (6,7)	3 (6,8)
Острый бронхит	-	1 (3,3)	2 (4,5)
Другие состояния	-	1 (3,3) [#]	6 (13,6) [*]

Примечание: данные представлены как число больных (% от числа обследованных в группе); # – диссеминация неясного генеза; * – легочная гипертензия, идиопатический гемосидероз легких, сосудистая мальформация верхней доли правого легкого, бронхолит, экспираторный стеноз трахеи, буллезная болезнь легких.

В работе использованы как традиционные легочные функциональные методы, такие как спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, так и ИОМ. Исследования проводились на установках Master Screen Body, Master Screen PFT PRO и Master Screen IOS (Viasys Healthcare, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) [9, 10, 15]. ИОМ проводилась на основании рекомендаций H.J.Smith et al. [14]. Диффузионная способность лёгких (ДСЛ) оценивалась для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [9].

В результате исследования проведен анализ:

1) показателей спирометрии: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, пиковой объемной скорости форсированного выдоха (ПОСвд), средней объемной скорости на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);

2) статических лёгочных объёмов и ёмкостей: ЖЕЛ, ёмкости вдоха (Евд), резервного объема выдоха (РОВд), ОЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ), его

доли в общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудного объема газа (ВГО);

3) показателей бронхиального сопротивления: общего бронхиального сопротивления ($Raw_{общ}$), бронхиального сопротивления на выдохе ($Raw_{вд}$), бронхиального сопротивления на вдохе ($Raw_{вд}$), бронхиального сопротивления между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе ($Raw_{0,5}$, которое отражает, прежде всего, проходимость центральных ДП [2]);

4) показателей ДСЛ: диффузионная способность легких (DL_{CO}) и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (V_a) – K_{CO} .

5) показателей ИОМ: дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц ($Zrs5$); резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц ($Rrs5$ и $Rrs20$, соответственно); реактивного компонента дыхательного импеданса (реактанса) при частоте осцилляций 5 Гц ($Xrs5$), величина которого оценивалась по абсолютной разнице (сдвигу) между его должным и измеренным значениями ($\Delta Xrs5 = Xrs5_{долж} - Xrs5$); частотной зависимости Rrs : относительной, которая рассчитывалась двумя способами: $(Rrs5 - Rrs20)/Rrs5 \times 100\%$ и $(Rrs5 - Rrs20)/Rrs20 \times 100\%$, и абсолютной частотной зависи-

мости Rrs ; резонансной частоты (f_{res}); площади реактанта (AX); когерентности при частоте осцилляций 5 Гц ($Co5$).

Оценка показателей внешнего дыхания выполнялась с учетом требований АТО и ЕРО [11], а также рекомендаций Российского респираторного общества [4] и руководства по клинической физиологии дыхания (под редакцией Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева) [3]. За верхнюю границу нормы ООЛ и ВГО принималась величина, равная 140%долж., отношение ООЛ/ОЕЛ

считалось увеличенным, если превышало 120%долж., ДСЛ считалась нарушенной при снижении показателя DL_{CO} менее 80%долж. [2].

Отклонения от нормы параметров ИОМ оценивались с помощью классического алгоритма: по изменению базовых показателей $Rrs5$ и $Xrs5$ (табл. 2). Выделено 4 стадии вентиляционных нарушений, диагностируемых с помощью ИОМ: легкая или 1, умеренная или 2, тяжелая или 3, крайне тяжелая или 4 [17].

Таблица 2

Классификация выраженности нарушений вентиляционной функции легких по изменению показателей ИОМ

Резистивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц, % долж.	Реактивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц, кПа·с/л				
	$(Xrs5_{\text{долж.}} - Xrs5) < 0,15$	$0,15 \leq (Xrs5_{\text{долж.}} - Xrs5) < 0,30$	$0,30 \leq (Xrs5_{\text{долж.}} - Xrs5) < 0,45$	$0,45 \leq (Xrs5_{\text{долж.}} - Xrs5) < 0,60$	$(Xrs5_{\text{долж.}} - Xrs5) \geq 0,60$
$Rrs5 < 150\%$	Норма	Легкие	Умеренные	Тяжелые	Крайне тяжелые
$150\% \leq Rrs5 < 200\%$	Легкие	Умеренные	Тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые
$200\% \leq Rrs5 < 250\%$	Умеренные	Тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые
$250\% \leq Rrs5 < 300\%$	Тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые
$Rrs5 \geq 300\%$	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые	Крайне тяжелые

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Описательная статистика для числового показателя представлена размером выборки (n), средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), медианой и интерквартильным размахом. Для оценки различий между параметрами механики дыхания в зависимости от степени обструктивных нарушений вентиляции проводили статистический анализ с помощью рангового критерия Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением групп с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов, а также значения показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ в зависимости от наличия обструкции ДП и степени ее выраженности представлены в таблице 3.

Анализ данных спирометрии, бодиплетизмографии и ДСЛ показал, что степень изменения легочных объемов, бронхиального сопротивления, DL_{CO} увеличивалась по мере прогрессирования обструктивных нарушений вентиляции, оцениваемых по OFV_1 . Статистически значимых различий между группами по росту выявлено не было ($p=0,4$), тогда как ИМТ и возраст статистически достоверно увеличивались по мере увеличения обструкции.

По мере нарастания обструкции ЖЕЛ и составляю-

щая ее Евд и РОвыд статистически значимо уменьшались, при этом ЖЕЛ и Евд оставались в пределах нормальных значений, тогда как РОвыд был ниже нормы в 1 и 2 группах.

Параметры ФЖЕЛ и ПОСвыд статистически значимо уменьшались, оставаясь в пределах нормальных значений во 2 и 3 группах, и были ниже нормы в 1 группе. Таким образом, по мере нарастания обструкции ПОСвыд снижалась.

Параметр ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений. Однако при сравнении 1 и 2 групп выявлено статистически значимое увеличение ОЕЛ в группе с тяжелой обструкцией.

Выявлены статистически значимые различия между группами по величине ВГО: показатель увеличивался по мере нарастания обструкции, однако, сохранялся в пределах нормальных значений во всех группах.

Выявлены статистически значимые различия между группами по величине ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и $Raw_{0,5}$: параметры увеличивались по мере нарастания обструкции, сохраняясь в пределах нормальных значений во 2 и 3 группах, и были выше нормы в 1 группе.

Установлены статистически значимые различия между группами по величине $Raw_{\text{общ}}$, $Raw_{\text{выд}}$, $Raw_{\text{вд}}$: параметры увеличивались по мере нарастания обструкции, сохраняясь в пределах нормальных значений в 3 группе, и были выше нормы в 1 и 2 группах.

Параметр DL_{CO} имел статистически значимо более низкие значения у больных 1 и 2 группы, оставаясь в пределах нормальных значений в 3 группе.

Таблица 3

Характеристика пациентов, показатели спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ в зависимости от наличия обструкции ДП и степени ее тяжести (n – количество пациентов в группе)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p
	Тяжелая обструкция ДП (n=40)	Умеренная обструкция ДП (n=30)	Группа сравнения (n=44)	
Возраст, годы	67±13 ^{##} ; 70,5 (14,0)	57±15 ^{##} ; 62,5 (15,0)	38±16 33,5 (24,5)	<0,001
Пол, М/Ж	35/5	27/3	36/8	-
Курение, Нет/Да/Экскурильщики)	6/20/14	9/15/6	26/13/5	-
Рост, см	171±8; 171,0 (12,0)	174±9; 175,5 (12,0)	175±8; 176,0 (12,0)	0,400
ИМТ, кг/м ²	29±5 ^{##} ; 28,0 (5,5)	28±6 ^{##} ; 26,7 (8,7)	24±3; 24,1 (5,0)	<0,001
ЖЕЛ, %долж.	85±14 ^{##} ; 82,5 (16,5)	94±12 ^{##} ; 93,0 (15,0)	110±12; 109,5 (18,0)	<0,001
ФЖЕЛ, %долж.	68±9 ^{##} ; 69,5 (14,5)	86±9 ^{##} ; 82,0 (14,0)	111±11; 109,5 (18,0)	<0,001
ОФВ ₁ , %долж.	43±4 ^{##} ; 43,5 (7,0)	66±3 ^{##} ; 67,0 (4,0)	109±10; 108,0 (15,5)	<0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	50±8 ^{##} ; 49,4 (9,1)	54±7 ^{##} ; 54,0 (7,4)	79±6; 78,5 (9,1)	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	39±8 ^{##} ; 39,4 (10,3)	62±6 ^{##} ; 61,5 (8,3)	82±4; 81,2 (6,9)	<0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	18±5 ^{##} ; 17,0 (4,5)	32±7 ^{##} ; 33,7 (7,0)	94±16; 90,0 (23,0)	<0,001
ПОСвд, %долж.	47±12 ^{##} ; 46,0 (14,5)	73±13 ^{##} ; 73,5(15,0)	99±19; 93,0 (27,5)	<0,001
ОЕЛ, %долж.	111±14 ^{##} ; 110,5 (22,0)	102±12; 101,5 (21,0)	106±8; 105,0 (7,9)	0,04
ВГО, %долж.	132±24 ^{##} ; 130,5 (40,0)	107±19; 106,0 (26,0)	104±13; 105,0 (18,9)	<0,001
Евд, %долж.	93±17 ^{##} ; 90,5 (23,5)	102±19; 101,0 (21,0)	111±19; 107,5 (30,0)	<0,001
РОВд, %долж.	63±32 ^{##} ; 57,5 (42,5)	72±31 ^{##} ; 73,5(42,0)	108±26; 105,5 (37,5)	<0,001
ООЛ, %долж.	161±30 ^{##} ; 160,5 (40,0)	125±28 ^{##} ; 121,0 (41,0)	101±11; 102,0 (15,1)	<0,001
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	136±18 ^{##} ; 138,5 (19,5)	110±26 ^{##} ; 110,5(24,0)	92±11; 90,5 (14,5)	<0,001
Raw _{общ} , кПа·с/л	0,87±0,32 ^{##} ; 0,79 (0,40)	0,50±0,18 ^{##} ; 0,47(0,27)	0,21±0,04; 0,21 (0,07)	<0,001
Raw _{вд} , кПа·с/л	1,40±0,77 ^{##} ; 1,17 (0,88)	0,65±0,29 ^{##} ; 0,56 (0,55)	0,24±0,04; 0,24 (0,08)	<0,001
Raw _{вд} , кПа·с/л	0,58±0,16 ^{##} ; 0,56 (0,23)	0,37±0,12 ^{##} ; 0,35 (0,11)	0,17±0,04; 0,17 (0,05)	<0,001
Raw _{0,5} , кПа·с/л	0,41±0,14 ^{##} ; 0,39 (0,15)	0,26±0,08 ^{##} ; 0,25 (0,11)	0,15±0,03; 0,15(0,05)	<0,001
DL _{CO} , %долж.	70±22 ^{##} ; 62,5 (24,0)	79±18 ^{##} ; 75,5 (20,0)	94±10; 93,0 (14,0)	<0,001
K _{CO} , %долж.	96±26 ^{##} ; 95,0 (32,0)	102±21; 103,5 (22,0)	103±11; 101,5 (16,0)	0,08
Zrs5, %долж.	229±79 ^{##} ; 222,2 (101,7)	161±62 ^{##} ; 155,8 (64,6)	90±21; 85,2 (32,6)	<0,001
Rrs5, %долж.	200±71 ^{##} ; 176,2 (78,3)	150±57 ^{##} ; 141,4 (66,7)	86±20; 81,6 (28,9)	<0,001
Rrs20, %долж.	119±30 ^{##} ; 114,5 (37,3)	117±33 ^{##} ; 112,8 (40,9)	94±23; 91,7 (33,6)	<0,001
(Rrs5-Rrs20)/Rrs5, %	47±11 ^{##} ; 45,7 (13,2)	30±13 ^{##} ; 31,0 (15,0)	7±6; 5,4 (9,6)	<0,001
(Rrs5-Rrs20)/Rrs20, %	110±58 ^{##} ; 100,0 (62,7)	48±31 ^{##} ; 45,0 (30,9)	8±8; 5,7 (10,6)	<0,001
(Rrs5-Rrs20), кПа·с/л	0,31±0,17 ^{##} ; 0,28 (0,25)	0,15±0,11 ^{##} ; 0,14 (0,11)	0,02±0,02; 0,01 (0,03)	<0,001
deltaXrs5, кПа·с/л	0,32±0,14 ^{##} ; 0,33 (0,22)	0,16±0,09 ^{##} ; 0,15 (0,09)	0,07±0,03; 0,08 (0,05)	<0,001
АХ, кПа/л	3,4±1,7 ^{##} ; 3,3 (2,6)	1,36±1,11 ^{##} ; 1,1 (1,1)	0,13±0,07; 0,12 (0,08)	<0,001
Со5	0,71±0,12 ^{##} ; 0,70 (0,15)	0,74±0,11 ^{##} ; 0,8 (0,1)	0,83±0,06; 0,8 (0,1)	<0,001
f _{res} , Гц	27±5 ^{##} ; 26,0 (6,5)	19±5 ^{##} ; 20,0 (6,0)	9±1,3; 9,0 (1,6)	<0,001
Стадия нарушений по ИОМ	2,9±1,2 ^{##} ; 3,0 (2,0)	1,23±1,4 ^{##} ; 1,0 (2,0)	0; 0,0 (0,0)	<0,001

Примечание: данные представлены как M±SD, медиана (интерквартильный размах); p – величина уровня статистической значимости рангового критерия Краскела-Уоллиса; * – статистически значимые различия между 1 и 2 группами (U-критерий Манна-Уитни); # – статистически значимые различия между пациентами с обструктивными нарушениями (1 или 2 группы) и группой сравнения (3 группа) (U-критерий Манна-Уитни).

Таким образом, по данным традиционных методов исследования механики дыхания для пациентов с тяжелыми обструктивными нарушениями было характерно выраженное снижение $ОФВ_1$, снижение $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ФЖЕЛ$, $ПОСвд$, увеличение $ООЛ$ и $ООЛ/ОЕЛ$ (функциональный признак «воздушных ловушек» [2]), увеличение бронхиального сопротивления, в большей степени на выдохе, и снижение DL_{CO} .

Анализ данных ИОМ показал наличие статистически значимых различий между группами по величине всех изучаемых параметров, степень отклонения от нормы которых увеличивалась по мере нарастания обструкции. Так, дыхательный импеданс, показатели $Rrs5$, $(Rrs5-Rrs20)/Rrs20$, $(Rrs5-Rrs20)$, $\Delta Xrs5$, AX , f_{res} сохранялись в пределах нормальных значений в 3 группе и были увеличены в 1 и 2 группах. Показатель $(Rrs5-Rrs20)/Rrs5$ был увеличен только в 1 группе. Показатели $Rrs20$ и $Co5$ сохранялись в пределах нормальных значений во всех группах, однако, $Rrs20$ статистически значимо увеличивался, тогда как $Co5$ – снижался.

При использовании классического алгоритма интерпретации показателей ИОМ, пациентам группы сравнения была присвоена «нулевая» стадия вентиля-

ционных нарушений, т.е. их отсутствие, пациентам 2 группы – 1 стадия, 1 группы – 3 стадия нарушений. Таким образом, у пациентов с тяжелой обструкцией ДП степень вентиляционных нарушений, установленная с помощью спирометрического исследования, в среднем по группе совпадает со степенью вентиляционных нарушений, установленной с помощью ИОМ. Частота выявления отклонений от нормы базовых показателей ИОМ у пациентов с умеренной обструкцией составила 57%, тогда как у пациентов с тяжелой обструкцией – 95%, из них у 7,5% была диагностирована 1 стадия, у 25% – 2 стадия, у 22,5 – 3 стадия, у 40% – 4 стадия нарушений механики дыхания.

При сравнении групп с помощью U-критерия Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия всех изучаемых показателей ИОМ между 2 и 3 группами и 1 и 2 группами, за исключением $Rrs20$ и $Co5$ ($p=0,7$ и $p=0,3$, соответственно) между 1 и 2 группами (табл. 3).

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных с тяжелой обструкцией представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных с тяжелой обструкцией ДП (n=40)

Показатель	$Rrs5$, %долж.	$Rrs20$, %долж.	$(Rrs5-Rrs20)/$ $Rrs5$, %	$(Rrs5-Rrs20)/$ $Rrs20$, %	$Rrs5-Rrs20$, кПа·с/л	$\Delta Xrs5$, кПа·с/л	f_{res} , Гц	AX , кПа/л	Стадия нарушений по ИОМ
ЖЕЛ, %долж.	-0,15	-0,05	-0,23	-0,18	-0,19	-0,12	0,18	-0,04	-0,08
ФЖЕЛ, %долж.	-0,05	0,05	0,04	-0,02	0,08	0,01	0,27	0,07	0,09
$ОФВ_1$, %долж.	-0,12	0,05	-0,25	-0,22	-0,13	-0,13	0,03	-0,19	-0,16
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	-0,07	0,06	-0,12	-0,14	-0,10	-0,17	-0,20	-0,18	-0,12
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	0,08	0,15	0,05	0,06	0,07	0,04	-0,11	-0,06	0,03
$ПОСвд$, %долж.	-0,35*	0,07	-0,51***	-0,48***	-0,47***	-0,52***	-0,25	-0,52***	-0,49***
ОЕЛ, %долж.	0,10	-0,04	0,15	0,16	0,13	-0,16	0,26	0,30	0,18
ООЛ, %долж.	0,17	-0,03	0,28	0,27	0,21	0,25	0,23	0,35	0,24
ВГО, %долж.	0,06	-0,17	0,24	0,17	0,14	0,16	0,22	0,29	0,13
$Raw_{общ}$, кПа·с/л	0,52***	0,30	0,43**	0,51***	0,57***	0,50***	0,21	0,52***	0,58***
$Raw_{0,5}$, кПа·с/л	0,37*	0,35*	0,27	0,38*	0,40**	0,29	0,08	0,34*	0,39*
DL_{CO} , %долж.	0,16	0,41**	-0,01	0,09	0,08	-0,04	0,08	0,02	0,13

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,005$.

При корреляционном анализе показателей механики дыхания и ИОМ у больных с тяжелой обструкцией были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи:

- показатель $Raw_{общ}$ находился в умеренной прямой корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ и стадией вентиляционных нарушений по ИОМ, за исключением параметров $Rrs20$ и f_{res} , с которыми установлена слабая прямая корреляционная связь;

- показатель $Raw_{0,5}$ находился в умеренной прямой корреляционной зависимости с показателями $Rrs5$, $Rrs20$, $(Rrs5-Rrs20)/Rrs20$, $(Rrs5-Rrs20)$, AX и стадией

вентиляционных нарушений по ИОМ; в слабой прямой корреляционной зависимости с параметрами $(Rrs5-Rrs20)/Rrs5$ и $\Delta Xrs5$;

- показатели DL_{CO} и $ООЛ$ находились в умеренной прямой корреляционной зависимости с $Rrs20$ и AX , соответственно.

Выводы

1. Импульсная осциллометрия может быть использована как альтернативный метод оценки вентиляционной функции легких у больных с тяжелой степенью обструктивных нарушений поскольку у 95% пациентов с обструкцией дыхательных путей тяжелой степени,

установленной с помощью спирометрического исследования, выявлены изменения базовых показателей импульсной осциллометрии.

2. У пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей, установленной с помощью спирометрического исследования, наблюдались разные степени нарушений по импульсной осциллометрии, однако, у большинства (62,5%) пациентов определялись тяжелые (22,5%) и крайне тяжелые (40%) нарушения.

3. Изменения параметров импульсной осциллометрии у больных с тяжелой обструкцией дыхательных путей статистически значимо коррелируют с бронхиальным сопротивлением и пиковой объемной скоростью форсированного выдоха: чем больше бронхиальное сопротивление и ниже пиковая объемная скорость форсированного выдоха, тем более выражено отклонение параметров импульсной осциллометрии от нормы.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирюхина Л.Д., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю., Яковлева Н.Г. Диагностика нарушений механики дыхания у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких с помощью импульсной осциллометрии // *Болезни органов дыхания*. 2005. №2. С.9–13.
2. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / под ред. О.И.Савушкиной, А.В.Черняка. М.: Фирма Стром, 192 с.
3. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Л.: Медицина, 1980. 376 с.
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // *Пульмонология*. 2014. №6. С.11–23. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
5. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // *Breathe*. 2015. Vol.11, №1. P.57–65. doi: 10.1183/20734735.020514
6. Galant S.P., Komarow H.D., Shin Hye-Won, Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol.118. P.664–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
7. Gong S.G., Yang W.L., Zheng W., Liu J.M. Evaluation of respiratory impedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by an impulse oscillation system // *Mol. Med. Rep.* 2014. Vol.10, №5. P.2694–2700. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2528>
8. Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? // *Respir. Med.* 2018. Vol.139. P.106–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.004>
9. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №4. P.720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
10. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №2. P.319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №5. P.948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
12. Saadeh C., Cross B., Saadeh Ch., Goylor M. Retrospective observations on the ability to diagnose and manage patients with asthma through the use of impulse oscillometry: comparison with spirometry and overview of the literature // *Pulm. Med.* 2014. Vol.2014. Article ID 376890. 9 p. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376890>
13. Short Ph.M., Anderson W.J., Manoharan A., Lipworth B.J. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of airway hyperresponsiveness in mild-to-moderate adult asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol.115. P.17–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.022>
14. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry // *Lung function testing: European Respiratory Society Monograph*. Vol.31 / R.Gosselink, H.Stam, editors. Sheffield, England: European Respiratory Society. 2005. . Vol.31. P.72–105.
15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №3. P.511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005
16. Wei X., Shi Z., Cui Y., Mi J., Ma Z., Ren J., Li J., Xu S., Guo Y. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol.96, №46. P.e8543. doi: 10.1097/MD.00000000000008543
17. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden // *Pneumologie*. 2009. Vol.63. P.461–469. doi: 10.1055/s-0029-1214938

REFERENCES

1. Kiryukhina L.D., Aganezova E.S., Yakovleva N.G., Kameneva M.Y. Diagnosis of lung mechanic disorders in

patients with chronic obstructive diseases by impulse oscillometry. *Bolezni Organov Dykhaniya* 2005; (2):9–13 (in Russian).

2. Savushkina O.I., Cherniak A.V., editors. Lung Function Tests: from Theory to Practice. Guidelines for Physicians. Moscow: Firm Strom; 2017 (in Russian).

3. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. Guidelines for Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).

4. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Y., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Russian Pulmonology* 2014; (6):11–24 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>

5. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1): 57–65. doi: 10.1183/20734735.020514

6. Galant S.P., Komarow H.D., Shin Hye-Won, Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118:664–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>

7. Gong S.G., Yang W.L., Zheng W., Liu J.M. Evaluation of respiratory impedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by an impulse oscillation system. *Mol. Med. Rep.* 2014; 10(5):2694–2700. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2528>

8. Lipworth B.J., Jabbar S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir Med.* 2018; 139:106–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.004>

9. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4):720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905

10. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pelle-

grino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205

12. Saadeh C., Cross B., Saadeh Ch., Goylor M. Retrospective observations on the ability to diagnose and manage patients with asthma through the use of impulse oscillometry: comparison with spirometry and overview of the literature. *Pulm. Med.* 2014; Vol.2014:376890. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376890>

13. Short Ph.M., Anderson W.J., Manoharan A., Lipworth B.J. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of airway hyperresponsiveness in mild-to-moderate adult asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115:17–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.022>

14. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., editors. Lung function testing: European Respiratory Society Monograph. Vol.31. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005:72–105.

15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005

16. Wei X, Shi Z, Cui Y, Mi J, Ma Z, Ren J, Li J, Xu S, Guo Y. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (46):e8543. doi: 10.1097/MD.00000000000008543

17. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* 2009; 63:461–469 (in German). doi: 10.1055/s-0029-1214938

Поступила 06.05.2019

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина,

кандидат биологических наук,

заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания

Центра функционально-диагностических исследований,

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко,

105229, г. Москва, пл. Госпитальная, 3.

E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga I. Savushkina,

PhD, Head of Department of Lung Function Testing of Center of Functional Diagnostic Investigations,

Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital,

3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105229, Russian Federation.

E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

УДК 616.248:615.8/-085(477.75)

DOI: 10.12737/article_5d0ac4b57b5492.68074689

**РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ЮЖНОМ БЕРЕГУ КРЫМА
В РАЗЛИЧНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА****А.С.Иващенко¹, В.И.Мизин¹, Л.Ш.Дудченко¹, Н.Н.Каладзе², М.Е.Пирогова², С.Н.Беляева¹**

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

²Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить влияние сезонов года на результаты санаторно-курортной медицинской реабилитации (СКМР) больных бронхиальной астмой (БА) на Южном берегу Крыма (ЮБК). В исследование были включены 518 пациентов с БА, прошедших курс СКМР на ЮБК, из них 129 человек – зимой, 139 – весной, 116 – летом и 133 больных – осенью. Все пациенты прошли обследование и получили комплексную СКМР. Методы реабилитации были одинаковы, за исключением климатотерапии, которая соответствовала сезонам года. Результаты СКМР оценивали по эффективности и критериям МКФ. Проведено аэропаллинологическое исследование. Статистическая обработка проводилась с помощью SPSS 25. Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты поступали на реабилитацию с явлениями активности аллергического процесса, обструктивным синдромом, отсутствием контроля течения БА. Группы больных были сопоставимы между собой. Аэропаллинологические исследования выявили, что основными продуцентами пыльцы зимой являлись *Cupressus* sp. и *Cedrus* sp., весной – *Cupressus* sp., *Pinus* sp. и *Fraxinus* sp., летом – *Poaceae* и *Ambrosia* sp., осенью – *Cedrus* sp. Пыльцевая нагрузка значительно преобладала в весенний период года. По всем анализируемым критериям эффективности СКМР достигнута достоверная положительная динамика в каждом сезоне. Различий эффективности СКМР между сезонами не выявлено, несмотря на резко отличающуюся пыльцевую нагрузку. Таким образом, доказана целесообразность круглогодичного использования потенциала ЮБК для проведения реабилитации больных БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, санаторно-курортная медицинская реабилитация, аэропаллинологическое исследование.

SUMMARY**REHABILITATION OF PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA ON THE SOUTH
CRIMEAN COAST IN DIFFERENT SEASONS
OF THE YEAR****A.S.Ivashchenko¹, V.I.Mizin¹, L.Sh.Dudchenko¹,
N.N.Kaladze², M.E.Pirogova², S.N.Belyaeva¹**

¹Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation
²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Avenue, Simferopol, 295006, Republic of Crimea, Russian Federation

The aim of the research was to study the influence for each seasons of the year on the results of the sanatorium medical rehabilitation (SMR) of patients with asthma on the Southern Coast of the Crimea (SCC). The research included 518 patients with asthma who completed course of the SMR on SCC. 129 patients completed the course in the winter, 139 patients completed it in the spring, 116 patients completed it in the summer and 133 patients in the autumn. All patients were screened and received complex SMR. Methods of rehabilitation were identical, except of climatotherapy which corresponded to seasons of year. The results of the SMR were estimated by efficiency and criteria of the ICF. The aeropallynological research was conducted. The static processing was evaluated by SPSS 25. The results of the study suggest that the patients were admitted on rehabilitation with the activity of the allergic process, an obstructive syndrome and lack of current asthma control. The groups of patients were comparable among themselves. Aeropallynological researches revealed that the main producers of pollen were *Cupressus* sp. and *Cedrus* sp. in the winter, in the spring they were *Cupressus* sp., *Pinus* sp. and *Fraxinus* sp., in the summer they were *Poaceae* and *Ambrosia* sp., and in the winter it was *Cedrus* sp. Pollen loading considerably prevailed during the spring period. By all analyzed criteria of SMR efficiency the reliable positive dynamics is reached in every season. Differences of SMR efficiency between seasons are not revealed, despite sharply different pollen loading. Thus, the expediency of year-round use of SCC potential for carrying out the rehabilitation of patients with asthma has been proved.

Key words: bronchial asthma, sanatorium medical rehabilitation, aeropallynological research.

Южный берег Крыма – пульмонологический курорт России с конца XIX века. По совокупности кли-

мато-ландшафтных характеристик в Черноморско-Средиземноморском регионе он является благоприятным местом для реабилитации пациентов со специфической и неспецифической бронхолегочной патологией [10]. Кроме того, Южный берег Крыма – единственный в России курорт с сухим субтропическим климатом, оптимальным для реабилитации больных пульмонологического профиля. Преимуществом предгорного курорта, улучшающим его рекреационный потенциал, является богатая флора, живописные пейзажи горно-лесного ландшафта. Обилие местной и интродуцированной растительности в парках Южного берега Крыма, выделяемые фитонциды, эфирные масла и пыльца растений формируют биоаэрозоль в воздухе курорта, который может оказывать влияние на проведение аэротерапии – одного из основных методов пульмонологической реабилитации в Крыму.

Южный берег Крыма – круглогодичный курорт, используемый для реабилитации во все сезоны года. Кроме сезонных климатических факторов на результаты лечения пульмонологической патологии на курорте может влиять продуцируемая местными растениями пыльца. Она может оказывать специфическое и неспецифическое раздражающее действие. Особенно актуально изучение её влияния на реабилитацию пациентов с бронхиальной астмой (БА) в условиях Южного берега Крыма. БА является одним из распространённых заболеваний дыхательной системы, снижающим качество жизни больных, приводящим к инвалидизации населения, значительным финансовым расходам государства по обеспечению лекарственной терапии [7, 11]. Наблюдается неуклонный рост количества больных БА как в мире, так и в Российской Федерации [1, 9]. Существует необходимость проведения медицинской реабилитации практически всем пациентам с БА [2, 5].

Цель работы: изучить влияние сезонов года на результаты реабилитации больных БА на Южном берегу Крыма.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 518 больных БА, получивших курс санаторно-курортной медицинской реабилитации (СКМР) на Южном берегу Крыма. Ретроспективно пациенты были разделены на 4 группы, соответственно четырем сезонам года: 129 больных проходили реабилитацию зимой, 139 человек – весной, 116 пациентов – летом и 133 человека – осенью.

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие, диагноз БА, возраст больных от 18 до 75 лет, проведение СКМР в условиях Южного берега Крыма. Критериями не-включения были: обострения основного и сопутствующих болезней, острые интеркуррентные заболевания, срок СКМР менее 18 дней. Для данного типа исследования формального согласия не требовалось.

Всем больным проводилось комплексное обследование и лечение в соответствии со стандартом сана-

торно-курортной помощи больным с болезнями органов дыхания (Приказ №212 от 22.11.2004 МЗиСР РФ) и «Порядком организации медицинской реабилитации», утвержденным приказом МЗ РФ от №1705н от 29.12.2012 г. Обследование включало клинические, лабораторные и функциональные исследования. Комплекс СКМР включал медикаментозную терапию (коррекцию базисной терапии) и немедикаментозную (режим дня, гипоаллергенную диету, респираторную терапию – дыхательные гимнастики, ингаляции, использование дыхательных тренажеров, физиотерапию). Климатотерапия соответственно сезону года: аэротерапия – во все сезоны, в теплое время – гелиотерапия при РЭЭТ (радиационная эквивалентно-эффективная температура) 17-26°C, в купальный сезон – талассотерапия при температуре воды в море 22°C и выше и ЭЭТ выше 21°C.

Проведено аэропаллинологическое исследование в городе Ялта. Применен гравиметрический метод с еженедельной заменой стеклов-ловушек. Исследование проводилось в течение 5 лет. Идентификация и подсчет пылевых зерен осуществлялся с помощью световой микроскопии.

Эффективность медицинской реабилитации оценивали согласно критериям Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) для больных БА и по методике, разработанной в АНИИ им. И.М.Сеченова, основанной на анализе клинического, функционального, лабораторного и интегрального индексов эффективности [4, 6, 8]. Оценивали динамику следующих доменов: b430 функции системы крови, b440 функции дыхания (b4402 функции, связанные с объемом расширения легких при дыхании, b4408 функции дыхания другие, уточненные), b450 дополнительные дыхательные функции, b455 функции толерантности к физической нагрузке, b460 ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем, b530 функции сохранения массы тела.

Для статистической обработки материала использовался программный продукт SPSS 25. Для определения нормальности распределения параметров в выборке использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Вариационный анализ исследуемых параметров проводили с определением среднего значения (M), среднего квадратического отклонения (σ), минимального и максимального значений. Для качественных переменных применяли определение долей. Статистическую значимость различий исследуемых параметров для зависимых выборок проводили с использованием критерия Стьюдента или Вилкоксона, для независимых – с использованием критерия Стьюдента или Манна-Уитни. Различия между несколькими несвязанными группами по количественному признаку устанавливались вычислением критерия Краскела-Уоллиса. Для частотных показателей (долей) – сравнение групп при помощи критерия χ^2 . Критерием достоверности оценок служил уровень значимости с указанием вероятности ошибочной оценки (p). Оценки

считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 518 пациентов 363 (70,08%) были женщины и 155 (29,92%) мужчины. Средний возраст группы составил $54,31 \pm 11,29$ года (от 19 до 75 лет). Тяжесть заболевания была следующая: интермиттирующая БА отмечена у 24 (4,63%) больных, легкая персистирующая – у 116 (22,39%) пациентов, средней степени тяжести – у 338 (65,25%) и тяжелая персистирующая БА – у 40 (7,72%) пациентов. По контролю течения: контролируемая БА была у 82 (15,83%) пациентов, частично контролируемая – у 100 (19,31%) пациентов и неконтролируемая БА – у 336 (64,86%) пациентов. Длительность заболевания составила $17,65 \pm 14,53$ лет (от 1 года до 68 лет). Средний показатель опросников по контролю течения заболевания в группе был следующим: по опроснику АСТ – $13,51 \pm 5,66$ баллов, по АСQ – $2,25 \pm 1,22$ балла, что подтверждало преобладание пациентов с неконтролируемым течением БА. Основная часть больных испытывала ежедневные симптомы астмы: кашель, отделение мокроты, приступы удушья, снижение физической активности. У 187 пациентов (36,10%) в течение суток возникали 1-2 приступа удушья, у 110 (21,24%) – 3-4 приступа удушья, у 60 (11,58%) частота приступов удушья доходила до 5-9 в сутки и у 50 человек (9,65%) превышала 10 приступов в сутки. 413 (79,73%) пациентов при поступлении жаловались на кашель. У 453 (87,45%) больных была нарушена физическая активность в дневное время, при выраженной физической нагрузке возникала одышка у 210 (40,54%) человек, у 177 (34,17%) – при выполнении повседневных действий и 66

(12,74%) больных были не способны выполнять повседневные действия из-за одышки. Результаты исследования функции внешнего дыхания подтверждали состояние пациентов, основные показатели спирограммы были значительно снижены: $ОФВ_1$ – $65,62 \pm 23,72\%$, $ФЖЕЛ$ – $77,34 \pm 23,79\%$ от должных величин. Из лабораторных исследований были повышены уровень эозинофилов крови – $5,61 \pm 4,06\%$ (от 0 до 28%) и эозинофилов мокроты – $28,77 \pm 31,31\%$ (от 0 до 100%).

Все пациенты получили комплексную СКМР, после проведения которой их состояние улучшилось, уменьшилось количество приступов в течение суток, больные реже стали предъявлять жалобы на кашель, отделение мокроты, изменились аускультативные симптомы. Это подтверждалось приведенными ниже данными по доменам.

Предварительно был проведен анализ распределения параметров в выборках по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение значений доменов в группах имело нормальное распределение, поэтому для сравнения между собой исходных состояний и сравнения показателей до и после СКМР использованы параметрические методы. Для выявления различий в эффективности СКМР между сезонами сравнению подвергалась динамика доменов, произошедшая в каждой группе. В данном случае распределение отличалось от нормального и был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

Достоверных различий между группами при поступлении на СКМР не обнаружено, таким образом группы были сопоставимы между собой по анализируемым параметрам (табл. 1).

Таблица 1

Динамика доменов после проведения СКМР у больных БА в разные сезоны года

Домены	Зима		Весна		Лето		Осень	
	До	После	До	После	До	После	До	После
b4301	0,16 $\pm$ 0,33	0,13 $\pm$ 0,33*	0,18 $\pm$ 0,32	0,12 $\pm$ 0,25**	0,17 $\pm$ 0,31	0,14 $\pm$ 0,32*	0,18 $\pm$ 0,35	0,12 $\pm$ 0,29**
b4303	0,51 $\pm$ 0,99	0,57 $\pm$ 0,97	0,65 $\pm$ 1,09	0,55 $\pm$ 0,99	0,74 $\pm$ 1,07	0,84 $\pm$ 1,10	0,60 $\pm$ 0,97	0,59 $\pm$ 1,03
b4402	1,49 $\pm$ 1,02	1,20 $\pm$ 0,82***	1,31 $\pm$ 1,04	1,00 $\pm$ 0,89***	1,57 $\pm$ 1,05	1,30 $\pm$ 1,00***	1,48 $\pm$ 1,07	1,00 $\pm$ 0,92***
b4408	1,01 $\pm$ 0,53	0,44 $\pm$ 0,34***	0,98 $\pm$ 0,60	0,43 $\pm$ 0,34***	1,01 $\pm$ 0,52	0,53 $\pm$ 0,37***	1,11 $\pm$ 0,55	0,54 $\pm$ 0,38***
b450	1,34 $\pm$ 0,80	0,61 $\pm$ 0,53***	1,30 $\pm$ 0,82	0,57 $\pm$ 0,54***	1,43 $\pm$ 1,28	0,62 $\pm$ 0,55***	1,32 $\pm$ 0,88	0,63 $\pm$ 0,56***
b4550	1,35 $\pm$ 1,07	0,80 $\pm$ 0,60***	1,31 $\pm$ 0,77	0,71 $\pm$ 0,54***	1,34 $\pm$ 0,73	0,79 $\pm$ 0,60***	1,32 $\pm$ 0,72	0,79 $\pm$ 0,53***
b4601	1,50 $\pm$ 0,90	0,80 $\pm$ 0,67***	1,40 $\pm$ 1,02	0,65 $\pm$ 0,61***	1,38 $\pm$ 0,92	0,74 $\pm$ 0,64***	1,36 $\pm$ 0,95	0,71 $\pm$ 0,57***
b530	1,30 $\pm$ 1,00	1,30 $\pm$ 1,05	1,44 $\pm$ 1,03	1,41 $\pm$ 1,03	1,29 $\pm$ 1,11	1,29 $\pm$ 1,11	1,28 $\pm$ 1,09	1,26 $\pm$ 1,05

Примечание: * – достоверность изменений между значениями до и после по критерию Стьюдента (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); достоверность различий между группами до реабилитации по критерию Стьюдента – не выявлено; достоверность между сезонами динамики доменов по критерию Краскела-Уоллиса – не выявлено.

Высоко достоверные положительные изменения произошли по доменам, описывающим состояние дыхательной системы (b4402, b4408, b450, b4550, b4601). У пациентов уменьшились жалобы на кашель, одышку, реже стали возникать приступы удушья, больные реже

стали употреблять короткодействующие β -2 агонисты, уменьшились катаральные явления в легких, возросла толерантность к физическим нагрузкам, возросли показатели функции внешнего дыхания. Одинаковая положительная динамика наблюдалась во все сезоны

года. Сравнительный анализ между сезонами по критерию Краскела-Уоллиса не выявил достоверных различий ни по одному из доменов (табл. 1).

Проведено сравнение изменения контроля течения астмы после проведения курса СКМР в разные сезоны

года. При поступлении на реабилитацию превалировало неконтролируемое течение заболевания во всех группах наблюдения. После проведения реабилитации соотношение неконтролируемой и контролируемой БА полностью изменилось (рис. 1).

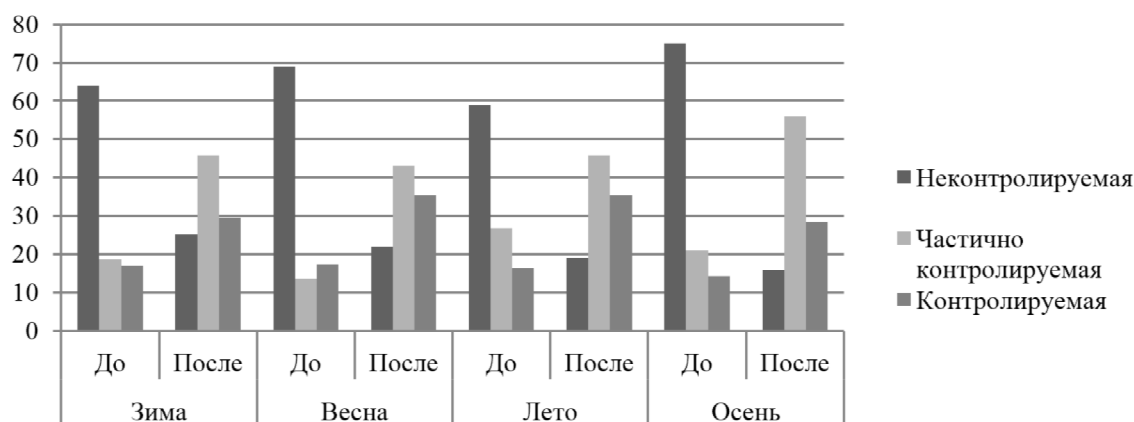


Рис. 1. Изменение контроля течения БА после СКМР в зависимости от сезона года (в %).

Достоверно установлено, что сезон года не влияет на динамику контроля больных. Во все сезоны года у большинства больных наблюдалось повышение контроля течения астмы.

В результате комплексной СКМР было достигнуто улучшение у 324 (62,93%) из 518 пациентов, что выразилось у 232 (44,79%) человек в незначительном улуч-

шении, у 70 (13,51%) человек – в улучшении и у 24 (4,63%) человек – в значительном улучшении. Часть пациентов – 93 (17,95%) выписаны без изменений и 99 (19,11%) – с ухудшением.

Для определения связи между сезонами и эффективностью СКМР использован критерий χ^2 Пирсона (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность СКМР больных БА в зависимости от сезона года

Сезон	Ухудшение	Без перемен	Незначительное улучшение	Улучшение	Значительное улучшение	Всего
Зима, n (%)	24 (18,60)	20 (15,50)	58 (44,96)	19 (14,72)	8 (6,20)	129 (100)
Весна, n(%)	27 (19,42)	25 (17,99)	60 (43,17)	20 (14,39)	7 (5,04)	139 (100)
Лето, n (%)	22 (18,97)	24 (20,69)	54 (46,55)	14 (12,07)	2 (1,72)	116 (100)
Осень, n (%)	26 (19,40)	24 (17,91)	60 (44,78)	17 (12,69)	7 (5,22)	134 (100)
Всего, n (%)	99 (19,1)	93 (18,0)	232 (44,79)	70 (13,51)	24 (4,63)	518 (100)

Примечание: $\chi^2=4,530$, степеней свободы $df=12$, $p=0,972$.

Достоверной связи между сравниваемыми переменными не обнаружено. Из таблицы следует, что сезон года не влияет на эффективность лечения больных. Во все сезоны года большинство пациентов выписывались с улучшением разной степени выраженности. Ни по одной из категорий оценки эффективности в разные сезоны года не обнаружено никаких достоверных различий.

Учитывая патогенетические особенности развития БА, нами был изучен аэропаллинологический спектр курорта г. Ялта. В результате проведенного в течение пяти лет подряд аэропаллинологического мониторинга в воздухе г. Ялты была обнаружена пыльца растений семейств кипарисовых Cupressaceae (Cupressus sp., Juniperus sp., Thuja sp.), оливковых Oleaceae (Fraxinus sp., Ligustrum sp.), сосновых Pinaceae (Pinus sp., Cedrus sp.), березовых Betulaceae (Carpinus orientalis, C. betulus), Corylaceae (Corylus sp.), конскокаштановых Hippocas-

tanaceae (Aesculus hippocastanum), буковых Fagaceae (Quercus sp.), самшитовых Buxaceae (Buxus sp.), симарубовых Simaroubaceae (Ailanthus altissima), ивовых Salicaceae (Populus sp.), платановых Platanaceae (Platanus sp.), ореховых Juglandaceae (Juglans regia), кленовых Aceraceae (Acer sp.), липовых Tiliaceae (Tilia sp.), астровых Asteraceae (Ambrosia vulgaris, Artemisia sp.), маревых/амарантовых Chenopodiaceae / Amaranthaceae (Atriplex sp., Amaranthus sp.) и злаковых Poaceae. Также были выявлены споры грибка Альтернания и неидентифицированные пылевые зерна растений. Основными продуцентами пыльцы в зимний период являлись растения кипариса Cupressus sp. и кедр Cedrus sp., весной – кипариса Cupressus sp., сосны Pinus sp. и ясени Fraxinus sp., летом – злаки Poaceae и амброзия Ambrosia sp., осенью – кедр Cedrus sp. Пыльца растений определялась в воздухе курорта в течение всего года. Основными её продуцентами являлась древесно-

кустарниковая растительность, составляющая 95,1% от выявленных пылевых зерен. За изучаемый период самый длительный период пыления определен у кипариса и кедра (до 27 недель), несколько меньше у сорных трав (до 18 недель), ясеня (до 14 недель), амброзии (до 14 недель). Наибольшими продуцентами пыльцы на курорте Ялта являлись кипарис – 46,7% и сосна – 20,8% от суммарного её годового количества.

Среднее количество пыльцы в воздухе курорта в разные сезоны года распределялось следующим обра-

зом: максимальное количество пыльцы в воздухе курорта определялось весной (77,7%), близкие значения – летом и осенью (9,4% и 9,0%), минимальные – зимой (3,9%) (табл. 3).

При выявленной очевидной разнице пылевой нагрузки по сезонам результаты СКМР не имели существенных различий. Для сопоставления результатов СКМР и пылевой нагрузки данные аэропаллинологического мониторинга представлены на рисунке 2, а данные эффективности СКМР на рисунке 3.

Таблица 3

Количество пыльцы в воздухе г. Ялта по сезонам года

Сезоны	Среднее количество пыльцы, п.з./см ²	Относительное количество пыльцы, %
Зима	713	3,9
Весна	14187	77,7
Лето	1728	9,4
Осень	1642	9,0
Всего	18270	100

Примечание: п.з. – пылевые зерна.

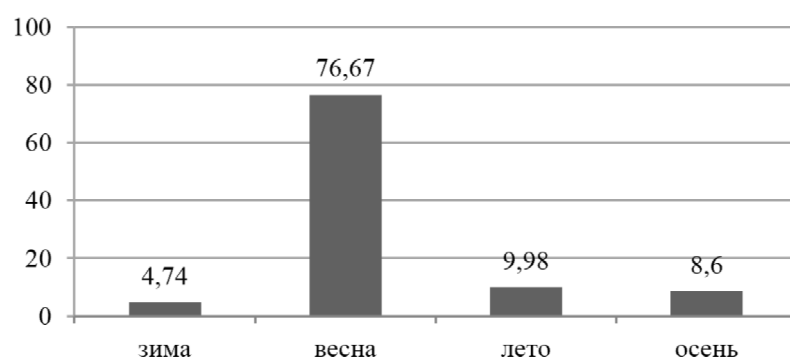


Рис. 2. Относительное количество пыльцы (в %) в воздухе г. Ялта в разные сезоны года.

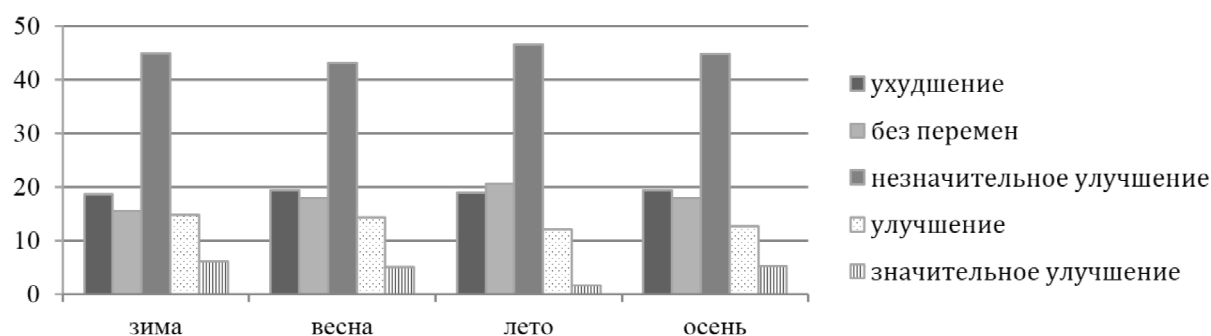


Рис. 3. Эффективность СКМР больных БА в зависимости от сезона года (в %).

Наглядно видно, что существует значительная разница в количестве пыльцы в воздухе – весной в 16 раз больше, чем зимой и в 8-9 раз больше, чем летом и осенью, при отсутствии различий в распределении критериев эффективности СКМР в различные сезоны года (рис. 3).

Обсуждение результатов исследования

Южный берег Крыма – один из старейших пульмонологических курортов России, используемый для реабилитации пациентов с бронхолегочной патологией.

Климатогеографические и ботанические особенности формируют природный ингаляторий в этом регионе, позволяющий максимально эффективно использовать рекреационные факторы курорта. Проведение реабилитации больным БА позволяет достигать улучшения состояния больных и повышение контроля астмы, что, безусловно, снижает негативные последствия заболевания.

Среди пациентов с БА на курорте Ялта самый распространенный фенотип – аллергический, важнейшим методом лечения которого является элиминационная

терапия [3]. Сенсibilизация к бытовым аллергенам является ведущей при БА. Пребывание этих больных в условиях курорта Ялта изменяет внешнее бытовое окружение, что может оказывать позитивное влияние на эффективность реабилитации. Для больных БА характерно формирование гиперреактивности дыхательных путей на специфические и неспецифические раздражители. Исходная гипотеза данного исследования заключалась в том, что пыльцевая составляющая биоаэрозоля курорта Ялта изменяется в различные сезоны года и могла влиять на эффективность СКМР пациентов с БА разнонаправленно. Проведенные аэропаллинологические исследования выявили преобладание в воздухе курорта пыльцы растений класса хвойных, обладающих в основном невысоким сенсibilизирующим действием. Однако пыльца широко распространённого на Южном берегу Крыма кипариса вечнозелёного *Cupressus* sp. может оказывать сенсibilизирующее воздействие и имеет общие антигены с пыльцой некоторых деревьев и пищевых продуктов. Выявление в воздухе курорта пыльцы карантинного сорняка амброзии *Ambrosia* sp. связано в основном с её заносом из степной части Крыма. Динамика доменов не выявила негативного влияния пыльцы растений кипариса вечнозелёного *Cupressus* sp., сосны крымской *Pinus* sp., ясени *Fraxinus* sp., амброзии полинолистной *Ambrosia* sp., злаковых трав *Poaceae*, кедров *Cedrus* sp. на результаты СКМР больных БА в условиях Южного берега Крыма.

Анализ эффективности реабилитации больных БА в разные сезоны года продемонстрировал достоверно высокие показатели во все сезоны. По результатам эффективности СКМР пациентов, анализа изменения контроля течения БА, анализа оценки эффективности по критериям МКФ есть основания сделать вывод об отсутствии разницы в эффективности в разные сезоны года. Различная пыльцевая нагрузка не оказывает влияние на распределение показателей эффективности СКМР.

Таким образом, доказана целесообразность круглогодичного использования природноклиматического потенциала Южного берега Крыма для проведения реабилитации больных БА. Не выявлено негативного влияния пыльцы растений курорта Ялта на эффективность СКМР пациентов с БА.

Конфликт интересов: авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. №6. С.87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
2. Белевский А.С., Семенюк С.А. Реабилитация в пульмонологии // Респираторная медицина. Руководство в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С.720–732.
3. Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Савченко В.М.

Особенности фенотипов бронхиальной астмы на этапе санаторно-курортного лечения // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. Т.7, №4. С.14–19.

4. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Кожемяченко Е.Н., Колесник Д.С., Дмитриевский А.А. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. Т.17, №3. С.133–140. doi: 10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140

5. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.

6. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. 342 с. URL: <http://who-fic.ru/icf/>

7. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 304 с.

8. Чава Е.В., Савченко В.М., Пьянков А.Ф., Ахмеджанов М.Ю. Алгоритм оценки эффективности санаторно-курортного лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Вестник физиотерапии и курортологии. 2005. Т.11, №4. С.27–30.

9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ненашева Н.М. Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.143–150. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150>

10. Ярош А.М., Коршунов Ю.П., Бессмертный А.Ф., Жукова З.Ф., Юркова О.Ф., Ефимова Е.М., Фурсов Д.И., Воскресенская Д.М. Сравнительная медико-климатологическая характеристика основных курортных местностей Черноморско-Средиземноморского региона: прил. к науч.-практ. дискуссионно-аналит. сб. «Вопросы развития Крыма». Симферополь: Таврия, 1998. 88 с.

11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2017. URL: <http://www.ginasthma.org>

REFERENCES

1. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Russian Pulmonology* 2011; (6):87–93 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
2. Belevskiy A.S., Semenyuk S.A. Rehabilitation in pulmonology. In: Chuchalin A.G., editor. *Respiratory medicine. Vol.2*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:720–732 (in Russian).
3. Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Savchenko V.M. Features of various options of the bronchial asthma course

at the stage of sanatorium treatment. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny* 2017; 7(4):14–19 (in Russian).

4. Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Belyaeva S.N., Maslikova G.G., Kozhemyachenko E.N., Kolesnik D.S., Dmitrievskiy A.A. Assessment of effectiveness of sanatorium medical rehabilitation of patients with bronhial asthma by international classification of functioning, disability and health. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* 2018; 17(3):133–140 (in Russian). doi: 10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140

5. Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glazkova I.I. Rehabilitation for respiratory diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).

6. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Zheneva: WHO; 2001. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf?sequence=1>

7. Nenasheva N.M. Bronhial asthma. Modern view on the problem. Moscow: GEOTAR-Media; 2018.

8. Chava E.V., Savchenko V.M., P'yankov A.F., Akhmedzhanov M.Yu. Algorithm for evaluating the effectiveness of sanatorium-resort treatment of patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* 2005; 11(4): 27–30 (in Russian).

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskii A.S., Nenasheva N.M. Consensus report: indications for use of long-acting antimuscarinic tiotropium in the treatment of bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):143–150 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150>

10. Yarosh A.M., Korshunov Yu.P., Bessmertnyi A.F., Zhukova Z.F., Yurkova O.F., Efimova E.M., Fursov D.I., Voskresenskaya D.M. Comparative medical and climatological characteristics of the main resort areas of the Black Sea-Mediterranean region. Simferopol': Tavriya; 1998 (in Russian).

11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2017. Available at: www.ginasthma.org

Поступила 06.05.2019

Контактная информация

Лейла Шамильевна Дудченко,

кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии,

Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения,

медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова,

298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3.

E-mail: vistur@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Leyla Sh. Dudchenko,

MD, PhD, Head of Research Department of Pulmonology,

I.M. Sechenov Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment,

Medical Climatology and Rehabilitation,

10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation.

E-mail: vistur@mail.ru

УДК 618.3.-06:616.21:616.233-002-036.66

DOI: 10.12737/article_5d0ac7238c1605.34489678

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ И ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОТЯГОЩЕННОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТЫМ БРОНХИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

Л.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, А.Н.Одиреев¹, И.А.Андриевская¹, Т.В.Заболотских², Т.А.Баталова²,
Е.А.Бородин², Е.В.Егоршина², А.А.Сергиевич³, С.Н.Гасанова², Н.В.Меньщикова², Е.С.Лобанова²,
А.В.Колосов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

РЕЗЮМЕ

Изучены серологические, иммуноферментные и молекулярно-генетические маркеры вирусных инфекций у 100 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, и у их доношенных новорожденных. В первую группу вошли 30 женщин с физиологическим течением беременности; вторую группу составили 38 пациенток, страдающих хроническим простым бронхитом вне обострения; третью группу – 32 женщины с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания во втором триместре гестации. Установлено, что во второй группе в 1 случае диагностировались признаки гриппа А(Н3N2), в 1 случае – гриппа В, у 2 пациенток – парагриппа 3 типа и в 1 случае – острой фазы цитомегаловирусной инфекции, при отсутствии таковых у женщин первой группы. В третьей группе чаще наблюдалось бессимптомное течение гриппа А(Н3N2) (n=6), парагриппа 3 типа (n=8) и острой фазы цитомегаловирусной инфекции (n=9), которые у больных второй группы обнаруживались, соответственно, в 1 случае (p<0,05), у 2 пациенток (p<0,05) и у 1 женщины (p<0,01). Одновременно у 2 пациенток третьей группы отмечалось обострение герпесвирусной инфекции (вирус простого герпеса 1 типа). Таким образом, у женщин, страдающих хроническим простым бронхитом вне обострения, угроза прерывания во втором триместре беременности была связана, преимущественно, с бессимптомным течением респираторной вирусной инфекции (грипп А(Н3N2) и парагрипп 3 типа), а также обострением персистирующих ДНК-вирусных инфекций.

Ключевые слова: новорожденные, острые респираторные вирусные инфекции, персистирующие вирусные инфекции, хронический простой бронхит, беременность, угроза невынашивания.

SUMMARY**THE DETECTION RATE OF MARKERS OF ACUTE AND PERSISTENT RESPIRATORY****INFECTIONS IN WOMEN DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED WITH CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS IN REMISSION**

L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, A.N.Odireev¹,
I.A.Andrievskaya¹, T.V.Zabolotskikh²,
T.A.Batalova², E.A.Borodin², E.V.Egorshina²,
A.A.Sergieevich³, S.N.Gasanova², N.V.Men'shchikova²,
E.S.Lobanova², A.V.Kolosov¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str.,
Vladivostok, 690950, Russian Federation

Serological, immunoenzyme and molecular genetic markers of viral infections in 100 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by chronic simple bronchitis in remission, and in their full-term newborns were studied. The first group included 30 women with physiological pregnancy; the second group consisted of 38 patients suffering from chronic simple bronchitis out of exacerbation; the third group had 32 women with chronic simple bronchitis in remission and the threat of miscarriage in the second trimester of gestation. It was found out that in the second group there was one case of diagnosed signs of influenza A(H3N2), one case of influenza B, in 2 patients there was parainfluenza type 3 and in 1 case there was an acute phase of cytomegalovirus infection, in the absence of those in women of the first group. In the third group, asymptomatic influenza A(H3N2) (n=6), parainfluenza type 3 (n=8) and acute phase of cytomegalovirus infection (n=9) were more often observed and were found in patients of the second group, respectively, in 1 case (p<0.05), in 2 patients (p<0.05) and in 1 woman (p<0.01). At the same time, 2 patients of the third group had an exacerbation of herpes-virus infection (herpes simplex virus type 1). Thus, in women suffering from chronic simple bronchitis outside of exacerbation, the threat of interruption in the second trimester of preg-

nancy was associated mainly with the asymptomatic course of respiratory viral infection (influenza A(H3N2) and parainfluenza type 3), as well as exacerbation of persistent DNA viral infections.

Key words: newborns, acute viral respiratory infections, persistent viral infections, chronic simple bronchitis, pregnancy, threat of miscarriage.

В изменении структурно-функционального состояния органов дыхания при хроническом простом бронхите важная роль отводится вирусным инфекциям [1, 3, 5]. Морфологическим субстратом этого заболевания является длительное воспаление слизисто-подслизистой оболочки бронхов, при котором снижается число реснитчатых клеток, увеличивается количество бокаловидных клеток и подслизистых желез, наблюдается утолщение базальной мембраны и гиперсекреция [4, 6, 8, 10]. Учитывая тропизм РНК- и ДНК-вирусов к эпителиоцитам и glanduloцитам воздухоносных путей [7], особую значимость приобретают исследования, позволяющие установить роль вирусов в поддержании хронического воспалительного процесса в бронхиальном дереве у женщин в период беременности.

Цель работы – изучить частоту выявления маркеров острых респираторных и персистирующих инфекций у женщин во втором триместре беременности, осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии.

Материалы и методы исследования

Изучалось распространение респираторных и персистирующих вирусных инфекций у 100 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии. Были выделены три группы пациенток. Первая – 30 женщин с физиологическим течением беременности, вторая – 38 пациенток с хроническим простым бронхитом вне обострения, третья – 32 женщины, страдающих хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, ассоциированным с угрозой прерывания беременности.

Верификация возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (гриппа А(Н3N2), гриппа В, парагриппа 1 и 3 типа, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекций) осуществлялась посредством обнаружения четырехкратного роста титров антител в

парных сыворотках крови с помощью реакции торможения гемагглютинации и связывания комплемента.

Обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) и герпесвирусной инфекций у беременных диагностировалось посредством выявления антител IgM к ЦМВ или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG к ЦМВ и вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) в парных сыворотках в динамике через 10 дней, вычисления индекса avidности антител IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов более 65%, а также выделения ДНК ЦМВ и ВПГ методом полимеразной цепной реакции в крови, моче, соскобе буккального эпителия и слизистой шейки матки.

При определении антител IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест», (п. Кольцово, Новосибирская обл.), а для вычисления индекса avidности антител IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов – реагенты «ВектоЦМВ – IgG – avidность» и «ВектоВПГ-1,2 – IgG – avidность», (п. Кольцово, Новосибирская обл.).

Обследование беременных женщин проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Сравнение частот альтернативного распределения признаков осуществлялось с помощью точного критерия Фишера (p_{ϕ}).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы, во второй группе у одной женщины обнаруживались серологические маркеры гриппа А(Н3N2), у одной – гриппа В и у двух – парагриппа 3 типа. Только в одном наблюдении отмечалось обострение ЦМВ инфекции, в отличие от первой группы, где не выявлялись данные вирусные инфекции. Напротив, у пациенток третьей группы возрастала частота выявления маркеров гриппа А(Н3N2), парагриппа 3 типа и обострения ЦМВ инфекции по сравнению со второй группой. Лишь в третьей группе обнаруживались острофазовые показатели герпесвирусной инфекции.

Таблица

Частота выявления возбудителей вирусных инфекций у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах

Наименования возбудителей инфекции	Исследуемые группы			p_{ϕ}
	Первая	Вторая	Третья	
Грипп А(Н3N2)	-	1	6	<0,05
Грипп В	-	1	1	>0,05
Парагрипп 3 типа	-	2	8	<0,05
Вирус простого герпеса 1 типа	-	-	2	-
Цитомегаловирус	-	1	9	<0,01

Примечание: p_{ϕ} – уровень значимости различий с показателями 2 группы.

Известна роль острых респираторных вирусов, простого герпеса и ЦМВ в повышении предрасположенности детей к заболеваниям органов дыхания [1, 2, 7]. Поведенные нами исследования показали, что во втором триместре гестации у женщин с хроническим простым бронхитом вне обострения и угрожающими преждевременными родами отмечается персистенция РНК- и ДНК- вирусов, которые, воздействуя на основные звенья иммунитета, могут индуцировать гиперплазию эпителия, направленную на поддержание целостности гистогематического барьера и работу мукоцилиарного аппарата [9].

Частое обнаружение у пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, сочетающимся с угрозой невынашивания, вирусных инфекций позволяет утверждать об их цитодеструктивном влиянии на структурные элементы мукоцилиарного клиренса, секреторную функцию желез и проводимость воздухоносных путей, об их участии в сенсibilизации женского организма [3], приводящей к нарушению иммунных механизмов регуляции беременности.

Выводы

1. При анализе причин угрозы невынашивания во втором триместре беременности у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии целесообразно использовать серологические и молекулярно-генетические методы мониторинга их специфического противовирусного иммунитета.

2. Вирусологический скрининг при хроническом простом бронхите вне обострения позволил установить этиологию угрозы невынашивания во втором триместре гестации и, следовательно, оптимизировать тактику её лечения.

3. Диагностируемое бессимптомное течение гриппа А(Н3N2), парагриппа 3 типа, а также обострение персистирующих ДНК-вирусных инфекций способствуют поддержанию не только локального хронического воспаления, но и нарушению иммунных звеньев регуляции сократительной активности матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцева Х.Х., Азнабаева Л.Ф., Афлятунова С.Ф. Герпесвирусные инфекции при хронической обструктивной болезни легких // *Фундаментальные исследования*. 2011. №1. С.49–55. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=15807>.

2. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М., Антипова Н.В., Николова Т.С. Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции // *Педиатрия*. 2007. Т.86, №1. С.45–52.

3. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куш А.А. Частота обнаружения маркеров герпесных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией // *Педиатрия*. 2014. Т.93, №1. С.44–49.

4. Колосов В.П., Добрых В.А., Одириев А.Н., Луценко М.Т. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. Владивосток:

Дальнаука, 2011. 276 с.

5. Луценко М.Т., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Самсонов В.П. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.

6. Непомнящих Г.И., Левицкий В.А., Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В., Наумова Л.А., Белов И.Ю. Феномен нестабильности бронхиального эпителия при хронической патологии легких // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. Т.129, №4. С.470–474.

7. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний // *Пульмонология*. 2013. №2. С.105–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-105-108>

8. Смирнова М.О., Розина Н.Н. Хронический бронхит у детей: определение, клинические варианты // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2004. Т.49, №3. С.14–17.

9. Соколов Н.И., Зыков К.А., Вешкина А.И., Шевелев В.И., Матько Л.Ю., Цыпленкова В.Г. Сравнительная морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // *Архив патологии*. 2000. Т.62, №4. С.31–34.

10. Yaghi A., Dolovich M.B. Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease // *Cells*. 2016. Vol.5, №4. P.40. doi:10.3390/cells5040040

REFERENCES

1. Gantseva Kh.Kh., Aznabaeva L.F., Aflyatunova S.F. Herpesviral infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental research* 2011; 1:49–55 (in Russian). Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=15807>

2. Kotlukov V.K., Kuzmenko L.G., Blohin B.M., Antipova N.V., Nikolova T.S. Immunorehabilitation of infants with cytomegalovirus infections occurring with bronchial obstruction syndrome. *Pediatrics* 2007; 86(1):45–52 (in Russian).

3. Klimova R.R., Okolyisheva N.V., Chichev E.V., Tyulenev Yu.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V., Kusch A.A. The frequency of detection of markers of herpes infections in frequently ill children with acute respiratory infections. *Pediatrics* 2014; 93(1):44–49 (in Russian).

4. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

5. Lutsenko M.T., Perelman J.M., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Odireev A.N., Samsonov V.P. The mechanisms of pathogenesis and trends of correction of non-specific lung diseases. Vol.1. Blagoveshchensk; 2005 (in Russian).

6. Nepomnyashchikh G.I., Levitskii V.A., Nepomnyashchikh L.M., Aidagulova S.V., Naumova L.A., Belov I.Y. Instability of bronchial epithelium in chronic pulmonary disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2000; 129(4):396–399.

7. Simonyan L.G. The role of viruses in the development of bronchopulmonary diseases. *Russian Pulmonology* 2013; (2):105–108 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-105-108>

8. Smirnova M.O., Rozinova N.N. Chronic bronchitis in children: definition, clinical options. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2004; 49(3):14–17 (in Russian).

9. Sokolov N.I., Zykov K.A., Veshkina A.I., Shevelev

V.I., Mat'ko L.Iu., Tsyplenkova V.G. Comparative morphological characteristics of bronchial mucosa in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma. *Arkhh. Patol.* 2000; 62(4):31–34 (in Russian).

10. Yaghi A., Dolovich M.B. Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease. *Cells* 2016; 5(4):40. doi:10.3390/cells5040040

Поступила 24.04.2019

Контактная информация

Леонид Гиршевич Нахамчен,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Nakhamchen,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

УДК 616-053.31:618.3:616.233-002-036.66]616.36

DOI: 10.12737/article_5d0ac92f4f70.42461203

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТЫМ БРОНХИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ И УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ

И.Н.Гориков¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, И.А.Андриевская¹, Т.В.Заболотских², Е.А.Бородин², Т.А.Баталова², Е.В.Егоршина², А.А.Сергиевич³, С.Н.Гасанова², Г.Е.Чербикова², Н.В.Меньщикова², Е.С.Лобанова², А.В.Колосов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания. Изучалась функция печени у 100 доношенных новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности и матерей, страдающих хроническим простым бронхитом вне обострения. В первую группу вошли 30 детей, матери которых имели физиологическое течение беременности, во вторую – 38 новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом вне обострения в период гестации, в третью группу – 32 ребенка с антенатальным онтогенезом, отягощенным хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания во втором триместре беременности. В крови новорожденных во второй группе наблюдалось снижение общего белка до $58,3 \pm 1,01$ г/л (в первой группе – $64,2 \pm 1,07$ г/л; $p < 0,001$), в то же время не отмечалось достоверных различий в содержании альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина, а также общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов ($p > 0,05$). У новорожденных третьей группы в сопоставлении с первой регистрировались более низкие значения общего белка ($52,1 \pm 1,06$ г/л; $p < 0,001$), одновременно отмечалось увеличение содержания общего билирубина (соответственно, $32,1 \pm 1,58$ и $25,4 \pm 1,67$ мкмоль/л; $p_1 < 0,01$) и непрямого билирубина (соответственно, $30,1 \pm 1,54$ и $23,3 \pm 1,66$ мкмоль/л; $p < 0,01$), снижение содержания общего холестерина (соответственно, $1,84 \pm 0,05$ и $2,02 \pm 0,07$ ммоль/л; $p < 0,05$) и ЛПНП (соответственно, $0,26 \pm 0,03$ и $0,52 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,001$), а так же рост концентрации триглицеридов (соответственно, $0,53 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$). Обращала на себя внимание более низкая концентрация ЛПНП в третьей группе по сравнению со второй (соответственно, $0,26 \pm 0,03$ и $0,44 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,001$). Полученные результаты указывают на важную роль хронического простого бронхита вне обострения, сочетающегося с

развитием угрозы прерывания у женщин во втором триместре беременности, в нарушении функционального состояния гепатобилиарной системы у их новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, печень, беременность, хронический простой бронхит в стадии ремиссии, угроза невынашивания.

SUMMARY

THE CONDITION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS IN REMISSION AND RISK OF MISCARRIAGE

I.N.Gorikov¹, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, I.A.Andrievskaya¹, T.V.Zabolotskikh², E.A.Borodin², T.A.Batalova², E.V.Egorshina², A.A.Sergievich³, S.N.Gasanova², G.E.Cherbikova², N.V.Men'shchikova², E.S.Lobanova², A.V.Kolosov¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

The aim of the work was to study the state of the hepatobiliary system in newborns from mothers with chronic simple bronchitis in remission and the threat of miscarriage. Liver function was studied in 100 full-term newborns from mothers with uncomplicated pregnancy and mothers suffering from chronic simple bronchitis without exacerbation. The first group included 30 children whose mothers had a physiological course of pregnancy, the second one had 38 newborns from mothers with chronic simple bronchitis without exacerbation during gestation, the third group consisted of 32 children with antenatal ontogenesis, complicated with chronic simple bronchitis in remission and the threat of miscarriage in the second trimester of pregnancy. In the blood of newborns in the second group there was a decrease in total protein to 58.3 ± 1.01

g/L (in the first group it was 64.2 ± 1.07 g/L, $p < 0.001$); at the same time there were no significant differences in the content of albumins, total, indirect and direct bilirubin, as well as total cholesterol, high and low density lipoproteins (LDLP) and triglycerides ($p > 0.05$). The lower values of total protein (52.1 ± 1.06 g/L; $p < 0.001$) were recorded in the third group compared with the first group, at the same time there was registered the increase in total bilirubin (32.1 ± 1.58 and 25.4 ± 1.67 $\mu\text{mol/L}$, respectively; $p < 0.01$) and indirect bilirubin (30.1 ± 1.54 and 23.3 ± 1.66 $\mu\text{mol/L}$, respectively; $p < 0.01$), the decrease in total cholesterol (1.84 ± 0.05 and 2.02 ± 0.07 mmol/L, respectively; $p < 0.05$) and LDLP (0.26 ± 0.03 and 0.52 ± 0.03 mmol/L, respectively; $p < 0.001$), as well as the growth in the concentration of triglycerides (0.53 ± 0.03 and 0.43 ± 0.03 mmol/L, respectively; $p < 0.05$). Attention was drawn to the lower concentration of LDLP in the third group compared with the second (0.26 ± 0.03 and 0.44 ± 0.03 mmol/L, respectively; $p < 0.001$). The results indicate an important role of chronic simple bronchitis without exacerbation, combined with the development of the threat of miscarriage in women in the second trimester of pregnancy, in disturbance of the functional state of the hepatobiliary system in their newborns.

Key words: newborns, liver, pregnancy, chronic simple bronchitis in remission, the threat of miscarriage.

При хроническом простом бронхите у женщин во время беременности значительно повышается риск нарушения структурно-функционального состояния жизненно важных органов у их потомства [3], в патогенезе поражения которых важная роль отводится хронической плацентарной недостаточности, гипоксии, изменению уровня половых гормонов и повышению биологически активных веществ [4]. Функция печени у новорожденных определяет оптимальное течение белкового, пигментного и липидного обменных процессов в их организме [2, 5]. Однако до настоящего времени не проводилась оценка состояния гепатобилиарной системы у доношенных детей при рождении, матери которых страдали хроническим простым бронхитом вне обострения, ассоциированным с угрозой прерывания во втором триместре гестации.

Цель работы – изучить состояние гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания.

Материалы и методы исследования

Изучалось функциональное состояние печени у 100 доношенных новорожденных от матерей с неосложненной и осложненной хроническим простым бронхитом беременностью. В первую группу вошли 30 здоровых новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности, во вторую – 38 детей аналогичного возраста, матери которых страдали хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, в третью – 32 ребенка от матерей с хроническим простым бронхитом и угрожающими преждевременными

родами.

Обследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Критерии включения: новорожденные от матерей с хроническим простым бронхитом вне обострения, неосложненным и осложненным угрозой невынашивания во втором триместре гестации; отсутствие в антенатальном анамнезе у новорожденных среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии, ожирения, эндокринной патологии и дислипидемии у их матерей в период беременности; новорожденные от матерей, у которых в период беременности не диагностировались иммуноассоциированная патология и заболевания крови.

Критерии исключения: новорожденные от матерей с клиническими симптомами острой респираторной и обострением персистирующей герпесвирусной инфекции, с заболеваниями, передающимися половым путем, с истмико-цервикальной недостаточностью, а также с генетически- и гормонально-обусловленной угрозой невынашивания; новорожденные с массой тела более 4500 граммов; дети раннего неонатального возраста с аномалиями развития.

Оценка гепатобилиарной системы проводилась посредством определения в сыворотке крови из вены пуповины содержания общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого билирубина (мкмоль/л), общего холестерина (ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л). Биохимические исследования проводились с помощью стандартных наборов реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

При оценке достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовались непарный критерий Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

У доношенных новорожденных второй группы в сыворотке пуповинной крови (табл. 1) отмечалось статистически достоверное падение содержания общего белка по сравнению с первой группой. При этом содержание альбуминов, общего билирубина, непрямого и прямого билирубина достоверно не изменялось. Вышеуказанные биохимические показатели указывают на негативное влияние внутриутробной гипоксии плода на белоксинтезирующую функцию печени и отсутствие существенных изменений пигментного обмена [1, 4].

Во второй группе в сопоставлении с первой не выявлялись достоверные различия в концентрации общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов в сыворотке пуповинной крови (табл. 2).

Таблица 1

Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных в исследуемых группах

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий белок, г/л	64,1±1,02	58,3±1,01 $p_1 < 0,001$	52,1±1,06 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Альбумины, г/л	36,7±1,04	34,4±1,00 $p_1 > 0,05$	32,5±1,00 $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	25,4±1,67	28,5±1,04 $p_1 > 0,05$	32,1±1,58 $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	23,3±1,66	26,5±1,01 $p_1 > 0,05$	30,1±1,54 $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,97±0,11	2,03±0,09 $p_1 > 0,05$	1,94±0,10 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$

Примечание: здесь и далее p_1 – уровень значимости различий по сравнению с 1 группой, p_2 – то же по сравнению со 2 группой.

Таблица 2

Состояние липидсинтезирующей функции печени у новорожденных в исследуемых группах

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий холестерин, ммоль/л	2,02±0,07	1,95±0,06 $p_1 > 0,05$	1,84±0,05 $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,05	1,31±0,07 $p_1 > 0,05$	1,37±0,05 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	0,52±0,03	0,44±0,03 $p_1 > 0,05$	0,26±0,03 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	0,43±0,03	0,47±0,02 $p_1 > 0,05$	0,53±0,03 $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$

У детей третьей группы в отличие от первой регистрировались статистически достоверно более низкие показатели общего белка и альбуминов, а также более высокие значения общего и непрямого билирубина (табл. 1). Одновременно наблюдалось падение содержания общего холестерина и ЛПНП на фоне роста концентрации триглицеридов (табл. 2).

В третьей группе по сравнению со второй регистрировались статистически достоверно более низкие показатели общего белка и ЛПНП при отсутствии достоверных изменений уровня альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина, а также содержания общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов. Возможно, что обнаруженные биохимические изменения связаны с антенатальной гипоксией или родовой стресс-реакцией, под влиянием которой происходит активация липолиза [1].

Выводы

1. У новорожденных, матери которых страдали хроническим простым бронхитом вне обострения во время беременности, по сравнению со здоровыми детьми аналогичного срока гестации от матерей с физиологической беременностью, диагностируется изби-

рательное угнетение в печени синтеза белка, что подтверждается его более низкой концентрацией в пуповинной крови на фоне отсутствия статистически значимых различий содержания общего, непрямого и прямого билирубина, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов.

2. Липидный спектр крови у новорожденных от матерей с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания, в сопоставлении с биохимическими показателями крови у здоровых детей аналогичного возраста с неотягощенным внутриутробным развитием, характеризуется более низким содержанием общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и высокими значениями триглицеридов. Возможно, что в развитии дислипидемии важную роль играют хроническая внутриутробная гипоксия плода и фетальный стресс, негативно воздействующие на липидсинтезирующую функцию гепатоцитов печени.

3. При рождении у доношенных детей, матери которых страдали хроническим простым бронхитом вне обострения, ассоциированным с угрозой невынашивания во втором триместре гестации, в отличие от потом-

ства от матерей с аналогичным заболеванием бронхолегочной системы без данной акушерской патологии, отмечается более низкая концентрация общего белка и липопротеидов низкой плотности. Можно предположить, что развитие угрожающих преждевременных родов у беременных на фоне данной хронической соматической патологии в стадии ремиссии, вызывает изменение активности ферментных систем, участвующих в регуляции синтеза белка и липопротеидов низкой плотности в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т.49, №5. С.18–23.
2. Кирилочев О.К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных // Педиатрия. 2008. Т.87, №3. С.57–61.
3. Пальчик Е.А., Бородин Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности и родов у беременных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Вопросы охраны материнства и детства. 1991. Т.36, №3. С.48–51.
4. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких // Вестник Российской ассоциации

акушеров-гинекологов. 1998. №1. С.46–49.

5. Попова А.С., Крупицкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.28–30.

REFERENCES

1. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. The main causes of jaundice in newborn infants and the principles of differential diagnosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2004; 49(5):18–23 (in Russian).
2. Kirilochev O.K. Criteria for the severity of liver failure in newborns. *Pediatria* 2008; 87(3):57–61 (in Russian).
3. Pal'chik E.A., Borodin E.A., Sidorenko I.A. Pregnancy and childbirth in pregnant women with chronic non-specific lung diseases. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1991; 36(3):48–51 (in Russian).
4. Pal'chik E.A., Sidorenko I.A. Pregnancy in chronic nonspecific lung diseases. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov* 1998; 1:46–49 (in Russian).
5. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostaeva A.B. The state of the function of the liver in the neonate with various syndromes developing in the early postnatal period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8(4):28–30 (in Russian).

Поступила 26.04.2019

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков

кандидат медицинских наук,

старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

УДК 547.295.96:612.118/.22:578.825.12

DOI: 10.12737/article_5d0aca989490e3.37697465

ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВАЯ КИСЛОТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИТРА АНТИТЕЛ IgG К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиев, И.Н.Гориков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Методом газожидкостной хроматографии произведено изучение содержания ω -3 полиненасыщенной эйкозапентаеновой кислоты в плазме периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией в зависимости от специфического титра антител IgG к ЦМВ. В исследование вошли 135 беременных, которые были распределены по группам. Выделена группа сравнения в количестве 45 здоровых беременных с физиологическим течением первого триместра гестации. Величины изучаемых показателей, полученные в данной группе, были использованы в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения. В состав группы исследования вошли 90 беременных с обострением хронической ЦМВ инфекции в первом триместре, разделенные на две подгруппы, в зависимости от титра антител IgG к ЦМВ: подгруппа А (45 женщин с активной формой ЦМВ инфекции, титр антител IgG к ЦМВ 1:1600); подгруппа Б (45 женщин с латентной формой ЦМВ инфекции, титр антител IgG к ЦМВ 1:800). На основе полученных данных установлено, что реактивация ЦМВ инфекции в первом триместре гестации приводит к снижению в плазме периферической крови женщин концентрации ω -3 полиненасыщенной эйкозапентаеновой кислоты на 30% ($p < 0,001$) в подгруппе А и на 18% ($p < 0,01$) в подгруппе Б, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Данная динамика изменений эйкозапентаеновой кислоты в плазме периферической крови беременных с ЦМВ инфекцией зависит от специфического титра антител IgG к ЦМВ и наиболее выражена при активной форме ЦМВ инфекции (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600). Дальнейшее исследование уровня свободных полиненасыщенных жирных кислот ω -3 семейства в период беременности может позволить разработать терапию для своевременной коррекции перинатальной патологии, способную предотвращать гибель клеток и улучшать показатели здоровья в последующие периоды жизни новорожденных.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, периферическая кровь, эйкозапентаеновая кислота.

SUMMARY

EICOSAPENTAENOIC ACID IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PREGNANT WOMEN

IN THE FIRST TRIMESTER WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DEPENDING ON THE SPECIFIC TITRE OF IgG ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS

N.A.Ishutina, I.A.Andrienskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko, I.N.Gorikov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The gas-liquid chromatography method was used to study the content of ω -3 polyunsaturated eicosapentaenoic acid in peripheral blood plasma of first trimester pregnant women with cytomegalovirus infection, depending on the specific titer of IgG antibodies to cytomegalovirus. The study included 135 pregnant women who were divided into groups. A comparison group was in the amount of 45 healthy pregnant women with the physiological course of the first trimester of gestation. The values of the indices studied in this group were used as the starting point of comparison as physiologically normal values. The study group included 90 pregnant women with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection in the first trimester, divided into two subgroups, depending on the titer of IgG antibodies to cytomegalovirus: subgroup A (45 women with active cytomegalovirus infection, IgG antibody titer to cytomegalovirus 1:1600); subgroup B (45 women with latent form of cytomegalovirus infection, antibody IgG titer to cytomegalovirus 1:800). Based on the data obtained, it was found out that reactivation of cytomegalovirus infection in the first trimester of gestation leads to the decrease in the concentration of ω -3 polyunsaturated eicosapentaenoic acid in women with peripheral blood plasma by 30% ($p < 0.001$) in subgroup A and by 18% ($p < 0.01$) in subgroup B, in comparison with the similar index of the control group. This dynamics of changes in eicosapentaenoic acid in plasma of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection depends on the specific titer of IgG antibodies to cytomegalovirus and is most pronounced with the active form of cytomegalovirus infection (IgG antibody titer to cytomegalovirus 1:1600). A further study of the level of free polyunsaturated fatty acids of the ω -3 family during pregnancy can allow the development of therapy for the timely correction of perinatal pathology, preventing cell death and improving health outcomes in subsequent life periods of newborns.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, peripheral blood, eicosapentaenoic acid.

Проблема цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции сохраняет актуальность в настоящее время. Необходимость изучения данной патологии обусловлена ее широким распространением и тем, что ЦМВ способен вызывать различные нарушения у развивающегося плода и новорожденных детей, матери которых во время беременности перенесли ЦМВ инфекцию [3]. При наличии последней возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для беременности. Однако в большинстве случаев отмечается задержка внутриутробного созревания, гипотрофия и гипоксия плода [4, 11]. ЦМВ инфекция влияет на критические аспекты функции трофобласта, что объясняет негативное воздействие данного вируса на течение и исход беременности [12].

За последние два десятилетия накоплены данные, указывающие на важную роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ω -3 семейства в нормальном развитии и поддержании баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме, в том числе, при беременности. Являясь субстратом для производства цитокинов, некоторых гормонов, ω -3 ПНЖК служат сигнальными регуляторными молекулами, участвующими в построении миелиновых оболочек, клеточных мембран, обеспечении их функциональности, регуляции проницаемости, текучести, эластичности, являются активаторами нормального деления клеток, синтеза регуляторных белков, отвечают за когнитивные функции [1]. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) важна как на перинатальном этапе беременности, так и для обеспечения здоровья плода на протяжении всего цикла. Она относится к ω -3 ПНЖК, из которых образуются защитные противовоспалительные эйкозаноиды, а недостаточное содержание ее в крови матери, может быть причиной различного рода осложнениям гестационного периода.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики изменений концентрации ЭПК в сыворотке периферической крови беременных при реактивации хронической ЦМВ инфекции в первом триместре в зависимости от специфического титра антител класса G к ЦМВ.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 135 беременных, которые распределили по группам. Выделена группа сравнения в количестве 45 здоровых беременных с физиологическим течением первого триместра гестации. Величины изучаемых показателей, полученные в данной группе, были использованы в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения. В состав исследуемой группы вошли 90 беременных с обострением хронической ЦМВ инфекции в первом триместре, разделенные на две подгруппы, в зависимости от титра антител IgG к ЦМВ: подгруппа А (45 женщин с активной формой ЦМВ инфекции, титр антител IgG к ЦМВ 1:1600); подгруппа Б (45 женщин с латентной формой ЦМВ инфекции, титр антител IgG к ЦМВ 1:800). По значимым параметрам (возраст, аку-

шерско-гинекологический анамнез, наличие других соматических заболеваний) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не отличались.

Критерием включения в основную группу являлся лабораторно подтвержденный молекулярно-биологическими и серологическими методами исследования рецидив ЦМВ инфекции в первом триместре гестации, наличие в периферической крови женщины на момент исследования титра антител IgG к ЦМВ 1:800 и 1:1600, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции. К критериям исключения относили первичную ЦМВ инфекцию, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии и инфекций, передающихся половым путем. Рецидив ЦМВ инфекции устанавливали на основании результатов комплексного исследования периферической крови: при наличии антител класса М или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG к ЦМВ в парных сыворотках в динамике через 10 суток; при индексе avidности антител IgG к ЦМВ более 75%, а также в случае выявления ДНК ЦМВ методом ПЦР в крови, моче, в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Материалом для исследований служила плазма периферической крови. У женщин исследуемых групп в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии изучали содержание ЭПК. Метилирование осуществляли по методу J.P.Carreau, J.P.Dubacq [10]. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2.5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (США). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших ЖК.

Обследование беременных женщин проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и выполнено с согласия пациенток.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.ж1 Stat-Soft Inc, США. Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась достоверность различий значений по Стьюденту – вычисление средней арифметической (М), средней ошибки (m). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы p принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных данных обращало на себя внимание снижение концентрации ЭПК до $0,96 \pm 0,03\%$ ($p < 0,001$) в подгруппе А и до $1,18 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) в подгруппе Б, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($1,32 \pm 0,02\%$). Представленные результаты свидетельствуют о значимых различиях в содержании ЭПК у беременных контрольной группы и групп сравнения. Наиболее выражена динамика изменений концентрации ЭПК у женщин с титром антител IgG к ЦМВ 1:1600.

Снижение концентрации ЭПК у беременных с ЦМВ инфекцией можно объяснить активацией процессов перекисного окисления липидов, которые в данных условиях находятся на достаточно высоком уровне [2] и образующиеся в ходе свободно-радикальных реакций активные формы кислорода разрушают ненасыщенные ЖК с наибольшим числом двойных связей.

Являясь предшественником эйкозаноидов, в том числе простагландинов и лейкотриенов, ЭПК влияет на сопротивляемость организма инфекциям [6]. Из ЭПК образуются продукты, которые оказывают ингибиторное действие на провоспалительные вещества арахидонового каскада [5]. Эйкозаноиды, синтезируемые из ЭПК, обладают антитромботическим действием, способностью регулировать сосудистый тонус. Являясь структурным компонентом биологических мембран клеток ПНЖК ω -3 семейства (ЭПК и докозагексаеновая кислота) оказывают непосредственное влияние на текучесть липидного бислоя, проницаемость мембран, мембраносвязанную ферментативную активность, функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов, электрофизиологические свойства мембран [7].

Свободная ЭПК модифицирует – ингибирует функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей, усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте [8]. При дефиците в клетках ω -3 ПНЖК меняется синтез и биологическая активность эйкозаноидов, которые изменяют секрецию одновалентных катионов в канальцах почек, активируют агрегацию тромбоцитов и воспаление [9].

Следовательно, достаточное поступление ЭПК во время беременности и в ранний неонатальный период принципиально важно для последующего функционирования организма ребенка. Недостаток ЭПК может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного ребенка.

Таким образом, реактивация ЦМВ инфекции в первом триместре гестации приводит к снижению в плазме периферической крови женщин концентрации ЭПК, из которой синтезируются простаноиды, способствующие уменьшению противовоспалительных эйкозаноидов. Данная динамика изменений ЭПК в плазме периферической крови беременных с ЦМВ инфекцией

зависит от специфического титра антител IgG к ЦМВ и наиболее выражена при активной форме ЦМВ инфекции (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600). Дальнейшее исследование уровня свободных ПНЖК ω -3 семейства в период беременности может позволить разработать терапию для своевременной коррекции перинатальной патологии, способную предотвращать гибель клеток и улучшать показатели здоровья в последующие периоды жизни новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давидян О.В., Ворслов Л.О. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты как источники долголетия // Вопросы диетологии. 2017. Т.7, №1. С.36–41.
2. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.66–69.
3. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия) // Эффективная фармакология. 2016. №22. С.28–32.
4. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2015. Т.70, №1. С.106–112. doi: 10.15690/vramn.v70i1
5. Назаров П.Е., Мягкова Г.И., Гроза Н.В. Полиненасыщенные жирные кислоты как универсальные эндогенные биорегуляторы // Вестник МИТХТ. 2009. Т.4, №5. С.3–19.
6. Софронов В.В., Агафонова Е.А., Шарипова О.В., Шегурова Д.И., Бабинцева А.А., Абрамзон Н.А. Характеристика длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот у новорожденных группы риска и их матерей // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т.6, приложение 2. С.27–31.
7. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицитов фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2013. №36. С.12–22.
8. Титов В.Н. Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертензии (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. №2. С.3–9.
9. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопросы детской диетологии. 2004. Т.2, №6. С.25–30.
10. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // J. Chromatography. 1978. Vol.151, №3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
11. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate // F1000Res. 2017. Vol.6. P.138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1

12. Fisher S., Genbacev O., Maidji E., Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis // *J. Virol.* 2000. Vol. 74. №15. P. 6808–6820.

REFERENCES

1. Davidyan O.V., Vorslov L.O. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a source of longevity. *Vopr. dietol. (Nutrition)* 2017; 7(1): 36–41 (in Russian). doi: 10.20953/2224-5448-2017-1-36-41
2. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Lipid peroxidation in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2014; 54:66–69 (in Russian).
3. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Cytomegalovirus infection and pregnancy (pregravid preparation and therapy). *Effektivnaya farmakologiya* 2016; 22: 28–32 (in Russian).
4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2015; 70(1):106–112 (in Russian). doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
5. Nazarov P.E., Miagkova G.I., Groza N.V. Polyunsaturated fatty acids as universal endogenous bioregulators. *Review MITHT* 2009; 4(5):3–19 (in Russian).
6. Sofronov V.V., Agafonova E.A., Sharipova O.V.,

Schegurova D.I., Babintseva A.A., Abramzon N.A. Feature long-chain polyunsaturated fatty acids newborn at risk and their mothers. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2013; 6(Suppl.2):27–31 (in Russian).

7. Tapil'skaya N.I., Gaydukov S.N. Evaluation of the significance of folate and polyunsaturated fatty acids deficiency during pregnancy and lactation, in consideration of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakologiya* 2013; 36:12–22 (in Russian).

8. Titov V.N. Disturbance of transport to cells of saturated fatty acids in the pathogenesis of essential hypertension (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 1999; 2:3–9 (in Russian).

9. Shilina N.M., Kon' I.Ya. Modern ideas about the physiological and metabolic functions of polyunsaturated fatty acids. *Voprosy detskoy dietologii* 2004; 2(6):25–30 (Russian).

10. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatography* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

11. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Res.* 2017; 6:138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1

12. Fisher S., Genbacev O., Maidji E., Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J. Virol.* 2000; 74(15): 6808–6820.

Поступила 08.05.19

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

УДК 577.12(665.931.7:006.354):62-405.8]616.24

DOI: 10.12737/article_5d0acbcea40c00.87521521

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СВОЙСТВ ПОРИСТОГО СКАФФОЛДА ЖЕЛАТИНА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ЛЕГКИХ

А.А.Яценко^{1,2}, В.А.Кушнарев^{2,3}, Д.В.Леонов¹, Е.М.Устинов¹, С.С.Целуйко¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Общество с ограниченной ответственностью «Ай Кью Биофабрик», 121205, г. Москва, Сколково, Большой бульвар, 42, корп.1

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

РЕЗЮМЕ

Использование искусственно созданных 3D скаффолдов на основе коллагена или желатина, повторяющих условия микроокружения живого организма, становится все более распространенным. Этому способствует углубление понимания межклеточных взаимодействий *in vivo*, что позволяет искусственно сформировать подходящую для клеток гистоархитектонику и микроокружение скаффолда. Желатин, как производное коллагена является одним из перспективных недорогих материалов для создания таких матриц. Цель исследования – изучить морфологические, биodeградируемые свойства, а также скорость деградации скаффолдов *in vivo* и *in vitro* желатин-глутарового полимера, модифицированного дигидрохверцетином и арабиногалактаном. Изучение морфологических свойств скаффолда проводили с помощью гистологического исследования с окраской гематоксилин-эозин и сканирующей электронной микроскопией. Изучение скорости деградации скаффолда проводили при температуре 37°C и воздействии ферментов (трипсин, коллагеназа). Деградацию *in vivo* изучали морфологически после подкожной имплантации исследуемого скаффолда лабораторным крысам. При морфологическом исследовании установлено, что скаффолд имеет высокую пористость – до 35-45%. Скаффолд обладает высокой термостабильностью и не деградирует при 37°C. При воздействии растворами трипсина и коллагеназы I типа, деградация наблюдается в течение 540±15 и 200±10 минут, соответственно. При морфологическом исследовании деградации *in vivo*, скаффолд полностью исчезает в течение 3 недель, заменяясь грануляционной тканью. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования желатин-глутарового скаффолда, модифицированного дигидрохверцетином и арабиногалактаном, для исследований в области тканевой инженерии легких.

Ключевые слова: скаффолд, тканевая инженерия легких, пористость, желатин, дигидрохверцетин.

SUMMARY

THE STUDY OF MORPHOLOGICAL AND

BIODEGRADABLE PROPERTIES OF POROUS SCAFFOLD OF GELATIN FOR USE IN TISSUE ENGINEERING OF LUNG

A.A.Yatsenko^{1,2}, V.A.Kushnarev^{2,3}, D.V.Leonov¹, E.M.Ustinov¹, S.S.Tseluyko¹

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Scientific Research Center "IQ Biofabric", 42/1 Bolshoi Boulevard, Skolkovo Innovation center, Moscow, 121205, Russian Federation

³N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya Str., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russian Federation

The use of collagen or gelatin-based scaffolds mimicking the *in vivo* conditions of the microenvironment is beginning to be used more widely. This is facilitated by the deepening of the understanding of cell-cell interactions *in vivo*, which allows to artificially form a histoarchitecture suitable for cells and the microenvironment of the scaffold. Gelatin is a collagen derivative. This is one of the most promising and inexpensive materials for creating scaffolds. The purpose of the study was to investigate the morphological, biodegradable and antibacterial properties, as well as the rate of scaffold degradation *in vivo* and *in vitro* of glutaraldehyde-crosslinked gelatin polymer modified by dihydroquercetin and arabinogalactan. The study of the morphological properties of the scaffold was performed using histological examination with hematoxylin-eosin staining and scanning electron microscopy. The study of the rate of degradation of the scaffold was performed at 37°C and the action of enzymes (trypsin, collagenase). *In vivo* degradation was studied morphologically after subcutaneous implantation of the studied scaffold to laboratory rats. When morphological study, the scaffold has a high porosity – up to 35-45%. Scaffold shows high thermal stability and does not degrade at 37°C. When exposed to trypsin and type I collagenase solutions, degradation is observed for 540±15 and 200±10 minutes, respectively. When the morphological study of *in vivo* degradation, scaffold completely degrades within 3 weeks, being replaced by the granulation tissue. The results obtained indicate the possibility

of using glutaraldehyde-crosslinked gelatin scaffold modified by dihydroquercetin and arabinogalactan for research in tissue engineering of the lungs.

Key words: scaffolds, lung tissue engineering, porosity, gelatin, dihydroquercetin.

Коллаген присутствует во всех типах соединительной ткани в легких, представляя одну из самых изученных молекул внеклеточного матрикса. Он является одним из основных компонентов легких и костной ткани, и занимает до 25% сухого веса млекопитающих. Существует 29 типов коллагена, имеющих схожую двухцепочечную структуру. Коллаген типов I, II, III, V и XI формирует структуру волокон, состоящую из α -цепей. Коллаген и его производные активно используются в биомедицине. Существуют различные варианты применения – от инъекционных форм до матриц, используемых в тканевой инженерии [9]. В настоящее время для создания тканеинженерных конструкций активно применяется коллаген I [6].

Желатин – гидролизат коллагена, сохраняющий ряд его биологических и физико-химических свойств. Это делает желатин перспективным материалом для биоинженерии. В зависимости от метода гидролиза коллагена, выделяют желатин А (гидролиз кислотой) и желатин В (гидролиз щелочью) [8]. В аминокислотном составе желатина отсутствует тирозин и триптофан, а уровень содержания фенилаланина минимальный. Это обуславливает низкий риск появления ароматических радикалов, сопряженных с иммуногенностью [13]. В связи с этим желатин обладает низкой иммуногенностью по сравнению с коллагеном. Биомеханические свойства желатина меняются при его взаимодействии с веществами, модифицирующими его структуру. Биосовместимость желатина и возможная деградация коллагеназами в ткани с моделированием *in vivo* позволяют использовать его для биомедицинских исследований [14].

Скаффолд – основа тканеинженерной конструкции легких и других органов, создаваемая на основе желатина, и необходимая для прикрепления, жизнедеятельности и пролиферации клеточных элементов. Его создание требует решения ряда задач на тканевом уровне: сформировать подходящее для клеток микроокружение из межклеточного вещества, обеспечить контакты «клетка–внеклеточный матрикс» и определить градиент растворимых и нерастворимых факторов (VEGF, PDGF, FGF и др.). Для решения указанных задач скаффолд на основе желатина должен сохранять свою архитектуру при температуре до 37°C, повышенной влажности и быть устойчивым в отношении протеолитических ферментов. Подобные требования обусловлены процессами, происходящими в тканях при повреждении и регенерации. Для улучшения доставки питательных веществ и кислорода, а также возможности создания межклеточных контактов, скаффолд должен иметь пористую структуру [12, 17]. Создание пористой структуры скаффолда возможно несколькими путями: различные варианты 3D-биопечати, стереолитография и т.д. [11]. В настоящее

время выделяют ряд методов повышения стабильности желатина для тканевой инженерии: химическое сшивание с помощью альдегидов кислот, использование ферментов и изменение температуры желатинизации [16].

Для получения порожденных скаффолдов в тканевой инженерии широко используется метод выщелачивания. Предложено несколько способов формирования необходимого размера пор на разных типах материала и этапах применения в моделировании тканей [15]. Кроме того, для применения скаффолда в клинической практике может быть перспективным использование ряда флавоноидов, придающих скаффолду противовоспалительные, антибактериальные и противовирусные свойства. В качестве одного из таких веществ мы рассматриваем производное полифенола кверцетина – дигидрокверцетин, природный антиоксидант, обладающий всеми вышеперечисленными эффектами [18]. Ряд исследований показал, что кверцетин и его производные обладают способностью вызывать химическую сшивку коллагена, повышая механическую стабильность скаффолда с использованием желатина [7]. Дигидрокверцетин вызывает снижение оксидативного стресса, повышает миграцию фибробластов в зону повреждения и способствует синтезу коллагена [4]. Полисахарид арабиногалактан также обладает сильными антиоксидантными свойствами и проявляет иммуномодулирующую активность [3]. Конъюгация дигидрокверцетина с арабиногалактаном способствует растворимости дигидрокверцетина в водных растворах [1].

Цель исследования – изучить морфологические, биodeградируемые свойства, а также скорость деградации скаффолдов *in vivo* и *in vitro* желатин-глутарового полимера, модифицированного дигидрокверцетином и арабиногалактаном.

Материалы и методы исследования

Скаффолды были изготовлены из пищевого желатина (ЗАО «Компания Проксима», Россия). Для создания пористой структуры использовали хлорид натрия (ООО «АО РЕАХИМ», Россия). В качестве антиоксиданта использовался препарат Лавитол-В (АО «Аметис», Россия), который является смесью дигидрокверцетина и арабиногалактана, с растворимостью в воде 8 г/л.

Нами было приготовлено стандартизированные по площади образцы скаффолдов: 26 пористых желатиновых скаффолдов методом выщелачивания хлорида натрия, 26 образцов пористых желатиновых скаффолдов с модификацией Лавитол-В, а также 10 образцов желатиновых скаффолдов без химической сшивки. Размеры скаффолдов – 5×5×2 мм. Скаффолды получали путем нанесения разогретого до 56°C 20% раствора желатина на поверхность слоя хлорида натрия с размером кристаллов от 4 до 50 мкм в чашке Петри, в весовом соотношении 1:9. Для получения скаффолдов с Лавитол-В при приготовлении 20% раствора желатина добавляли Лавитол-В в концентрации 0,5% от общей массы рас-

твора. Чашка Петри помещалась в термостат при 37°C на 24 часа. После чего производилась химическая сшивка образца 2,5% раствором глутарового альдегида (Sigma Aldrich, Германия), приготовленного на фосфатно-солевом буфере при pH 7,4, путём добавления его в чашку Петри [10]. Выщелачивание хлорида натрия проводилось с помощью последовательной инкубации образцов в деионизированной воде на протяжении 48 часов со сменой растворов каждые 24 часа.

Структура полученных скаффолдов оценивалась с помощью светового микроскопа (Olympus BX46, Япония) и сканирующего электронного микроскопа (Hitachi-S3400N, Япония). Скаффолды фиксировались в 10% забуференном формалине, заливались в парафин с последующим этапом микротомии и окраски гематоксилином и эозином по стандартной схеме для светоптической микроскопии. Пробоподготовка для сканирующей электронной микроскопии осуществлялась последовательной дегидратацией и напылением золота на образцы скаффолдов по стандартному протоколу [5]. Исследование проходило при высоком вакууме, в стандартном режиме работы сканирующего электронного микроскопа. Проводилась оценка структуры, количества и размеров пор, наличия перепонок в скаффолде.

Оценка термостабильности осуществлялась путём погружения исследуемых скаффолдов в физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия) с температурой 23°C и 37°C. Изменения оценивались визуально с фиксацией точки начала растворения скаффолда и точки его полной диссоциации в растворе.

Для исследования ферментативной стабильности мы использовали 0,25% трипсин (Sigma Aldrich, Германия) и коллагеназу I типа (≥ 125 CDU/mg) (Sigma Aldrich, Германия). Исследование ферментативной устойчивости осуществлялось путём инкубации пористых скаффолдов, массой 0,5 г при 37°C и 23°C в 0,25% раствора трипсина (0,1 мг/мл) и растворе коллагеназы I типа (2 мг/мл). Изменения оценивались визуально и по динамической массе скаффолдов. Фиксировалось время после начала растворения скаффолда и его полной диссоциации в растворе.

Были взяты 6 белых аутбредных крыс самцов, массой около 200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Амурской ГМА. Исследование выполнялось с соблюдением этических требований, предъявляемых к работе с экспериментальными животными (Приказ №755 МЗ ССР от 12.08.1977 г.). Наркоз осуществлялся с использованием диэтилового эфира (Sigma Aldrich, Германия). Для имплантации пористые скаффолды с Лавитол-В подвергались паровой стерилизации (121°C, давление 2 атмосферы, 30 минут). Имплантация осуществлялась подкожно в латеральную часть спины с правой стороны. На коже делали разрез до подкожной жировой клетчатки до 10 мм в длину и формировали подкожные карманы с помощью хирургических ножниц. После погружения скаффолдов в подкожный карман, рану послойно ушивали с помощью хирургической иглы и ниток (кетгут).

Выведение животных проводилось на 7, 14 и 21 сутки эксперимента путём глубокого усыпления диэтиловым эфиром. Полученные участки кожи фиксировали в 10% забуференном формалине в течение суток и подвергали стандартному морфологическому исследованию с использованием программы для морфометрического анализа «QPath» (США) [2].

Статистическую обработку материалов производили с помощью программного обеспечения Excel (Microsoft Office 2016) в среде операционной системы Windows 10. Статистически значимое различие в группах между количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные с помощью метода выщелачивания образцы скаффолдов при гистологическом исследовании имеют высокую пористость, с размером пор от 1 до 100 мкм (рис. 1). Поры занимают от 35 до 45% площади скаффолда. При исследовании образцов с помощью сканирующей электронной микроскопии, нативный желатин имеет монолитную структуру без пор (рис. 2). Скаффолд, полученный методом выщелачивания, характеризуется большим количеством пор различного размера и соединяющих их каналов (рис. 3). Мы не нашли значительных отличий в морфологической структуре пористых скаффолдов с Лавитол-В в сравнении с пористыми скаффолдами без Лавитол-В, что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния добавки.

При изучении устойчивости к протеолитическим ферментам были получены следующие результаты (табл.). Желатин без модификаций демонстрировал наименьшую устойчивость к воздействию трипсина и коллагеназы. В то же время, при температуре 37°C 20% пористый скаффолд из желатина показывал лучшие результаты по устойчивости к воздействию ферментов. Анализ времени до полного распада образцов выявил достоверные различия в ферментативной устойчивости между разными вариантами модификаций скаффолдов и скаффолдами из нативного желатина ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что образцы, приготовленные методом выщелачивания, имели достоверно значимые отличия по времени ферментативной деградации в сравнении со скаффолдами из нативного желатина. При этом в ходе эксперимента в течение 24 часов при 37°C не было выявлено никаких изменений структуры во всех образцах скаффолдов, полученных методом выщелачивания. Данные свидетельствуют о том, что использование хлорида натрия и Лавитол-В не оказывало достоверного влияния на термостабильность желатина, при фиксации последнего глутаровым альдегидом.

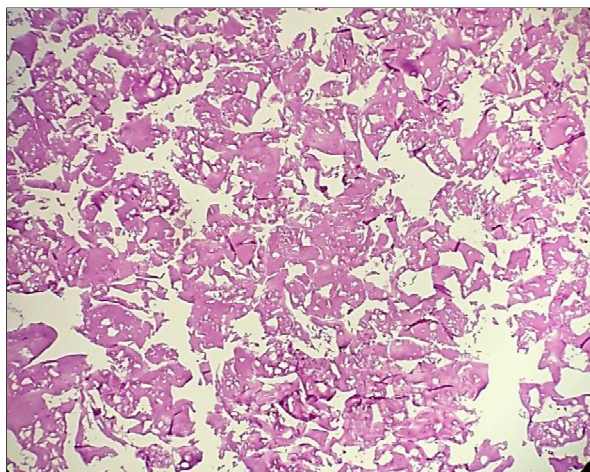


Рис.1

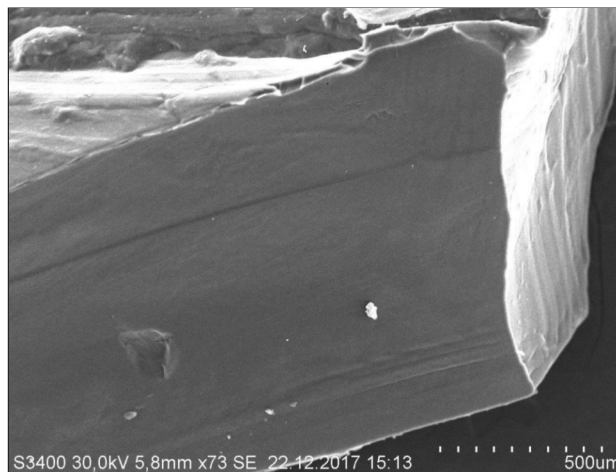


Рис.2

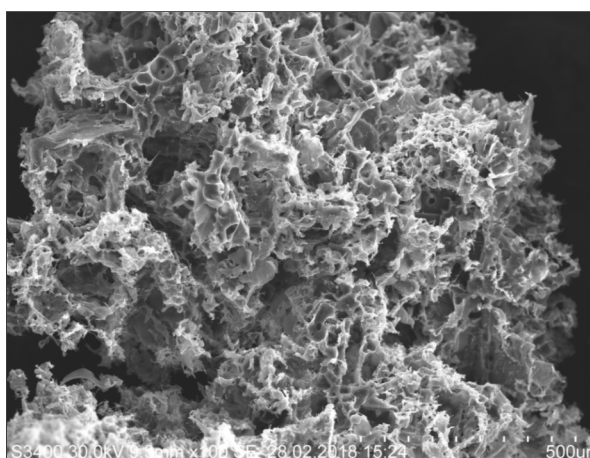


Рис.3

Рис. 1. Пористый скаффолд на основе 20% раствора желатина, приготовленного методом выщелачивания. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 40.

Рис. 2. Нативный скаффолд на основе 20% раствора желатина. Сканирующая электронная микроскопия. Напряжение: 30 кВ. Увеличение: 73.

Рис. 3. Пористый скаффолд на основе 20% раствора желатина, полученный методом выщелачивания. Сканирующая электронная микроскопия. Напряжение: 30 кВ. Увеличение: 100.

Таблица

Ферментативная деградация скаффолдов

Название образца	Время полного распада образцов скаффолдов при 37°C (представлено среднее арифметическое при n=3)	
	Вид ферментативной деградации	
	Трипсин (0,25 мг/мл)	Коллагеназа I типа (2 мг/мл)
Желатин 20%	4±0,5 минут	30±5 минут
Желатин 20% + NaCl	600±15 минут*	240±10 минут*
Желатин 20% + 0,5% Лавитол-В + NaCl	540±15 минут*	200±10 минут*

Примечание: * – достоверность различий по времени ферментативной деградации между разными вариантами модификаций скаффолдов и скаффолдами из нативного желатина ($p < 0,05$).

Исследование биodeградации скаффолдов на крысах показало следующие результаты. В месте имплантации пористого скаффолда с Лавитол-В на 7 сутки развивалась воспалительная реакция с появлением гигантских многоядерных клеток инородных тел, с фокусами лимфогистиоцитарной инфильтрации (рис. 4). Кроме того, на 14 сутки в структуре скаффолда появлялись элементы соединительной ткани с тонкими нежными волокнами коллагена, возрастало количество капилляров, объем скаффолда уменьшался. На 21

сутки эксперимента в месте имплантации исчезали практически все структуры скаффолда, уменьшалась лимфогистиоцитарная инфильтрация, грубоволокнистая соединительная ткань отсутствовала (рис. 5). В тканях развивалась только неспецифическая реакция на трансплантат и отмечались изменения, характерные для физиологической регенерации. Выявленные результаты свидетельствовали об отсутствии адаптивного иммунного ответа на имплантированный скаффолд.

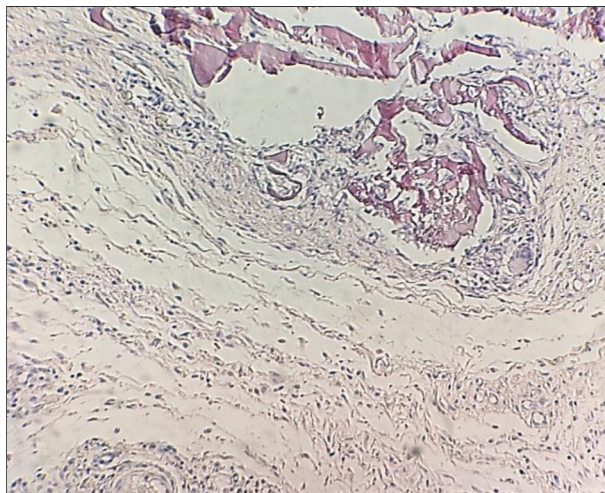


Рис. 4. Микрофотография имплантированного пористого скаффолда желатина под кожу крысе. 7 сутки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 40.

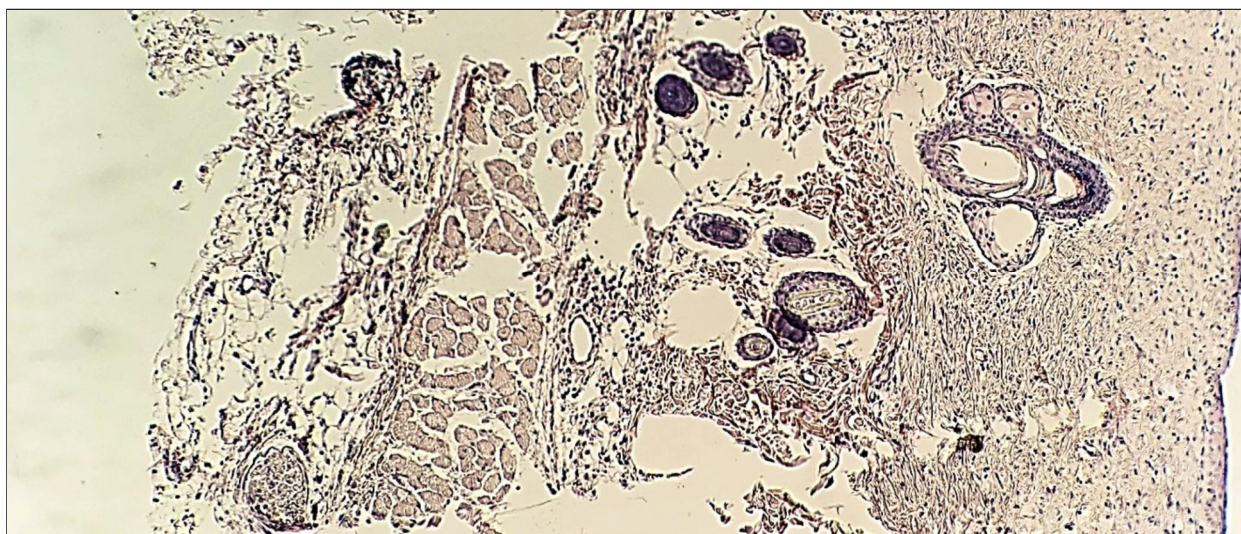


Рис. 5. Микрофотография имплантированного пористого скаффолда желатина под кожу крысе. 21 сутки. В зоне имплантации единичные фрагменты скаффолда, слабо выраженные фокусы гистиоцитарной инфильтрации на фоне выраженной васкуляризации в этой зоне. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 40.

Полученные данные имеют значение для тканевой инженерии и 3D-клеточного культивирования. Высокая пористость и структура скаффолда с возможностью регулирования размера пор, его постепенная биодеградация *in vitro* позволяют использовать скаффолд в научных исследованиях, связанных с изучением легких при различных патологических состояниях. Имеющиеся поры и каналы, соединяющие их, создают условия для межклеточного взаимодействия с учетом градиента растворимых и нерастворимых факторов (адгезионные участки желатина, цитокины, факторы роста и пр.). Скаффолд обладает низкой иммуногенностью и после имплантации *in vitro* полностью замещается соединительной тканью, без формирования хронического грануляционного воспаления. Проведённые исследования термостабильности порогенных скаффолдов показали, что образцы не деполимерируются при 37°C, что позволяет использовать их для тканевой инженерии легких *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Супрамолекулярный комплекс, обладающий противовоспалительной и ангиопротекторной активностью и способ его получения: пат. 2533231 RU /

авторы и заявители В.С.Остронков, С.А.Лашин; патентообладатели Остронков В.С., Лашин С.А.; заявл. 14.05.2013; опубл. 20.11.2014.

2. Bankhead P., Loughrey M., Fernández J., Dombrowski Y., McArd D., Dunne P., McQuaid S., Gray R.T., Murray L.J., Coleman H.G., James J.A., Salto-Tellez M., Hamilton P.W. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, №1. P.816878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5

3. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2016. Vol.13, P.28. doi: 10.1186/s12986-016-0086-x

4. Doersch K., Newell-Rogers M. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in α V and β 1 integrin expression // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017. Vol.242, №14. P.1424–1431. doi: 10.1177/1535370217712961

5. Fischer E., Hansen B., Nair V., Hoyt F., Dorward D. Scanning Electron Microscopy // *Curr. Protoc. Microb.* 2012. Vol.25, Iss.1. P.2B.2.1–2B.2.47. doi: 10.1002/9780471729259.mc02b02s25

6. Gelse K., Pöschl E., Aigner T. Collagens – structure,

function, and biosynthesis // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003. Vol.55, №12. P.1531–1546. doi: 10.1016/j.addr.2003.08.002

7. Kim Y., Tarahovsky Y., Gaidin S., Yagolnik E., Muzafarov E. Flavonoids determine the rate of fibrillogenesis and structure of collagen type I fibrils in vitro // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol.104, Pt.A. P.631–637. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.070

8. Lee B., Lum N., Seow L., Lim P., Tan L. Synthesis and characterization of types A and B gelatin methacryloyl for bioink applications // *Materials (Basel)*. 2016. Vol.9, №10. P.E797. doi: 10.3390/ma9100797

9. Lee C., Singla A., Lee Y. Biomedical applications of collagen // *Int. J. Pharm.* 2001. Vol.221, №1-2. P.1–22. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00691-3

10. Maji K., Dasgupta S., Pramanik K., Bissoyi A. Preparation and evaluation of gelatin-chitosan-nanobioglass 3d porous scaffold for bone tissue engineering // *Int. J. Biomater.* 2016. Vol.2016. P.9825659. doi: 10.1155/2016/9825659

11. Murphy C., O'Brien F. Understanding the effect of mean pore size on cell activity in collagen-glycosaminoglycan scaffolds // *Cell Adh. Migr.* 2010. Vol.4, №3. P.377–381. doi: 10.4161/cam.4.3.11747

12. Murphy C., Haugh M., O'Brien F. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering // *Biomaterials*. 2010. Vol.31, №3. P.461–466. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063

13. Rose J., Pacelli S., Haj A., Dua H., Hopkinson A., White L., Rose F. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering // *Materials (Basel)*. 2014. Vol.7, №4. P.3106–3135. doi: 10.3390/ma7043106

14. Tondera C., Hauser S., Krüger-Genge A., Jung F., Neffe A., Lendlein A., Klopffleisch R., Steinbach J., Neuber C., Pietzsch J. Gelatin-based hydrogel degradation and tissue interaction in vivo: insights from multimodal preclinical imaging in immunocompetent nude mice // *Theranostics*. 2016. Vol.6, №12. P.2114–2128. doi: 10.7150/thno.16614

15. Tran R., Naseri E., Kolasnikov A., Bai X., Yang J. A new generation of sodium chloride porogen for tissue engineering // *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2011. Vol.58, №5. P.335–344. doi: 10.1002/bab.44

16. Van Vlierberghe S. Crosslinking strategies for porous gelatin scaffolds // *J. Mater. Sci.* 2016. Vol.51, Iss.9. P.4349–4357. doi: 10.1007/s10853-016-9747-4

17. Yang S., Leong K., Du Z., Chua C. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors // *Tissue Eng.* 2001. Vol.7, №6. P.679–689. doi: 10.1089/107632701753337645

18. Zhang Y., Yu J., Dong X., Ji H. Research on characteristics, antioxidant and antitumor activities of dihydroquercetin and its complexes // *Molecules*. 2017. Vol.23, №1. P.E20. doi: 10.3390/molecules23010020

REFERENCES

1. Ostronkov V.S., Lashin S.A. Patent 2533231 RU. Supramolecular complex with anti-inflammatory and angio-

protective activity and method for producing it; published 11.20.2014 (in Russian).

2. Bankhead, P., Loughrey, M., Fernández, J., Dombrowski, Y., McArt, D., Dunne P., McQuaid S., Gray R.T., Murray L.J., Coleman H.G., James J.A., Salto-Tellez M., Hamilton P.W. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):816878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5

3. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2016; 13:28. doi: 10.1186/s12986-016-0086-x

4. Doersch K., Newell-Rogers M. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in α V and β 1 integrin expression. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2017; 242(14):1424–1431. doi: 10.1177/1535370217712961

5. Fischer E., Hansen B., Nair V., Hoyt F., Dorward D. Scanning electron microscopy. *Curr. Protoc. Microb.* 2012; 25(1):2B.2.1–2B.2.47. doi: 10.1002/9780471729259.mc02b02s25

6. Gelse K., Pöschl E., Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003; 55(12):1531–1546. doi: 10.1016/j.addr.2003.08.002

7. Kim Y., Tarahovsky Y., Gaidin S., Yagolnik E., Muzafarov E. (2017). Flavonoids determine the rate of fibrillogenesis and structure of collagen type I fibrils in vitro. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017; 104(PtA):631–637. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.070

8. Lee B., Lum N., Seow L., Lim P., Tan L. Synthesis and characterization of types A and B gelatin methacryloyl for bioink applications. *Materials (Basel)* 2016; 9(10):E797. doi: 10.3390/ma9100797

9. Lee C., Singla A., Lee Y. Biomedical applications of collagen. *Int. J. Pharm.* 2001; 221(1-2):1–22. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00691-3

10. Maji K., Dasgupta S., Pramanik K., Bissoyi, A. Preparation and evaluation of gelatin-chitosan-nanobioglass 3d porous scaffold for bone tissue engineering. *Int. J. Biomater.* 2016; 2016:9825659. doi: 10.1155/2016/9825659

11. Murphy C., O'Brien F. Understanding the effect of mean pore size on cell activity in collagen-glycosaminoglycan scaffolds. *Cell Adh. Migr.* 2010; 4(3):377–381. doi: 10.4161/cam.4.3.11747

12. Murphy C., Haugh M., O'Brien F. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2010; 31(3):461–466. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063

13. Rose J., Pacelli S., Haj A., Dua H., Hopkinson A., White L., Rose F. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering. *Materials (Basel)* 2014; 7(4):3106–3135. doi: 10.3390/ma7043106

14. Tondera C., Hauser S., Krüger-Genge A., Jung F., Neffe A., Lendlein A., Klopffleisch R., Steinbach J., Neuber C., Pietzsch J. Gelatin-based hydrogel degradation and tissue interaction in vivo: insights from multimodal preclinical imaging in immunocompetent nude mice. *Theranostics* 2016; 6(12):2114–2128. doi: 10.7150/thno.16614

15. Tran R., Naseri E., Kolasnikov A., Bai X., Yang J. A new generation of sodium chloride porogen for tissue engineering. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2011; 58(5):335–344. doi: 10.1002/bab.44

16. Van Vlierberghe S. Crosslinking strategies for porous gelatin scaffolds. *J. Mater. Sci.* 2016; 51(9):4349–4357. doi: 10.1007/s10853-016-9747-4

17. Yang S., Leong K., Du Z., Chua C. The design of

scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng.* 2001; 7(6):679–689. doi: 10.1089/107632701753337645

18. Zhang Y., Yu J., Dong X., Ji H. Research on characteristics, antioxidant and antitumor activities of dihydroquercetin and its complexes. *Molecules* 2017; 23(1):E20. doi: 10.3390/molecules23010020

Поступила 19.03.2019

Контактная информация

Антон Андреевич Яценко,

аспирант,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: mdyatsenko@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Anton A. Yatsenko,

MD, Postgraduate student,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: mdyatsenko@gmail.com

УДК 618.2-083/-084(618.15-008.8+618.3-06)

DOI: 10.12737/article_5d0acce2906be0.29233945

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ДИСБИОЗОМ
ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

М.А.Власова, С.В.Супрун, Н.И.Кудерова, О.А.Лебедько, Н.Г.Сидорчук

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания – Научно исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д.49, корп. 1

РЕЗЮМЕ

Research Institute of Maternity and Childhood
Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation

Исследование было направлено на выявление влияния условий жизни, прежде всего, социальных условий (образования, трудовой деятельности, жилищных условий, экономического статуса и других отношений) на беременных Приамурья с дисбиозом генитального тракта в сочетании с урогенитальными микоплазмами. Обследовано 75 беременных, из них у 32 (основная группа) диагностирован дисбиоз (*Lactobacillus* spp. $<10^6$ ГЭ/мл) с выявленными урогенитальными микоплазмами (*Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*) в клинически значимой концентрации ($\geq 10^4$ ГЭ/мл). Контрольную группу составили 43 беременных с нормоценозом (*Lactobacillus* spp. $\geq 10^6$ ГЭ/мл). При анализе медико-социальных факторов выявлено, что женщины с дисбиозом генитального тракта в большинстве случаев проживают на территории Приамурья с рождения, среди них чаще встречались пациентки, вступавшие во второй или третий брак, оценивающие свои жилищно-бытовые условия и материальное обеспечение как неудовлетворительные, а отношения с мужем как удовлетворительные (против хороших в группе контроля), курившие во время беременности и чаще имеющие физические нагрузки на работе как до, так и во время беременности. Почти половина женщин основной группы относились к неработающим. Женщины с дисбиозом генитального тракта достоверно чаще подвергались внутриматочному вмешательству с целью прерывания нежелательной беременности, а родоразрешению путем проведения операции кесарева сечения – в 4,1 раза чаще, чем в группе контроля. Была проведена оценка интенсивности влияния медико-социальных факторов риска инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами.

Ключевые слова: беременные, дисбиоз, медико-социальные факторы риска.

SUMMARY

MEDICO-SOCIAL CHARACTERISTIC OF
PREGNANT WOMEN WITH DYSBIOSIS IN
GENITAL TRACT

M.A.Vlasova, S.V.Suprun, N.I.Kuderoval, O.A.Lebedko, N.G.Sidorchuk

Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration –

The study was aimed to identify the impact of living conditions, primarily social conditions (education, employment, housing conditions, economic status and other relations) on pregnant women of the Amur region with genital tract dysbiosis in combination with urogenital mycoplasmas. 75 pregnant women were examined, 32 of them (the main group) were diagnosed with dysbiosis (*Lactobacillus* spp. $<10^6$ GE/ml) with detected urogenital mycoplasmas (*Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis*) at clinically significant concentrations ($\geq 10^4$ GE/ml). The control group consisted of 43 pregnant women with normocenosis (*Lactobacillus* spp. $\geq 10^6$ GE/ml). The analysis of medical and social factors revealed that women with genital tract dysbiosis in most cases live on the territory of the Amur region since birth, among them there were patients who had a second or third marriage who assessed their living conditions and material security as unsatisfactory, and the relationship with the husband as satisfactory (against the good ones in the control group); these women also smoked during pregnancy and often had physical activity at work both before and during pregnancy. Almost half of the women in the main group were unemployed. Women with genital dysbiosis were significantly more likely to undergo intrauterine intervention to terminate an unwanted pregnancy, and delivery by cesarean section was 4.1 times more likely than in the control group. The intensity of the influence of medical and social risk factors for infection of the genital tract with urogenital mycoplasmas was assessed.

Key words: pregnant women, dysbiosis, medico-social risk factors.

На современном этапе развития акушерства и перинатологии основными задачами являются создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение здоровья и обеспечение рождения здорового ребенка [3, 5, 6, 9, 10]. Выполнение этих задач зависит от целого комплекса медико-социальных характеристик, включающих гармонию и сбалансированность физического, полового и сексуального развития, соматического и психического здоровья.

Нарушения в репродуктивной сфере отражаются на состоянии будущего потомства. Проблема здоровья женского населения многогранна и в современных условиях очень актуальна, во многом зависит от обра-

зованности и культуры в области планирования семьи [7]. Неблагоприятная ситуация в сфере репродуктивной функции населения требует разработки и реализации комплексных мер по профилактике его нарушений, что невозможно без углубленного медико-социального исследования проблемы. При медико-социальном изучении человека, семьи, необходимо выявить как материальные, так и нематериальные факторы, неблагоприятно воздействующие на здоровье женщин [8].

Для разработки целенаправленных мероприятий по сохранению репродуктивного потенциала установлены основные группы медико-биологических и социально-гигиенических факторов, на которые необходимо оказывать влияние. К ним были отнесены следующие группы: демографические факторы; акушерский анамнез; экстрагенитальная патология; акушерские и другие факторы. Именно воздействие на эти группы позволит улучшить репродуктивное здоровье и, следовательно, рождение здорового поколения. Технология охраны репродуктивной функции предполагает использование современных профилактических, медицинских, диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом различий в половом и возрастном аспектах [1, 3, 5, 6, 9, 10].

Цель данного исследования – выявить медико-социальные факторы риска формирования дисбиоза генитального тракта при беременности.

Материалы и методы исследования

С целью изучения медико-социальных факторов риска инфицированности перинатально значимыми инфекциями, в частности, урогенитальными микоплазмами, нами были проанализированы разработанные ранее анкеты 74 беременных женщин сельских районов Приамурья в виде медико-социального паспорта будущих родителей. Документ содержал вопросы, сформированные в 4 блока: социальный статус, акушерско-гинекологический анамнез, течение предыдущих беременностей и оценка соматического статуса женщины, а также оценка социально-биологического статуса отца. Такая тематическая карта позволяет оценить социальный портрет, наличие профессиональных вредностей, патологические привычки, поведенческие факторы, менструальную функцию с момента менархе, методы контрацепции будущей матери, а также социальный портрет, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек и соматическое здоровье отца.

Проведен анализ специально разработанных анкет, представляющих вопросы по социально-бытовым, материальным условиям, профессиональным особенностям, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу женщин, а также социальному портрету, наличию профессиональных вредностей, вредных привычек и соматическому здоровью отца.

С целью изучения влияния медико-социальных факторов было обследовано 159 беременных женщин, проживающих в Приамурье. Исследования носили двунаправленный характер. В зависимости от характера инфицированности генитального тракта они были

разделены на несколько групп (наличие нарушения соотношения между нормальной и условно патогенной микрофлорой биоценоза, присутствие уреомикоплазменных и других инфекционных агентов). Контрольную группу составили неинфицированные женщины с нормальной микрофлорой влагалища. При выявлении безусловных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) и активизации герпесвирусных инфекций (HSV и CMV) беременные были исключены из групп наблюдения.

Для решения задач данной работы было проанализировано 75 беременных, из которых у 32 (основная группа) диагностирован дисбиоз (*Lactobacillus* spp. $<10^6$ ГЭ/мл) с выявленными урогенитальными микоплазмами (*Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*) в клинически значимой концентрации ($\geq 10^4$ ГЭ/мл). Контрольную группу составили 43 женщины с нормоценозом (*Lactobacillus* spp. $\geq 10^6$ ГЭ/мл) без условно патогенной флоры.

Состояние биоценоза влагалища определяли методом ПЦР-РВ с использованием реагентов «Фемофлор-16» в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия). Данный набор включает комплекс реагентов для выявления контроля взятия материала, количественного определения общей бактериальной массы (ОБМ), количественной оценки нормофлоры (*Lactobacillus* spp.) и 23 наиболее клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов с выяснением соотношений между ними и ОБМ.

Ранее нами была дана медико-социальная характеристика беременных с нормоценозом влагалища, инфицированных урогенитальными микоплазмами.

Полученные данные статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0. При этом различия между количественными показателями оценивали по t-критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p \leq 0,05$. Для оценки степени влияния медико-социальных факторов на вероятность инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами, нами использовался непараметрический анализ рисков по следующим показателям: абсолютный риск, относительный риск, разность рисков, атрибутивная фракция.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст исследуемых женщин колебался от 17 лет до 41 года, составив в среднем $28,5 \pm 8,0$ лет в основной и $27,7 \pm 6,8$ – в контрольной группе. Количество женщин раннего репродуктивного возраста (менее 20 лет) и старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет) было выше в основной группе, чем в контрольной (9,4 и 15,6% против 4,6 и 7,0%).

При оценке результатов исследования установлено, что большинство беременных основной группы родились на территории Приамурья (табл. 1), в то время как женщины контрольной группы чаще принадлежат к I поколению проживающих на ней (39,5 и 18,75% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика медико-социальных факторов риска инфицирования генитального тракта уrogenитальными микоплазмами

Медико-социальные факторы		Основная группа (n=32)		Контрольная группа (n=43)	
		абс.	%	абс.	%
Мать					
Проживают с рождения		28	87,5	26	60,9*
Первый брак		19	61,3	35	81,4*
Жилищные условия неудовлетворительные		27	84,4	22	51,2*
Климат в семье	удовлетворительный	9	28,1	4	9,3*
	хороший	23	71,8	39	90,7*
Курение при беременности		9	28,1	7	16,3
Профессиональный состав	неработающие	13	40,6	11	25,6
	служащие	5	15,6	17	39,5*
Профессиональные вредности	физические нагрузки до беременности	9	28,1	4	9,3*
	физические нагрузки во время беременности	7	21,9	2	4,6*
Наличие внутриматочной контрацепции		3	9,4	1	2,3
Операция кесарева сечения		3	9,4	1	2,3
Медицинские аборт в анамнезе		19	59,4	14	32,6*
Отец					
Образование среднее		16	51,6	13	30,2*
Служащие		1	3,2	7	16,3
Военнослужащие		2	6,4	6	13,9
Профессиональные вредности: неблагоприятный температурный режим (работа в условиях низких температур)		3	10,3	0	0*

Примечание: * – различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

При оценке социального статуса разницы между пациентками обеих групп, состоящих в зарегистрированном или гражданском браке, не выявлено. Большинство беременных контрольной группы состояли в первом браке (табл. 1).

Беременные основной группы оценивали жилищно-бытовые условия как неудовлетворительные (отсутствие централизованного водо- и теплоснабжения, канализации) достоверно чаще, чем пациентки контрольной группы (табл. 1), при этом по размеру площади на 1 члена семьи (15,4 и 16,6 м², соответственно) и количеству членов семьи в группах различий не выявлено.

Экономический фактор в значительной степени влияет на качество жизни женщин, особенно страдающих хроническими заболеваниями. В условиях инфляции большая часть семейного бюджета расходуется на продукты питания и предметы первой необходимости, поэтому женщины не всегда имеют возможность на приобретение лекарств, что сказывается на состоянии

их здоровья. Кроме того, они не всегда имеют возможность приобретения препаратов, назначаемых с профилактической целью на этапе прегравидарной подготовки и на ранних сроках беременности. При оценке материального обеспечения выявлено, что у беременных основной группы доход на одного члена семьи 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе (15,4 и 20,6 тыс. руб., соответственно).

Важную роль в жизни беременных женщин играет психоэмоциональное состояние и, прежде всего, отношение с мужьями. Семейно-психологический климат оказывает существенное влияние на здоровье человека [2]. Беременные группы контроля достоверно чаще оценивали свои отношения с мужем как «хорошие», а основной группы – как «удовлетворительные» (табл. 1).

Одним из факторов, определяющих здоровый образ жизни и, как следствие, рождение здорового поколения, является отсутствие вредных привычек. При оценке числа курящих до беременности женщин в ос-

новой и контрольной группах разницы не выявлено (43,7 и 32,6%, соответственно), во время беременности число курящих беременных основной группы было в 1,7 раза больше, чем в группе контроля (28,1 и 16,3%, соответственно). До беременности алкоголь употребляли 62,5% женщин основной группы и 60,5% – контрольной. Во время беременности женщины обеих групп употребление алкоголя отрицают.

В последнее время произошли значительные изменения состава населения, которые приводят к активному участию женщин в различных отраслях народного хозяйства [4]. Поэтому нами проведен анализ общественно-профессиональной принадлежности, образовательного уровня и характера производства среди женщин в исследуемых группах. Существенной разницы в уровне образования не выявлено, большинство беременных в основной и контрольной группах имеют среднее (46,9 и 34,9%, соответственно) и среднее специальное (28,1 и 34,9%, соответственно) образование. При оценке профессиональной структуры выявлено, что наибольший удельный вес в группе пациенток с дисбиозом генитального тракта составили неработающие – 40,6%, что в 1,8 раза чаще, чем у женщин с нормоценозом (табл. 1). В контрольной группе первое место в профессиональной структуре занимают служащие, причем доля их значительно выше, чем у беременных с дисбиозом – 39,5 и 15,6%, соответственно ($p < 0,03$). На втором месте по значимости в структуре профессионального состава пациенток в обеих группах находятся работники сферы обслуживания (продавцы, парикмахеры и т.д.).

Несомненно, на состояние здоровья женщины оказывают условия труда. Наличие профессиональных вредностей, особенно во время беременности, может негативно сказаться на ее течении и исходах. Различий по наличию профессиональных вредностей до и во время беременности у женщин в исследуемых группах не выявлено. Отмечено, что беременные основной группы занимаются физическим трудом достоверно чаще по сравнению с респондентами контрольной группы как до (28,1 и 9,3%, соответственно, $p < 0,04$), так и во время беременности (21,9 и 4,6%, соответственно, $p < 0,026$). Разницы между наличием ночных смен, шума, вибрации высоких и низких температур, стрессовых ситуаций среди женщин в изучаемых группах не выявлено.

Женщины дают высокую оценку ценности здоровья, поскольку оно является залогом успешной жизни, возможности создать крепкую семью, помогает быть уверенной в себе, влияет на репродуктивное здоровье. При изучении соматического статуса у беременных основной и контрольной групп наблюдалась высокая частота заболеваний мочевыводящей (16,6 и 23,6%, соответственно) и сердечно-сосудистой систем (12,5 и 9,2%, соответственно). В целом разницы в частоте хронических заболеваний среди женщин в изучаемых группах не выявлено (46,9% в основной группе и 53,5% – в контрольной).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза

имеет большое значение для оценки факторов риска течения и исходов беременности. В некоторых случаях сбор анамнеза позволяет оценить вероятность развития осложнений текущей беременности.

Возраст менархе, их становление и наличие нарушений менструального цикла в обеих группах были одинаковы. Определена разница в характере менархе: пациентки основной группы достоверно чаще (71,9%, $p < 0,001$) отмечали скудность выделений, а женщины группы контроля – умеренные выделения (74,4%, $p < 0,001$). Число женщин, использовавших внутриматочную контрацепцию, не имело статистически значимых отличий, хотя этот показатель был выше у беременных с дисбиозом генитального тракта (табл. 1).

При оценке гинекологического анамнеза у пациенток основной и контрольной групп не выявлено разницы в наличии таких заболеваний, как фоновые болезни шейки матки (40,6 и 51,2%, соответственно), миомы (3,1 и 2,3%, соответственно), бесплодие (0 и 2,3%, соответственно).

Женщины в основной и контрольной группах не отличались по числу беременностей ($3,8 \pm 3,4$ и $3,2 \pm 2,7$, соответственно), количеству первобеременных (18,8 и 23,2%, соответственно) и нормальных срочных родов в анамнезе (59,4 и 55,8%, соответственно). Однако пациенткам с дисбиозом влагалища операция кесарева сечения проводилась в 4,1 раза чаще, чем женщинам с нормоценозом ($p < 0,17$). Количество женщин, имевших в анамнезе выкидыши, не имеет статистически значимых отличий, хотя этот показатель несколько выше в основной группе – 21,8% против 13,9% в контрольной группе ($p > 0,05$). Внутриматочные вмешательства с целью прерывания нежелательной беременности достоверно чаще наблюдали у беременных с дисбиозом генитального тракта – 59,4% против 32,6% в контрольной группе ($p < 0,02$).

Немаловажное значение в зачатии здорового ребенка имеет здоровье и образ жизни отца. Мужчины в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту ($31,1 \pm 8,2$ и $29,9 \pm 7,0$ лет), национальности, соматическому здоровью (здоровы 86,5% основной и 81,4% контрольной групп). У женщин основной группы мужья имели среднее образование достоверно чаще, чем в группе контроля (51,6% против 30,2%, $p < 0,05$), а уровень среднего специального (38,7 и 53,8%, соответственно) и высшего образования (9,7 и 11,6%, соответственно) был примерно одинаковым. При анализе социального статуса выявлено, что мужья беременных основной группы в 5 раз реже, чем в контрольной, были служащими (3,2% против 16,3%, $p < 0,06$) и в 2 раза реже – военнослужащими (6,4% против 13,9%, $p < 0,2$). Рабочие специальности у мужей беременных в обеих группах наблюдали с одинаковой частотой (64,6 и 51,2%).

Профессиональные вредности среди мужчин основной группы отмечали в 69,0% случаев и в 81,4% – в контрольной группе, при этом в основной группе чаще, чем в группе контроля мужчины подвергались воздействию неблагоприятных температур (10,3% про-

тив 0%, $p < 0,034$), и реже – частых стрессовых ситуаций (13,8% против 41,9%, $p < 0,001$). Разницы по наличию физических нагрузок, ночных смен, вибрации и шума не выявлено.

Мужчины в группах наблюдения в большинстве случаев были соматически здоровы (86,2% в основной группе и 81,4% в контрольной). Указывали на употребление алкоголя 72,4% мужей пациенток основной группы и 53,5% – контрольной, а факт курения признавали 55,2 и 60,5%, соответственно.

Для того, чтобы оценить не только сам факт наличия того или иного фактора в группах с достоверными различиями, но и направленность и степень их влияния на вероятность инфицирования генитального тракта

микоплазмами, нами использовался непараметрический анализ рисков по следующим показателям (табл. 2):

- абсолютный риск, отражающий вероятность изучаемого события у лиц, экспонированных к данному фактору;
- относительный риск, характеризующий силу связи между событием и фактором;
- разность рисков, показывающая, к какому абсолютному учащению события приводит воздействие фактора;
- атрибутивная фракция, характеризующая долю событий, обусловленных данным фактором.

Таблица 2

Оценка интенсивности влияния медико-социальных факторов риска инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами

Фактор/заболевание	Фактор (Re)	Фактор (RR)	Фактор (RD)	Фактор (AF)
	Абсолютный риск	Относительный риск	Разность рисков	Атрибутивная фракция
Проживание с рождения на территории Приамурья	0,19	0,37	-0,33	-172,22%
Неудовлетворительные жилищные условия	0,55	2,87	0,36	65,10%
Служащие	0,23	0,45	-0,28	-124,15%
Неработающие	0,54	1,45	0,17	31,22%
Физические нагрузки во время беременности	0,78	2,05	0,40	51,30%
Первый брак	0,35	0,57	-0,27	-75,94%
Климат в семье удовлетворительный	0,37	0,54	-0,32	-86,62%
Продолжительность менархе до 5 дней	0,68	3,08	0,46	67,55%
Причина нарушения менструального цикла – переохлаждение	1,00	2,48	0,60	59,72%
Внутриматочная контрацепция	0,75	1,84	0,34	45,54%
Операция кесарево сечение	0,75	1,84	0,34	45,54%
Аборты в анамнезе	0,58	1,86	0,27	46,24%
Среднее образование у отца	0,55	1,59	0,20	36,96%
Неблагоприятный температурный режим	1,00	2,48	0,60	59,72%

При анализе имеющихся данных по вышеуказанным показателям нами были получены результаты, подтверждающие значимое влияние на риск инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами всех факторов, для которых доказана достоверная разница в исследуемых группах. Однако направленность такого влияния и весомость вклада некоторых из них различалась в два и более раза.

Таким образом, нами выявлена совокупность анамнестических факторов, в различной степени повышающих вероятность инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами (табл. 2):

- продолжительность менархе до 5 дней;
- неудовлетворительные жилищные условия;

• причина нарушения менструального цикла – переохлаждение;

- профессиональные вредности – неблагоприятный температурный режим;
- физические нагрузки во время беременности;
- аборты в анамнезе;
- внутриматочная контрацепция;
- операция кесарево сечение;
- среднее образование у отца;
- неработающие.

Кроме того, имеют значение факторы, превентивные инфицирование генитального тракта урогенитальными микоплазмами:

- проживание с рождения на территории При-

амурья;

- служащие;
- климат в семье удовлетворительный;
- первый брак.

Заключение

При анализе медико-социальных факторов выявлено, что женщины с дисбиозом генитального тракта в большинстве случаев проживают на территории Приамурья с рождения, среди них чаще встречались пациентки, вступавшие во второй или третий брак, оценивающие свои жилищно-бытовые условия и материальное обеспечение как неудовлетворительные, а отношения с мужем – как удовлетворительные (против хороших в группе контроля), курившие во время беременности и чаще имеющие физические нагрузки на работе как до, так и во время беременности. Почти половина беременных с дисбиозом генитального тракта не работали, поэтому не всегда имели возможность на приобретение препаратов, назначаемых с профилактической целью на этапе прегравидарной подготовки и при беременности.

Женщины с дисбиозом генитального тракта достоверно чаще подвергались внутриматочному вмешательству с целью прерывания нежелательной беременности, а родоразрешение путем операции кесарева сечения отмечено в 4,1 раза чаще, чем в группе контроля.

Была выявлена совокупность анамнестических факторов, в различной степени повышающих вероятность инфицирования генитального тракта урогенитальными микоплазмами.

Данное исследование было проведено в рамках НИР «Молекулярно-клеточные механизмы формирования нарушений в системе "мать-плацента-плод" при беременности, осложненной перинатально значимыми инфекциями на фоне дефицитных состояний» в лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМиД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.В., Медяникова И.В., Долгих В.Т. Медико-социальные прогностические факторы развития акушерских осложнений // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т.126, №3. С.42–46.
2. Вартамян Э.А., Гриднев О.В., Песенникова Е.В., Кучиц С.С. Анализ социально-гигиенических и социально-экономических характеристик условий жизни женщин с диагнозом привычное невынашивание // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2018. doi: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-10
3. Оразмуратов А.А., Кибардина Н.В., Князев С.А., Меркулова О.Д., Шмельков А.В., Верховская О.Л. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости // Вестник РУДН. Серия «Медицина». 2010. №1. С.13–20.
4. Перхов В.И., Гречко А.В., Янкевич Д.С. Мета-

морфозы стандартизации медицинской помощи. // Менеджер здравоохранения. 2017. №6. С.6–12.

5. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Коршунова Л.П. Перспективные пути патогенетически обоснованной профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности // Русский медицинский журнал. 2007. №4. С.325–328.

6. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. М.: Эксмо-Пресс, 2009. 288 с.

7. Сергейко И.В. Медико-социальные факторы, влияющие на репродуктивное здоровье женщин // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2014. №1(35) URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/544/27/lang_ru_cp1251/

8. Стасевич Н.Ю., Лукина Т.С. Необходимость создания комплекса организационных мероприятий по улучшению качества и эффективности дорожной подготовки женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2015. №4(44). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/698/30/lang_ru/

9. Odendaal H.J., Steyn D.W., Elliott A., Burd L. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome // Gynecol. Obstet. Invest. 2009. Vol.67, №1. P.1–8. doi: 10.1159/000150597

10. Toth B., Jeschke U., Rogenhofer N., Scholz C., Würfel W., Thaler C.J., Makrigiannakis A. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment // J. Reprod. Immunol. 2010. Vol.85, №1. P.25–32. doi: 10.1016/j.jri.2009.12.006

REFERENCES

1. Barinov S.V., Medyannikova I.V., Dolgikh V.T. Medical social predictors of obstetrics complications. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2014; 126(3):42–46 (in Russian).
2. Vartanian E.A., Gridnev O.V., Pesennikova E.V., Kuchits S.S. Analysis of socio-hygienic and socio-economic characteristics of living conditions of women diagnosed with recurrent miscarriage. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2018 (in Russian). doi: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-10
3. Orazmuratov A.A., Kibardina N.V., Knyazev S.A., Merkulova O.D., Shmel'kov A.V., Verhovskaya O.L. Modern possibilities of forecasting perinatal morbidity. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina»* 2010; 1:13–20 (in Russian).
4. Perkhov V.I., Grechko A.V., Yankevich S.D. Metamorphosis standardization of medical care. *Menedzher zdavookhraneniya* 2017; 6:6–12 (in Russian).
5. Radzinskiy V.E., Ordians I.M., Korshunova L.P. Perspective ways of patogenetically justified prevention and treatment of fetoplacental insufficiency. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 4:325–328 (in Russian).
6. Radzinskiy V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. Obstetric risk. Maximum information – minimum danger for mother and newborn. Moscow: Eksmo-Press; 2009 (in Russian).

7. Sergeyko I.V. Medical and social factors affecting female reproductive health. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2014; 1 (in Russian). Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/544/27/lang,ru_ru.cp1251/

8. Stasevich N.Yu., Lukina T.S. Necessitated development of comprehensive organizational measures to improve quality and effectiveness of prenatal training of women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2015; 4 (in Russian). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/>

698/30/lang.ru/

9. Odendaal H.J., Steyn D.W., Elliott A., Burd L. Combined effects of cigarette smoking and alcohol consumption on perinatal outcome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009; 67(1):1–8. doi: 10.1159/000150597

10. Toth B., Jeschke U., Rogenhofer N., Scholz C., Würfel W., Thaler C.J., Makrigiannakis A. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 85(1):25–32. doi: 10.1016/j.jri.2009.12.006

Поступила 07.05.2018

Контактная информация

Марина Александровна Власова,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных
методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии,
НИИ охраны материнства и детства,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.
E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Marina A. Vlasova,
MD, PhD, Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of
Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research,
Research Institute of Maternity and Childhood Protection,
49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.
E-mail: iomid@yandex.ru

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 613.25:616-056.52:616.1/2-008.6

DOI: 10.12737/article_5d0acd9af0f5e7.23581636

ПАРНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПИКВИКА У ЖЕНЩИН – МЕДИЦИНСКАЯ КАЗУИСТИКА

Л.В.Круглякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Статья содержит современные взгляды на этиологию и патогенез синдрома Пиквика – редкого смертельного заболевания, обязательными клиническими проявлениями которого являются высокая степень ожирения и альвеолярная гиповентиляция легких. Болезнь чаще встречается у мужчин. Автор знакомит с двумя случаями синдрома Пиквика у женщин, произошедшими практически одновременно в разных районах Амурской области, что является медицинской казуистикой.

Ключевые слова: синдром Пиквика, альвеолярная гиповентиляция легких, рестриктивный тип дыхательной недостаточности, ожирение, гиперкапния, гипоксемия, гиперсомния.

SUMMARY

PAIRED CASE OF PICKWICKIAN SYNDROME IN WOMEN – THE MEDICAL CASUISTRY

L.V.Kruglyakova

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The article contains modern views on the etiology and pathogenesis of Pickwickian syndrome, a rare fatal disease whose mandatory clinical manifestations are a high degree of obesity and alveolar hypoventilation of the lungs. The disease is more common in men. The author introduces two cases of Pickwickian syndrome in women that occurred almost simultaneously in different areas of the Amur Region, which is a medical casuistry.

Key words: Pickwickian syndrome, alveolar hypoventilation of the lungs, restrictive type of respiratory failure, obesity, hypercapnia, hypoxemia, hypersomnia.

Синдром Пиквика (СП) – редкая патология со смертельным исходом [7], развивается у лиц с ожирением 3-4 степени и генетической предрасположенностью к альвеолярной гипоксии [3]. В настоящее время ожире-

ние является одной из самых больших проблем XXI века [8]. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 млн страдали ожирением [5]. По статистике НИИ питания РАМН, каждый четвертый россиянин имеет избыточный вес [9]. Россия замыкает список тридцати стран, «лидеров» по ожирению [9].

Точная распространенность СП не известна. Среди пациентов с ожирением и чрезмерной дневной сонливостью доля больных с СП составляет 10% [11]. СП возникает чаще в возрасте 40-60 лет, встречается в основном у мужчин [4]. Работ, свидетельствующих о наличии прямой причинно-следственной связи ожирения и СП, не найдено. Роль ожирения в развитии СП остается неясной, хотя «...ожирение является обязательным атрибутом данного заболевания» [12]. И, тем не менее, высокая степень ожирения нарушает механику дыхания: снижается объем вентиляции легких, что влечет за собой рестриктивный тип нарушения внешнего дыхания [15]. Имеются указания на наличие каких-то наследственных моментов, предрасполагающих к СП при возникновении соответствующих условий [14].

СП – мультифакторное заболевание, причинами развития которого являются: наследственная предрасположенность к ожирению по абдоминальному типу, снижение толерантности к агрессивным факторам (беременность и роды, нервные перенапряжения, травмы, инфекционные заболевания и т.п.). Ведущим является нарушение функции центральной нервной системы, в частности, гипоталамуса, проявляющееся повышенным аппетитом, ожирением, расстройством сна, снижением чувствительности дыхательного центра к изменению концентрации углекислого газа в крови. Вызванное ожирением изменение грудной клетки приводит к дыхательной недостаточности. Возникают гиповентиляция, гипоксия, вторичный эритроцитоз, легочная гипертензия, гиперкапния с нарушением кислотно-щелочного равновесия [10, 11]. Наиболее характерными проявлениями СП являются ожирение

(индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) и гиповентиляция (альвеолярная гиповентиляция в дневное время – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) более 45 мм рт. ст.) [13]. Ожирение является одним из основных факторов развития обструктивного апноэ сна, которое способствует развитию метаболических нарушений (инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа). Возникает порочный круг: апноэ обуславливает нарушение углеводного обмена, что становится причиной прогрессирования ожирения, гиповентиляции и утяжеления синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Нарушения вентиляции и неэффективность дыхания при обструкции верхних дыхательных путей приводят к более тяжелым нарушениям газообмена, усилению работы органов дыхания, утомлению дыхательной мускулатуры и дальнейшему снижению чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксемии [1].

Пациенты с СП предъявляют жалобы на одышку в покое с затрудненным вдохом и выдохом, усиливающуюся при физической нагрузке, быструю утомляемость, сонливость на протяжении всего дня [16] с эпизодами непреодолимой сонливости. Больные засыпают в любой обстановке, даже во время разговора. При этом наблюдаются клонические подергивания мышц в различных частях тела. Могут быть жалобы на боли в области сердца, не зависящие от физической нагрузки и не купирующиеся приемом нитратов, отеки ног, чувство тяжести в правом подреберье. Большинство пациентов указывает на факт интенсивной прибавки в весе, спровоцированной беременностью или родами, нервным перенапряжением, травмой, инфекционным заболеванием и т.п.

При осмотре больных СП бросается в глаза чрезмерная тучность – ожирение 3-4 степени и невысокий рост, при этом масса тела превышает 30 кг/м^2 (часто $>45\text{-}50 \text{ кг/м}^2$), короткая толстая шея, выраженный кифоз грудного отдела позвоночника, почти горизонтальное положение ребер и бочкообразная грудная клетка [11]. Длительное ограничение легочного дыхания приводит к возникновению теплого центрального цианоза и холодного акроцианоза (за счет правожелудочковой недостаточности), учащению дыхания с затрудненными вдохом и выдохом, во время сна наблюдается прерывистое дыхание и периодически – остановки дыхания (апноэ), храп, расстройства сна [1, 2]. Живот резко увеличен за счет абдоминального ожирения, отеки ног, в затылке и всего тела с накоплением жидкости в полостях. Пульс изменен за счет брадикадии, чаще тахикардии, аритмии. Артериальная гипертензия диагностируется практически у всех пациентов.

Лабораторное исследование выявляет в клиническом анализе крови полицитемию (абсолютный вторичный эритроцитоз), повышение гемоглобина и гематокрита. В.В.Войцеховский и соавт. [4] описали 2 случая гипоксического эритроцитоза у больного с СП и тромбоэмболией легочной артерии с показателями гемоглобина 197 г/л и эритроцитов $7,25 \times 10^{12}/\text{л}$. Это объясняется тем, что у людей с повышенной массой

тела возникает альвеолярная гиповентиляция, что ведет к снижению уровня кислорода и высокому содержанию углекислого газа в крови. Организм реагирует на гипоксию увеличением количества эритроцитов [4, 6]. Частым явлением у больных с СП является метаболический синдром, при котором выявляются дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. При исследовании коагулограммы обнаруживается повышение свертываемости крови за счет увеличения протромбиновой активности плазмы, снижения фибринолитической активности, усиления адгезии тромбоцитов [11]. При исследовании газов крови регистрируется постоянная гипоксемия (PaO_2 менее 70 мм рт. ст.) и гиперкапния выше 40 мм рт. ст. (синдром альвеолярной гипоксии). Сатурация крови (SaO_2) у больных с тяжелой формой СП может быть $<80\%$. Исследование гормонов гипофиза (ТТГ) и щитовидной железы (T_3 и T_4) у некоторых больных с СП свидетельствуют о снижении функции щитовидной железы, что усугубляет развитие патологического ожирения и развития других симптомов болезни.

При выполнении спирометрии с бронхолитическим тестом обнаруживается рестриктивный синдром со снижением статических легочных объемов, особенно объема выдоха. У половины больных СП индекс Тиффно снижен до 60-70%, что говорит об умеренной бронхиальной обструкции [1]. Сопутствующая ХОБЛ – наиболее часто встречающаяся патология у больных СП, т.к. около половины больных СП – курильщики.

Рентгенография органов грудной клетки выявляет горизонтальное положение ребер, увеличение межреберных промежутков, высокое стояние диафрагмы, ослабление сосудистого рисунка, уменьшение объема легких, расширение поперечника сердца в обе стороны. В боковой проекции определяется усиленный кифоз грудного отдела позвоночника. На ЭКГ диагностируются признаки гипертрофии правых отделов сердца, может быть блокада правой ножки п. Гиса, желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия. ЭхоКГ выявляет дилатацию всех камер сердца, гипертрофию обоих желудочков, признаки легочной гипертензии, могут быть признаки относительной недостаточности клапанов легочной артерии. Рекомендуется проведение полисомнографии, при которой обнаруживают ночные нарушения дыхания по типу СОАГС [1]. Лучевые исследования (МРТ, доплерография, спиральная КТ, УЗИ) из-за большой массы тела оказываются неинформативными или их не удается провести.

Прогноз при СП неблагоприятный. Известно, что каждый лишний килограмм массы тела сокращает продолжительность жизни на 3 месяца [12], но при этом больные с СП умирают в 2 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими только ожирение. Смерть наступает из-за синдрома сонного апноэ, тромбозов и эмболий легочной артерии.

Практически все авторы, упомянутые в списке литературы, отмечают гендерный характер СП: преимущественно этим заболеванием страдают мужчины.

Автору, являющемуся внештатным экспертом Амурского филиала АО «Страховая компания СОГАЗ-Мед», в 2017 году встретились 2 случая СП со смертельным исходом у женщин.

Первое наблюдение. Больная С., 46 лет, наблюдалась в районной поликлинике по месту жительства с 13.08.2012 г. с диагнозом: Хроническая обструктивная болезнь легких средней степени тяжести. В течение многих лет курила, страдала аллергическим ринитом. На фоне ОРВИ наблюдались обострения бронхита. Получала бронхолитики, антибиотики, десенсибилизирующие препараты. В марте 2016 г. возникло очередное обострение заболевания. Лечилась амбулаторно и в стационаре с тем же диагнозом. Была выписана с улучшением и восстановлением трудоспособности. 19.04.2017 г. в связи с нарастающей одышкой консультирована пульмонологом. Не исключалась бронхиальная астма, впервые выявленная, и ХОБЛ. Явления выраженной тревоги заставили обратиться за консультацией к психиатру 25.05.2017 г., рекомендовано наблюдение. 30.05.2017 г. при повторном осмотре психиатром выставлен диагноз: Вегетативная дисфункция дыхательной системы, впервые выявленная. Назначены психотропные препараты. В связи с отсутствием эффекта от лечения, сохранением признаков дыхательной недостаточности и повышением АД до 180/100 мм рт. ст. повторно осмотрена терапевтом. Рекомендована госпитализация в стационар. Избыточная масса тела отмечена впервые 19.04.2017 г.: рост 158 см., вес 150 кг, ИМТ 60 кг/м² – диагностировано ожирение 3 степени. Таким образом, на амбулаторном этапе обследования и лечения ожирение не получило должной клинической оценки и не была установлена связь прогрессирования дыхательной недостаточности и нарастания массы тела.

02.06.2017 г. в 18.40 пациентка была госпитализирована в районную многопрофильную больницу с явлениями выраженной дыхательной и сердечной недостаточности. Предъявляла жалобы на одышку, удушье, не позволяющие принять горизонтальное положение (больная все время сидит), страх смерти от нехватки воздуха, сонливость, значительное увеличение массы тела после очередного обострения ХОБЛ (со слов родственников, примерно полгода назад). Состояние крайне тяжелое. Выраженный диффузный цианоз, усиливающийся в горизонтальном положении, акроцианоз. Сознание спутанное, не ориентируется во времени и месте. Периодически бредит. Выраженное ожирение смешанного характера, с преимущественным расположением жира на животе. Ноги отечны до паховых складок, кожа с трофическими изменениями, фиолетового цвета. Перкуссия легких не информативна из-за толстого слоя подкожной жировой клетчатки. Дыхание ослабленное в верхних отделах, ниже углов лопаток не прослушивается. ЧСС 38-40 в мин. Во сне регистрируются частые апноэ, во время которых усиливается цианоз лица и рук. Границы сердца не определяются. Тоны сердца глухие, ритмич-

ные. ЧСС 106 в мин., АД 160/90 мм рт. ст. Сатурация крови 72%. Живот пальпации не доступен, симптом ballotирования положительный (асцит). Мочится самостоятельно в пеленку.

Проведено обследование:

Клинический анализ крови: гемоглобин 168 г/л, эритроциты $6,1 \times 10^{12}/л$, Лейкоциты – $10,8 \times 10^9/л$, СОЭ 18 мм/ч. Тромбоциты $346 \times 10^9/л$. Общий белок 75 г/л, мочевины 12,3 ммоль/л, креатинин 168 мкмоль/л, глюкоза крови 8,2 ммоль/л, билирубин 18,3-4,6-11,7 мкмоль/л, АСТ 22,3, АЛТ 32,7 УЕ, холестерин 7,9 ммоль/л. Свертываемость крови 2 мин. 50 сек., длительность кровотечения 50 сек., АЧТВ 29, фибриноген 4,6 г/л, протромбиновый индекс 108%.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: Форма грудной клетки эмфизематозная, горизонтальное положение ребер, расширение межреберных промежутков, диафрагма расположена на уровне V ребра с обеих сторон, оба легкого уменьшены в размерах, легочный рисунок прослеживается слабо. Тень сердца расширена в поперечнике, закрывает собой корни легких. Латероскопию провести не удалось из-за невозможности больной находиться в горизонтальном положении.

ЭКГ: ритм синусовый, тахикардия 106 в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо, перегрузка правых отделов сердца, неполная блокада правой ножки п. Гиса, диффузные изменения в миокарде.

УЗИ органов брюшной полости неинформативно из-за избыточного веса и вынужденного положения тела. В плевральных полостях лоцируется свободная жидкость до 5 см, почки обычных размеров и положения, выраженные диффузные изменения паренхимы.

После проведенного обследования и консультаций психиатра, терапевта, кардиолога выставлен диагноз: Синдром Пиквика. Хроническое легочное сердце, декомпенсированное. Хроническая легочно-сердечная недостаточность. Гидроторакс двусторонний. ХОБЛ средней степени тяжести. Гипертоническая болезнь II ст. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск III. Ожирение III.

Получала лечение препаратами калия и магния, витаминами группы В, седативными средствами, мочегонными, гипотензивными, нитратами, β -адреноблокаторами, низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин), респираторную поддержку увлажненным кислородом. Эффекта от лечения не было. Больная умерла 6.06.2017 г. в 18.25.

Диагноз патологоанатомический:

Синдром Пиквика: крайняя степень ожирения (масса тела 150 кг), с альвеолярной гиповентиляцией и метаболическими нарушениями.

Осложнения основного заболевания: Хроническое легочное сердце (толщина миокарда правого желудочка 0,9 см). Хроническая сердечная недостаточность. Анасарка. Двусторонний гидроторакс (слева 600 мл, справа 250 мл). Асцит (1100 мл). Хроническое венозное полнокровие с дистрофическими изменениями паренхиматозных органов. Нефротический

нефроз. Выраженный внутриаальвеолярный и межаальвеолярный отек. Отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь (толщина миокарда левого желудочка 2,2 см, масса сердца 650 г).

Второе наблюдение, также из районной больницы. Больная Н., 55 лет, наблюдалась в районной поликлинике с 2010 г. по поводу ИБС, стенокардии напряжения, артериальной гипертензии и хронического обструктивного бронхита. Получала соответствующее лечение. В 2012 г. диагностирован сахарный диабет 2 типа, была взята на диспансерный учет, получала гипогликемические препараты нерегулярно. Глюкоза крови колебалась от 11,98 до 12,81 ммоль/л. В начале июля 2017 г. перенесла обострение хронического обструктивного бронхита, после лечения которого отмечалось кратковременное улучшение.

31.07. 2017 г. в 01.25 доставлена в приемный покой центральной районной больницы бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при малейшем движении и в положении лежа. Ухудшение состояния со вчерашнего дня. При поступлении состояние тяжелое. Рост 159 см. Вес 160 кг. ИМТ 63,5 кг/м². Состояние сознания – оглушение. Кожа бледно-синюшная, покрыта потом, чуждого цвета, цианоз губ, ног, рук и молочных желез. Положение – ортопноэ. Дыхание по всем полям ослаблено, рассеянные хрипы. ЧДД 36 в мин. Сатурация крови 78%. АД 90/60 мм рт. ст. ЧСС 110 в мин. Живот увеличен из-за подкожной клетчатки. Печень не пальпируется. Отеки на ногах. Проведено обследование. В анализах крови: лейкоциты $17,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $6,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 158 г/л, СОЭ 10 мм/ч. Глюкоза крови 37,1 ммоль/л, тропониновый тест отрицательный. На ЭКГ выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 130 в мин., неполная блокада правой ножки п. Гиса, не исключаются рубцовые изменения передне-перегородочной и верхушечной областей, перегрузка правых отделов сердца.

В 02.20 произошла остановка сердца и дыхания. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин. без эффекта, в 02.50 констатирована смерть.

Судебно-медицинский диагноз:

Основное заболевание: Ожирение III–IV ст. Ожирение сердца.

Осложнение основного заболевания: Синдром Пиквика. Острая дыхательная недостаточность. Венозное полнокровие внутренних органов. Темная жидкая со свертками кровь в полостях сердца и крупных сосудах. Отек головного мозга и легких. Застойные явления по большому и малому кругу кровообращения. Дистрофические изменения внутренних органов.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, декомпенсация. ИБС. Мелкоочаговый кардиосклероз, атеросклеротический коронаросклероз.

Описанные случаи СП вызывают интерес по нескольким причинам:

1. Заболевание имело место у женщин, что встречается нечасто.

2. Триггером увеличения массы тела в обоих случаях было обострение хронической инфекции (хронического обструктивного бронхита).

3. Между началом катастрофического нарастания массы тела и развитием СП со смертельным исходом прошло около полугода.

4. В обоих случаях имело место ожирение 4 степени с индексом массы тела более 50 кг/м².

5. Правильный диагноз был установлен при жизни больных, что, к сожалению, не повлияло на исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М., Зелёный С.В., Мамаева М.Г. Применение современных методов функциональной диагностики с целью подтверждения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациента с синдромом Пиквика // Медицинский алфавит. 2017. Т.1, №14(311). С.28–31.

2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск, 2013. 232 с.

3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Лысенко А.В. Эритроцитозы в клинической практике // Амурский медицинский журнал. 2016. №2(14). С.7–20.

4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Гоборов Н.Д. Гипоксические эритроцитозы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.107–119. doi: 10.12737/21462

5. Всемирная Организация здравоохранения: ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень от 16.02.2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

6. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 776 с.

7. Герасимов В.Н., Медведев С.В., Уренева Р.В. Синдром Пиквика как редкое заболевание со смертельным исходом // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли: Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. 2016. С.290–291.

8. Качурина К.В., Дорожкина Н.С., Сухарев В.А. Ожирение – как один из предрасполагающих факторов развития синдрома Пиквика. Разбор клинического случая // Смоленский медицинский альманах. 2017. №1. С.112–115.

9. Кузнецов Е.В. Статистика ожирения в России. URL: <http://prometabolism.ru/?p=42>

10. Рогозина И.И., Куликов А.П. Пиквикский синдром. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=8087>

11. Сайфутдинов Р.Г., Мухаметшина Г.А., Мухитова Э.И. Пиквикский синдром // Вестник современной клинической медицины. 2012. Т.5, Вып.3. С.63–66.

12. Шамов И.А. Синдром Пиквика // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2014. №4(13). С.62–68.

13. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В. Промежуточные фенотипы синдрома

обструктивного апноэ/гипопноэ сна // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т.8, №4. С.81–86. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-81-86>

14. Parwari P.P., Wolfe L.F. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation review and update // *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. Vol.26, №4. P.487–492. doi: 10.1097/MOP.0000000000000118

15. Wang D., Piper A.J., Yee B.J., Wong K.K., Kim J.W., D'Rozario A., Rowsell L., Dijk D.J., Grunstein R.R. Hypercapnia is a key correlate of EEG activation daytime sleepiness in hypercapnic sleep disordered breathing patients // *J. Clin. Sleep Med.* 2014. Vol.10, №5. P.517–522. doi: 10.5664/jcsm.3700

16. Won C.H., Kryger M. Sleep in patients with restrictive lung disease // *Clin. Chest Med.* 2014. Vol.35, №3. P.505–512. doi: 10.1016/j.ccm.2014.06.006

REFERENCES

1. Alekseeva O.V., Shnayder N.A., Demko I.V., Petrova M.M., Zeljonyy S.V., Mamaeva M.G. Using the modern methods of functional diagnostics to confirm the obstructive apnea / hypopnea sleep in a patient with Pickwick syndrome. *Meditsinskiy alfavit* 2017; 1(14):28–31 (in Russian).

2. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. Leukemic reactions and erythrocytosis. *Blagoveshchensk*; 2013 (in Russian).

3. Voytsekhovsky V.V., Landyshev Y.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. Polycythemia in clinical practice. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 2:7–19 (in Russian).

4. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Gonorov N.D. Hypoxic erythrocytosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 61:107–119 (in Russian). doi: 10.12737/21462

5. World Health Organization: obesity and overweight. Published 16 February 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

6. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology. National

Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).

7. Gerasimov V.N., Medvedev S.V., Ureneva R.V. Pickwick syndrome as a rare fatal disease. In: *The Year of Health Care: Prospects for the Development of the Industry: Proceedings of the 51st Interregional Scientific and Practical Medical Conference.* Moscow; 2016:290–291 (in Russian).

8. Kachurina K.V., Dorozhkina N.S., Sukharev V. A. Obesity as one of the predisposing factors for the development of the syndrome of Pickwick. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* 2017; 1:112–115 (in Russian).

9. Kuznetsov E.V. Obesity Statistics in Russia. Available at: <http://prometabolism.ru/?p=42> (in Russian).

10. Rogozina I.I., Kulikov A.P. Pickwick syndrome: Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=8087> (in Russian).

11. Saifutdinov R.G., Mukhametshina G.A., Mukhitova E.I. Pickwickian syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2012; 5(3):63–66 (in Russian).

12. Shamov I.A. Pickwick syndrome. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2014; 4:62–68 (in Russian).

13. Shnayder N.A., Petrova M.M., Demko I.V., Alekseeva O.V. Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2016; 8(4):81–86 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-81-86>

14. Parwari P.P., Wolfe L.F. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation review and update *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26(4):487–492. doi: 10.1097/MOP.0000000000000118

15. Wang D., Piper A.J., Yee B.J., Wong K.K., Kim J.W., D'Rozario A., Rowsell L., Dijk D.J., Grunstein R.R. Hypercapnia is a key correlate of EEG activation daytime sleepiness in hypercapnic sleep disordered breathing patients. *J. Slin. Sleep Med.* 2014; 10(5):517–522. doi: 10.5664/jcsm.3700

16. Won C.H., Kryger M. Sleep in patients with restrictive lung disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35(3):505–512 doi: 10.1016/j.ccm.2014.06.006

Поступила 19.09.2018

Контактная информация

Людмила Владимировна Круглякова,

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amusma@amusma.su

Correspondence should be addressed to

Lyudmila V. Kruglyakova,

MD, PhD, Assistant of Department of Faculty Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amusma@amusma.su

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-002:616-071/-0756.8(001.891.7)

DOI: 10.12737/article_5d0acffd04e873.55759690

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗУЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

А.В.Леншин, Ю.М.Перельман, А.В.Ильин, Е.И.Карапетын, Т.А.Мальцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

SUMMARY

Организирующаяся пневмония (ОП), ранее известная как облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией, является формой идиопатической интерстициальной пневмонии. Выделяют две формы ОП: преобладающую (90%) криптогенную (неизвестную по этиологии) организуемую пневмонию и вторичную, аффилированную к другим, преимущественно интерстициальным заболеваниям. Криптогенная ОП, как полагают, является следствием альвеолярного повреждения и характеризуется образованием организованных почек грануляционной ткани, препятствующих альвеолярному просвету и бронхиолам, что приводит к дыхательной недостаточности. Организация пневмонии является патологическим диагнозом и может быть вторичной по отношению к идентифицируемой этиологии. Криптогенная ОП должна диагностироваться только после исключения любой другой возможной этиологии.

В данном сообщении, наряду с обзором мировой литературы в историческом аспекте, представлены современные достижения в диагностике и ведении больных ОП. Подчеркнуты возможности мультиспиральной компьютерной томографии с широким использованием базовой постпроцессинговой обработки изображений. Систематизирован собственный опыт клинко-рентгенологической диагностики и дифференциальной диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний и, в частности, ОП. Разработаны и продемонстрированы в практической работе диагностические (клинические и рентгенологические) паттерны.

Ключевые слова: идиопатическая интерстициальная пневмония, организирующаяся пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония, мультиспиральная компьютерная томография, постпроцессинговая обработка изображений.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF ORGANIZING PNEUMONIA (A REVIEW OF THE LITERATURE, PERSONAL CLINICAL OBSERVATIONS)

A.V.Lenshin, J.M.Perelman, A.V.Ilin, E.I.Karapetyan, T.A.Mal'tseva

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Organizing pneumonia (OP), formerly known as obliterating bronchitis with organizing pneumonia, is a form of idiopathic interstitial pneumonia. There are two forms of OP: predominant (90%) cryptogenic (unknown in etiology) organizing pneumonia and secondary pneumonia affiliated to other mainly interstitial diseases. Cryptogenic OP is believed to be a consequence of alveolar damage and is characterized by the formation of organized buds of the granulation tissue that prevent alveolar lumen and bronchioles, which in its turn leads to respiratory failure. The organization of pneumonia is a pathological diagnosis and it can be secondary to the identified etiology. Cryptogenic OP should be diagnosed only after the exclusion of any other possible etiology.

This report, along with a review of the world literature in the historical aspect, presents modern achievements in the diagnosis and management of patients. The possibilities of multispiral computed tomography with extensive use of basic image postprocessing are emphasized. Personal experience of clinical and radiological diagnostics and differential diagnostics of idiopathic interstitial pneumonia and, in particular, OP is systematized. Diagnostic (clinical and radiological) patterns have been developed and demonstrated in practical work.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia, organizing pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, multispiral computed tomography, image postprocessing.

Организуемая пневмония (ОП), которая ранее называлась «облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией», является формой интерстициального заболевания легких с уникальными признаками и клиническими симптомами, рентгенологическими данными и прогностическими показателями [26, 29, 32, 81, 85]. По клиническим признакам ОП напоминает традиционную пневмонию, но не вызванную инфекцией [40]. ОП – клиничко-патологический синдром, который является важной причиной острых респираторных заболеваний у взрослых. Пациенты испытывают подострое начало легкой одышки, непроизводительный кашель, боль в горле, лихорадку и недомогание [1, 2, 7, 22, 40, 46, 69, 73].

ОП инициируется повреждением легкого: альвеолярный эпителий реагирует на образование грануляционной ткани, подобной той, которая образуется во время процесса заживления кожной раны [67]. Воспалительные грануляционные фрагменты, известные как тела Массона, заполняют альвеолы и распространяются на альвеолярные протоки и терминальные бронхиолы [23, 26, 52].

Принято считать, что воспалительные клетки также могут обнаруживаться в грануляционной ткани, особенно в начальной стадии заболевания. Распространение грануляций происходит от одних альвеол к другим через поры Кона [33, 38, 40, 69].

ОП одинаково часто болеют мужчины и женщины. Заболевание встречается во всех возрастных группах, однако наиболее часто в пределах от 50 до 60 лет [1, 20, 40, 46]. На предрасположенность к ОП оказывает статус курения, за исключением случаев, когда ОП развивается после проведения лучевой терапии у некурящих женщин [50]. В Великобритании описано развитие сезонных форм ОП (наибольшее число случаев регистрируется в мае) [84].

Подразделяют два основных типа ОП: 1) криптогенная ОП, когда не удается выяснить причины возникновения данного заболевания [29, 46, 73] и 2) вторичная по отношению к другим известным причинам возникновения ОП [23, 24, 37, 40, 46]. Возникновение вторичной ОП ассоциировано с инфекцией, системными заболеваниями соединительной ткани, лекарствами, радиацией, аспирацией и другими причинами [10, 13, 24, 28, 73]. Наиболее редкие формы вторичной ОП: болезнь Крона [86], саркоидоз [64], рак легкого [56], ревматоидная болезнь [36].

Среди общего количества больных ОП, большая часть (70-90%) приходится на группу криптогенной ОП с неустановленной причиной заболевания [46, 72]. Исследования свидетельствуют, что криптогенная ОП – редкое заболевание легких, встречается в 5-9 случаев на 1 млн человек [44, 88].

Интересные данные в своей работе привели А.Л.Юдин и соавт. [20]. Авторы проанализировали большую когорту пациентов (n=1240), находившихся на лечении в клинических условиях по поводу внебольничной пневмонии. С затяжным течением пневмонии было 315 пациентов (25%), из них у 112 (35%)

была диагностирована ОП, которая является самостоятельной нозологической формой, представляется особенной лабораторной и рентгенологической симптоматикой. Широко представленная в исследовании криптогенная ОП клинически характеризовалась началом, подобным респираторному заболеванию с преобладанием кашля (86,6%) и одышки (50%), не поддающихся антибактериальной терапии [20].

В 2002 г. в Международной междисциплинарной консенсусной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), предложенной Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (ATS/ERS) [26], и в новой версии классификации 2013 г. [82] выделено 7 вариантов ИИП: идиопатический легочный фиброз; неспецифическая интерстициальная пневмония; криптогенная ОП; острая интерстициальная пневмония; респираторный бронхит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких; десквамативная интерстициальная пневмония; лимфоцитарная интерстициальная пневмония. Как видно из данного фрагмента классификации, криптогенная ОП по-прежнему входит в эту группу заболеваний.

В новой версии классификации гистологический «золотой стандарт» диагностики ИИП был заменен термином «динамический интегральный подход», подразумевающим участие специалистов разных профилей (многопрофильное обсуждение) [82].

История вопроса. Считается, что ОП, как патологическая структура, впервые была описана A.G.Davison, O.Epstein в 1983 г. [35], хотя двумя годами ранее была опубликована статья J.Grinblat et al. [43], в которой авторы делятся результатами наблюдений двух пациентов с пневмониеподобными клиническими и рентгенологическими проявлениями, а также морфологическими (при биопсии) признаками организации процесса. Авторами было замечено, что клинический эффект у этих больных был только на системную терапию кортикостероидами, а при прекращении лечения гормонами наблюдались рецидивы заболевания. В 80-е годы [30, 38, 49] и девяностые годы [27, 52, 55, 57, 63] прошлого столетия отмечено активное изучение, с последующими публикациями, клиничко-рентгенологического феномена ОП.

Так, G.R.Epler et al. [38] еще в 1985 г. в своей публикации представили результаты комплексного клиничко-рентгенологического наблюдения большой когорты (n=94) больных облитерирующим бронхитом, из которых у 50 пациентов авторы, без какой-либо специфической (характерной для данного заболевания) клинической картины, обнаружили при гистологическом исследовании признаки организации воспалительного интерстициального процесса. Гистологические характеристики включали полиплоидные массы грануляционной ткани в пределах малых дыхательных путей, альвеолярных протоков и некоторых альвеол. У 81% больных, на рентгенограммах в различных сегментах легких были обнаружены характерные фокусы «матового стекла». Нарушения диффу-

зионной способности обнаружены у 86% пациентов. Полное излечение после проведенного курса глюкокортикостероидной (ГКС) терапии наступило у 65% пациентов. Двое больных умерли от прогрессирования болезни. На предварительных этапах, чаще всего ошибочно, предполагался идиопатический лёгочный фиброз.

Большой вклад в изучение широкого круга вопросов, связанных с ОП, внесли отечественные специалисты: пульмонологи, рентгенологи, патоморфологи и др. Результаты их исследований представлены как в профильных публикациях [1, 12, 19, 20, 22], так и в виде разделов в контексте ИИП [3, 6, 9, 11, 14–18, 21].

Клиническая картина ОП. В литературе описания клинической картины в основном характеризуют криптогенную ОП, поскольку симптомы вторичной ОП могут быть подвергнуты клиническому влиянию лежащей в основе патологии.

Клинические симптомы криптогенной ОП недостаточно специфичны и могут наблюдаться у больных бактериальной пневмонией, а симптомы вторичной ОП чаще всего отражают основное заболевание.

Заболевание, как правило, начинается с гриппоподобного состояния и проявляется лихорадкой (примерно у 50%), непродуктивным кашлем (70%), одышкой (50%) и плевральными болями (30%).

Продолжительность клинических симптомов чаще всего бывает около трёх месяцев. В этот период наблюдается астения со снижением массы у большинства больных. Иногда эти симптомы могут быть превалирующими. Для криптогенной ОП кровохарканье не характерно и редко наблюдается симптом «барабанных палочек» [1, 5, 40, 74].

Так как клинически дебют ОП бывает трудно отличим от гриппозного состояния, нередко врачами проводится малорезультативная противовоспалительная терапия, в результате болезнь принимает затяжное течение и, нередко, сопровождается различными осложнениями. При правильном диагнозе и лечении кортикостероидами выздоровление наступает в короткие сроки (2–3 недели) [46, 54, 73, 85].

Для криптогенной ОП характерен рецидивирующий характер заболевания, особенно при прекращении приема стероидной терапии, и перемежающиеся консолидаты [37, 46].

В своей публикации F.Drakopanagiotakis et al. [37] представили результаты ретроспективного анализа медицинских записей 61 пациента с верифицированным биопсией диагнозом ОП, в том числе 40 больных были с криптогенной и 21 – с вторичной ОП. Проанализированы клинические данные, результаты рентгенологических исследований, функциональные тесты, лабораторные данные, результаты бронхоальвеолярного лаважа, лечение и исход. Рецидивы после года наблюдения составили 37,8%, а смертность – 9,4%. Авторы пришли к выводу, что клинические и рентгенологические данные у пациентов с криптогенной и вторичной ОП сходны и неспецифичны. Худший прогноз у больных вторичной ОП, вероятно, был связан с

основным заболеванием. Больные криптогенной и вторичной ОП имеют аналогичный ответ на лечение, показатели рецидивов и смертность.

В своей работе M.Nishino et al. [67] убедительно продемонстрировали, что у пациентов с высокими показателями фибрина в крови и распространения участков консолидации на рентгенограммах в трех зонах, рецидив можно было прогнозировать с чувствительностью 86% и спецификой 84% (положительная прогностическая величина 67% и отрицательная прогностическая ценность 94%).

Мигрирующий («порхающий») характер участков консолидации, очень характерен для ОП. Данное заболевание отличается от бактериальной пневмонии тем, что не наблюдается ожидаемого ответа на антибактериальную терапию и вместе с тем отмечается выраженный эффект на применение системных ГКС [1, 20, 26, 82, 73].

Иногда у больных криптогенной ОП наблюдается спонтанная регрессия или существенное улучшение. При пероральном приеме ГКС наблюдается клиническое улучшение уже через несколько дней. А положительные КТ-изменения регистрируются через 2–3 недели. Прогноз при криптогенной ОП обычно благоприятный и при адекватной терапии ГКС наступает полное излечение [1, 12, 26, 70, 73].

Рентгенологические формы. Выделяют три основных рентгенологических формы ОП: классическую, нодулярную и инфильтративную [1, 20, 34].

1) *Классический вариант*, а это 70% больных, характеризуется множественными, различной плотности, участками консолидации треугольной формы, основанием прилежащим к плевре. Структура чаще неоднородная – на фоне консолидатов нередко визуализируются просветы бронхов по типу воздушной бронхограммы (рис. 1). Типичным является мигрирующий («порхающий») характер участков консолидации [1, 20, 26, 27, 47, 73]. Иногда отмечается спонтанное исчезновение консолидатов, с синхронным появлением новых в других участках легких [1, 26, 39].

Дифференциальный диагноз криптогенной ОП проводят в первую очередь с бактериальной пневмонией, инфильтративным полисегментарным туберкулезом, хронической эозинофильной пневмонией, инвазивной грибковой инфекцией [41, 47, 56, 64, 81, 87].

2) *Нодулярная форма* (одиночный фокальный узел). Ряд авторов [47, 80, 89] подчёркивают редкость проявления ОП в виде одиночного узла консолидации и отмечают значительные трудности дифференциальной диагностики нодулярной криптогенной ОП с периферическим раком. Достоверно диагноз может быть установлен только при хирургической биопсии.

В нашем наблюдении (рис. 2) больная 62 лет в течение одного года без эффекта лечилась по поводу инфильтративного туберкулеза легких. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), выполненной в ДНЦ ФПД, характерных для туберкулеза признаков выявлено не было. Методом исключения, с учетом клинических данных и характер-

ной деформации скелета (ревматоидная артропатия, страдает ревматоидным полиартритом в течение 15 лет), было сделано заключение о вторичной нодулярной ОП. Диагноз морфологически был подтвержден.

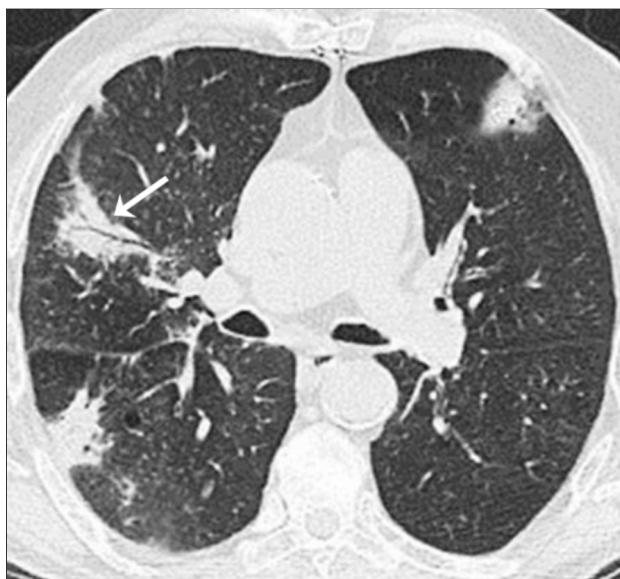
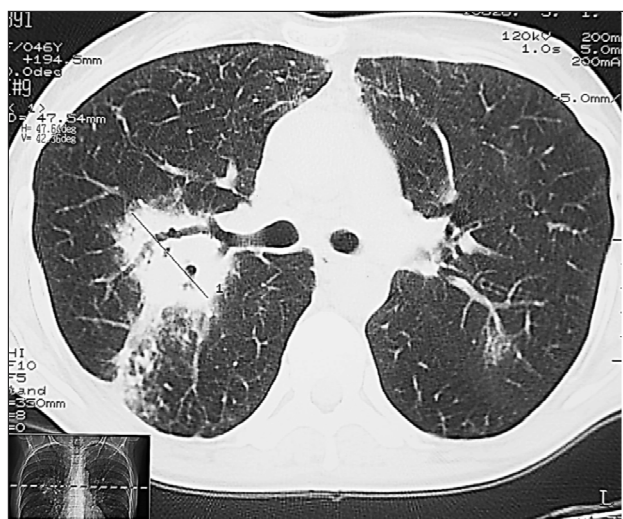


Рис. 1. Больной К., 45 лет, криптогенная ОП. МСКТ, аксиальное реформирование (срез на уровне бифуркации трахеи). Классический вариант. Визуализируются 3 фокуса консолидации, в одном из них (стрелка) определяется картина воздушной бронхограммы.

Вторичная ОП может возникнуть у больных и с другими системными заболеваниями соединительной ткани, такими как: склеродермия, красная волчанка, синдром Шегрена, дерматомиозит, анкилозирующий спондилоартрит и др. [4, 13, 31, 36, 66, 68].

В работе F.Zhao et al. [89], основанной на результатах КТ-исследования репрезентативной когорты (n=45) пациентов с одиночной фокальной ОП, обстоятельно представлена рентгеносемиотика и статистика выявленных рентгенологических признаков этой формы ОП. По данным авторов, консолидаты при этой патологии преимущественно располагались в периферических отделах легких (86,7%), причем в большей мере в правой нижней доле (44,4%).



А



Б

Рис. 2. Одиночная нодулярная консолидация в правом легком, характерная для вторичной ОП. Туберкулез отвергнут, т.к. при МСКТ не визуализировались гранулематозные мелкоочаговые уплотнения (туберкулезный фон) и отмечалось полное отсутствие клинического эффекта при проведении нескольких курсов противотуберкулезной терапии. А – МСКТ, аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи. Б – характерная для ревматоидного полиартрита деформация конечностей.

Все крупные консолидаты были чаще всего многоугольной формы с неровными краями, в то время как небольшие по размерам поражения были склонны к округлым или овальным формам с гладкой границей. Воздушная бронхограмма или мелкие воздушные пузырьки визуализировались в большинстве поражений. В 42% зона консолидаций имела неоднородную структуру с различной плотностью, помимо воздушной составляющей. Большая часть образований вплотную прилежала к плевре. У 20% пациентов регистрировались увеличенные медиастинальные лимфоузлы. Авторы подчеркивают сложность дифференциальной диагностики небольших округлых консолидатов с периферическим раком, что диктует проведение обязательной биопсии.

3) *Инфильтративная (пневмониеподобная форма)* характеризуется обширными (субсегментарными, сегментарными, а иногда и занимающими всю долю) участками сливной, альвеолярной, флюктуирующей, нередко спонтанно разрешающейся инфильтрации [1, 23, 34, 65].

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение (рис. 3). Больной С., 37 лет. В ноябре 2015 г. впервые заболел двусторонней пневмонией. В 2016-2017 гг. неоднократно лечился стационаре от рецидивирующей пневмонии различной (мигрирующей) локализации. Обострение заболевания характеризовалось лихорадкой до 39°C с ознобом, болью в грудной клетке, признаками интоксикации, кровохарканьем. Учитывая клиническую и рентгенологическую картину рецидивов кровохарканья выставлен первоначальный рабочий диагноз идиопатического легочного гемосидероза. Консультирован в ДНЦ ФПД, выполнена МСКТ. Диагностирована криптогенная ОП,

несмотря на то, что кровохарканье не характерно для данного заболевания. При трансторакальной пункционной биопсии диагноз ОП подтвердился. В стационарных условиях в комплексе с комбинированной терапией, проведен курс лечения преднизолоном с положительным клиническим эффектом.

На рисунке 3 представлена серия архивных рентгенограмм, выполненных в различные сроки в течение одного года.

1. Рис. 3а (05.01.2016) – сливная консолидация в нижней доле левого легкого.

2. Рис. 3б (12.01.2016) – через 7 дней после курса антибактериальной терапии отмечается практически полное рассасывание инфильтрации, нормализовалась температура, общее состояние удовлетворительное.

3. Рис. 3в (12.08.2016) – через 7 мес., рецидив – обширная, сливная консолидация, занимающая всю нижнюю долю левого легкого левого легкого. Начат

курс противовоспалительной, антимикробной терапии.

4. Рис. 3г (18.08.2016) – через 6 дней – прогрессирование процесса, появление дополнительного участка консолидации в верхней доле левого легкого.

5. Рис. 3д (01.09.2016) – через 2 недели – положительная динамика, практически полное рассасывание инфильтративных изменений. Большие остаточные, преимущественно субплевральные, инфильтративные изменения. Высокое стояние левого купола диафрагмы за счет плевродиафрагмального сращения.

6. Рис. 3е (20.11.2016) – через 50 дней – полное восстановление пневматизации в левом легком. Появление одиночного округлого участка консолидации (стрелка), в верхней доле правого легкого. Выполнена трансторакальная пункционная биопсия, при гистологическом исследовании – признаки консолидирующей пневмонии.

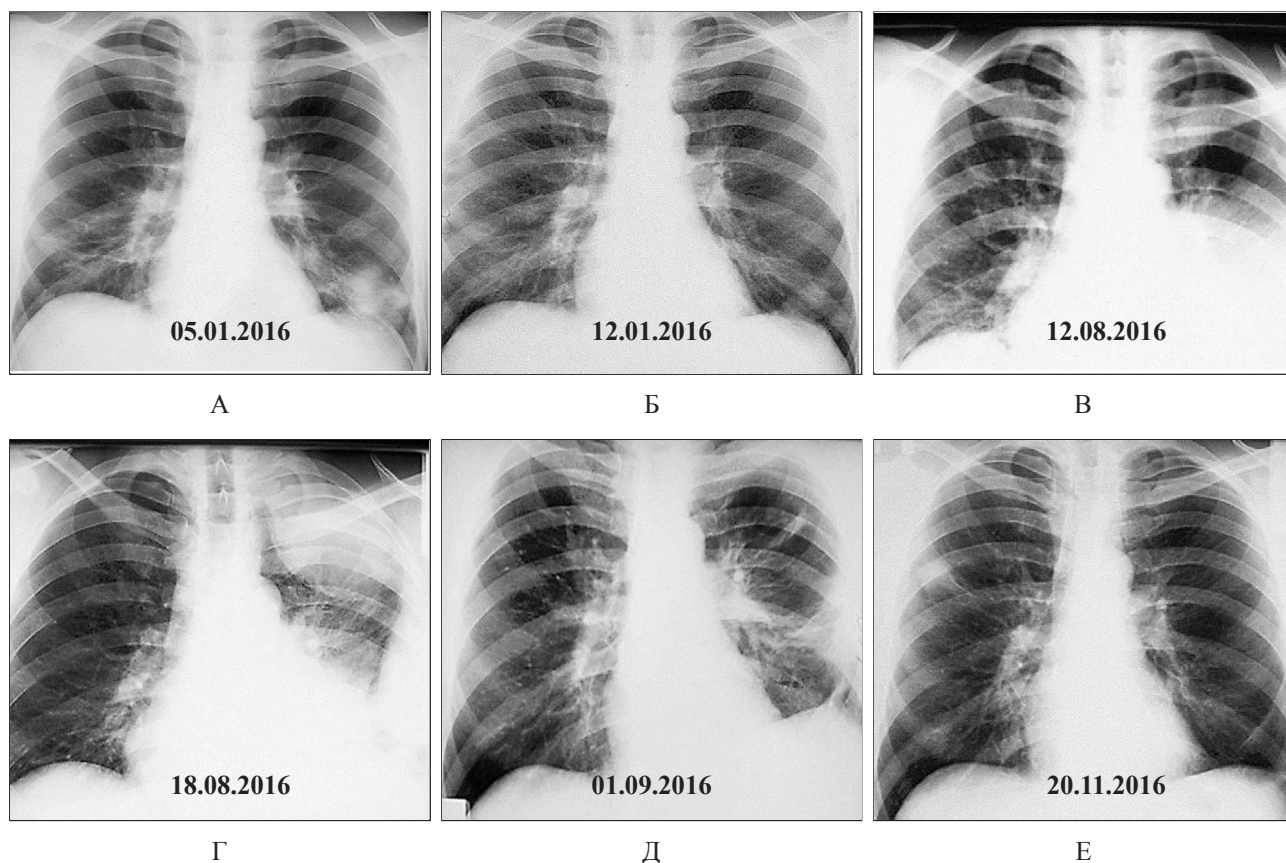
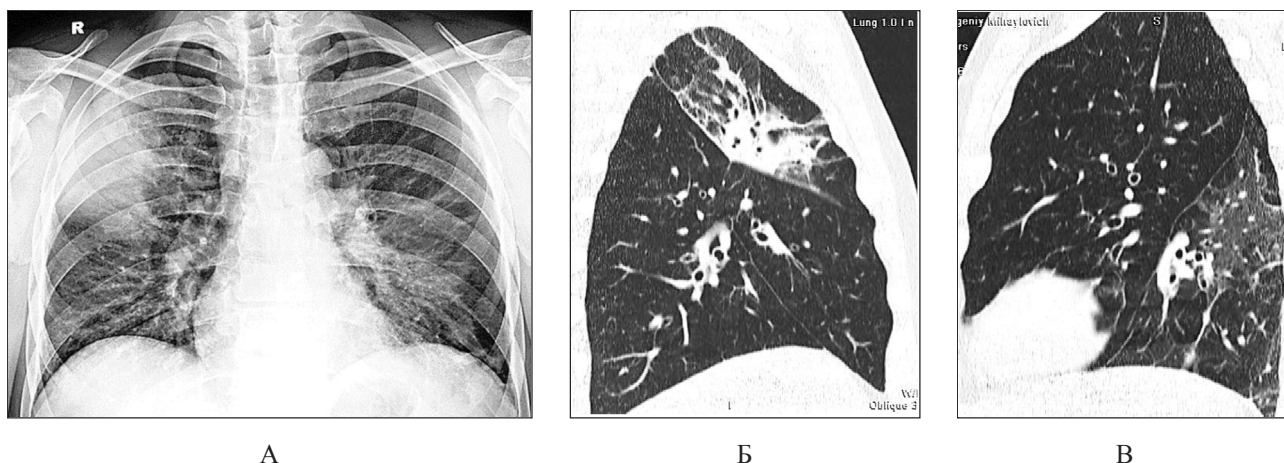


Рис. 3. Больной С., 37 лет. Серия рентгенограмм органов грудной клетки во фронтальной плоскости при годичном динамическом наблюдении. Билатеральная, преимущественно левосторонняя, полисегментарная консолидация без доминирующей (предпочтительной) локализации. Подчеркивается динамичный, мигрирующий («порхающий») характер полиморфных, полисегментарных рентгенологических изменений (консолидаций).

На рисунке 4 представлена рентгенологическая иллюстрация этого же больного при очередном рецидиве заболевания. Рис. 4а – цифровая рентгенограмма во фронтальной плоскости, где выявляется двусторонняя, различной плотности консолидация. Рисунки 4б и 4в отображают МСКТ, в правой и левой, соответственно, боковой проекциях. Более структурно визуализируется характер двух участков обширной консолидации. В верхней доле правого легкого (4б) определяется более плотная субдолевая консолидация с признаками фиб-

ротизации (повышенная плотность, уменьшение объема доли). В нижней доле левого легкого (4в) визуализируется субдолевое снижение пневматизации по типу «матового стекла». Каждый из методов лучевого исследования безусловно дополняют друг друга. Данные особенности структуры консолидатов весьма специфичны для криптогенной ОП, что позволяет достаточно уверенно их дифференцировать от обычной бактериальной пневмонии.



А

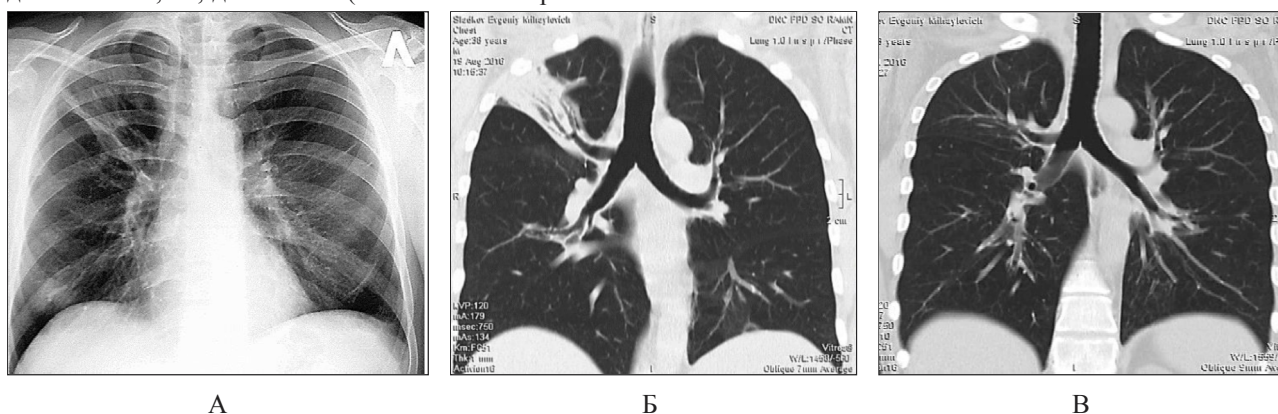
Б

В

Рис. 4. Тот же больной С., 37 лет. Исследование 24.12.2016, очередной рецидив криптогенной ОП. А – цифровая рентгенограмма органов грудной клетки во фронтальной плоскости, определяются 2 участка консолидации: в верхней доле правого легкого (более интенсивное затемнение) и в нижней доле левого легкого (менее интенсивное затемнение). Б – МСКТ в правой боковой проекции: субдолевая неравномерная по плотности консолидация в верхней доле правого легкого, четко ограниченная междолевой бороздой. В – МСКТ в левой боковой проекции: снижение пневматизации по типу «матового стекла», которая занимает практически всю нижнюю долю левого легкого и четко ограничена междолевой бороздой.

На рисунке 5 представлена серия изображений (рентгенограмма и МСКТ во фронтальной плоскости) того же больного С., 37 лет в период очередного рецидива. Рис. 5а, 5б, до лечения (соответственно рентге-

нограмма и МСКТ) и рис. 5в через неделю после начала гормонотерапии – выраженная динамика за короткий срок терапии ГКС.



А

Б

В

Рис. 5. Тот же больной С., 37 лет. А – рентгенограмма во фронтальной плоскости и Б – МСКТ до начала лечения. Характерный признак для криптогенной ОП – «воздушная бронхограмма», исключающая ателектаз. В – МСКТ через 1 неделю от начала терапии ГКС: полное восстановление пневматизации за короткий срок от начала лечения.

Другие весьма патогномоничные для ОП рентгенологические признаки, позволяющие достаточно уверенно диагностировать это заболевание.

Снижение пневматизации, по типу «матового стекла», выявляемое при МСКТ (рис. 4в), достаточно характерно для ОП и, в частности, для криптогенной ОП [4, 8, 46, 66].

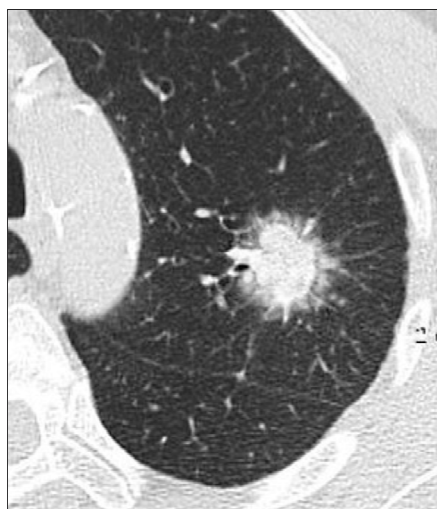
КТ-признак «обратный знак гало» (ОЗГ), от англ. Reversed Halo Sign (RHS) – это, по данным МСКТ, локализованный участок «матового стекла», обранный кольцом или серпом консолидации по периферии (рис. 6 б,в – иллюстрация собственных наблюдений). За рубежом встречается другое определение – «знак атолла» (от англ. atoll – возвышающийся коралловый риф, имеющий вид сплошного или разорванного

кольца, окружающего лагуну). Внешний вид КТ с участком пневматизации по типу матового стекла в ободке уплотнения в виде кольца или полумесяца был впервые подмечен и описан в 1996 г. А.Е. Voloudaki et al. [83]. Авторы считали этот признак характерным исключительно для облитерирующего бронхиолита с ОП. Сам термин «обратный знак гало» был впервые предложен в 2000 г. S. Moon et al. [62].

ОЗГ – это противоположный радиологический феномен от КТ-признака «знак гало» (от англ. halo – ореол, сияние, венец, нимб), который в литературе описывается как зона матового стекла не в центре, как при ОЗГ, вокруг локализованной консолидации (рис. 6а). КТ-признак «знак гало» впервые был описан в 1985 г. J.E. Kuhlman et al. [53], который авторы наблюдали у

больных аспергиллёзом. По мнению ряда исследователей [45, 77], ареол представляет собой области геморрагического инфаркта при инвазивном легочном аспергиллезе. По данным G.R.Alves et al. [25], в случае первичного рака легкого этот признак свидетельствует

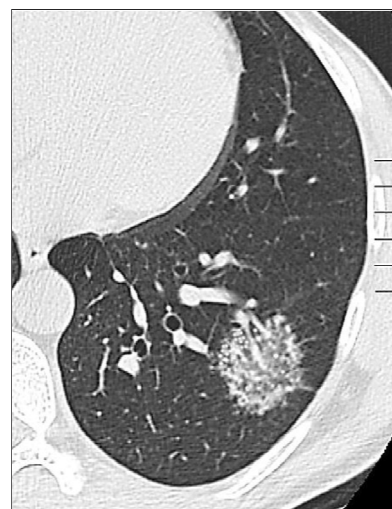
о распространении инвазии за пределами опухоли, а толщина слоя ареола вокруг опухолевого узла коррелирует со степенью ослабления иммунитета у данной категории больных.



А



Б



В

Рис. 6. МСКТ в аксиальной плоскости (проекция нижней доли левого легкого). А – симптом гало (ореола) при периферическом раке – оптический феномен снижения пневматизации по типу «матового стекла» вокруг овального, бугристого уплотнения (образования) лёгочной ткани за счет инвазии опухоли. Б – ОЗГ, зона матового стекла, окружённая по периферии плотной кольцевидной консолидацией – характерный признак для криптогенной ОП. В – ОЗГ при туберкулезе – мелкие гранулематозные узелки отчетливо визуализируются как в ободке уплотнения, так и в центре на фоне «матового стекла».

В последующих работах появилось немало сообщений о том, что ОЗГ можно зарегистрировать при целом ряде других заболеваний, включая инвазивные инфекции легких, паракокцидиомикоз, пневмоцистную пневмонию, туберкулез, внебольничную пневмонию, гранулематоз Вегенера, липоидную пневмонию и саркоидоз. Он также выявляется при легочных новообразованиях и инфаркте при тромбоэмболии легочной артерии, а нередко обнаруживается после лучевой терапии и радиочастотной абляции легочных злокачественных новообразований [42].

Как часто можно обнаружить ОЗГ среди больных ОП? По данным ряда авторов [1, 42, 51], ОЗГ регистрируется у 19-20% больных ОП. E.Marchiori et al. [60] ретроспективно проанализировали когорту (n=79) пациентов, у которых при КТВР определялся ОЗГ. Из них у 41% были инфекционные заболевания (туберкулез, паракокцидиомикоз, зигомикоз, инвазивный легочный аспергиллез, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, криптококкоз) и у 38% – неинфекционные заболевания (криптогенная ОП, легочная эмболия, саркоидоз, отек, бронхиолоальвеолярный рак, гранулематоз Вегенера).

X.Zhan et al. [88] ретроспективно оценили большую когорту пациентов (n=1540) с различными патологическими изменениями в легочной ткани, выявленными при компьютерной томографии (за 2 года в пределах одной клиники). Из них у 108 (7%) был зарегистрирован ОЗГ, в том числе у 43 больных криптогенной ОП, у 40 – туберкулезом легких, у 16 – раком легкого, у 7 –

саркоидозом, у 1 – легочным криптококкозом и у 1 – гранулематозом с полиангиитом. Таким образом, по мнению авторов, ОЗГ – не такой уже редкий диагностический тест: один случай на 14 выявляемых при КТВР различных патологических изменений в легких. Большая часть больных (77%) приходится на 2 заболевания: криптогенную ОП (40%) и туберкулез легких (37%), что позволяет максимально сузить количество заболеваний, требующих дифференциальной диагностики.

Достаточно убедительные дифференциально диагностические критерии между криптогенной ОП и туберкулезом легких в 2011 г. были предложены для повседневного клинического применения G.Marchiori et al. [60]. Авторы на основе морфологического анализа такого радиологического феномена, как ОЗГ, пришли к заключению, что у больных туберкулезом при МСКТ характерна мелкоочаговая диссеминация в зоне матового стекла и ободке уплотнения, которая при биопсии соответствует туберкулезным гранулемам.

Результаты наших исследований подтверждают эту точку зрения (рис. 5в).

В публикации V.N.Maturu, R.Agarwal [61] подчеркивается, что помимо криптогенной ОП и туберкулеза, КТ-феномен ОЗГ наиболее часто встречается при грибковых поражениях, например, мукормикозе.

Таким образом, ОЗГ не является строго специфичным для ОП, но сочетание этого КТ-феномена с множественными мигрирующими альвеолярными инфильтратами, без гранулематозных паренхиматоз-

ных очагов, служит весомым аргументом в пользу диагноза ОП. По данным V.N.Maturu, R.Agarwal [61] при гистологическом изучении КТ-признака ОЗГ у больных ОП, центральный участок матового стекла обусловлен воспалительным инфильтратом в просвете альвеол и межальвеолярных перегородках, а более плотное окружающее кольцо – грануляционной тканью или кровоизлиянием

Общепринято считать, что обычно при ОП отсутствуют плевральный выпот и увеличение внутригрудных лимфатических узлов [26].

Однако, существует альтернативная точка зрения, которая в 2017 г. представлена в публикации N.M.Long et al. [58]. Авторы ретроспективно изучили томографические проявления вторичной ОП в популяции онко-

логических больных (n=151). По их данным плевральный выпот наблюдался у 68 пациентов (45%).

В отношении встречаемости лимфаденопатии у больных ОП также существуют разноречивые точки зрения. Например, в публикации F.Zhao et al. [89] авторы утверждают, что увеличение медиастинальных лимфоузлов может наблюдаться у каждого пятого больного ОП. Существует также точка зрения, что увеличение бронхопульмональных и медиастинальных лимфоузлов может быть при ОП на фоне саркоидоза [12, 48, 64]. Характерный для ОП рентгенологический признак ОЗГ может наблюдаться и, непосредственно, у больных саркоидозом [42, 60, 64, 88]. Подобное наше собственное наблюдение представлено на рисунке 7.

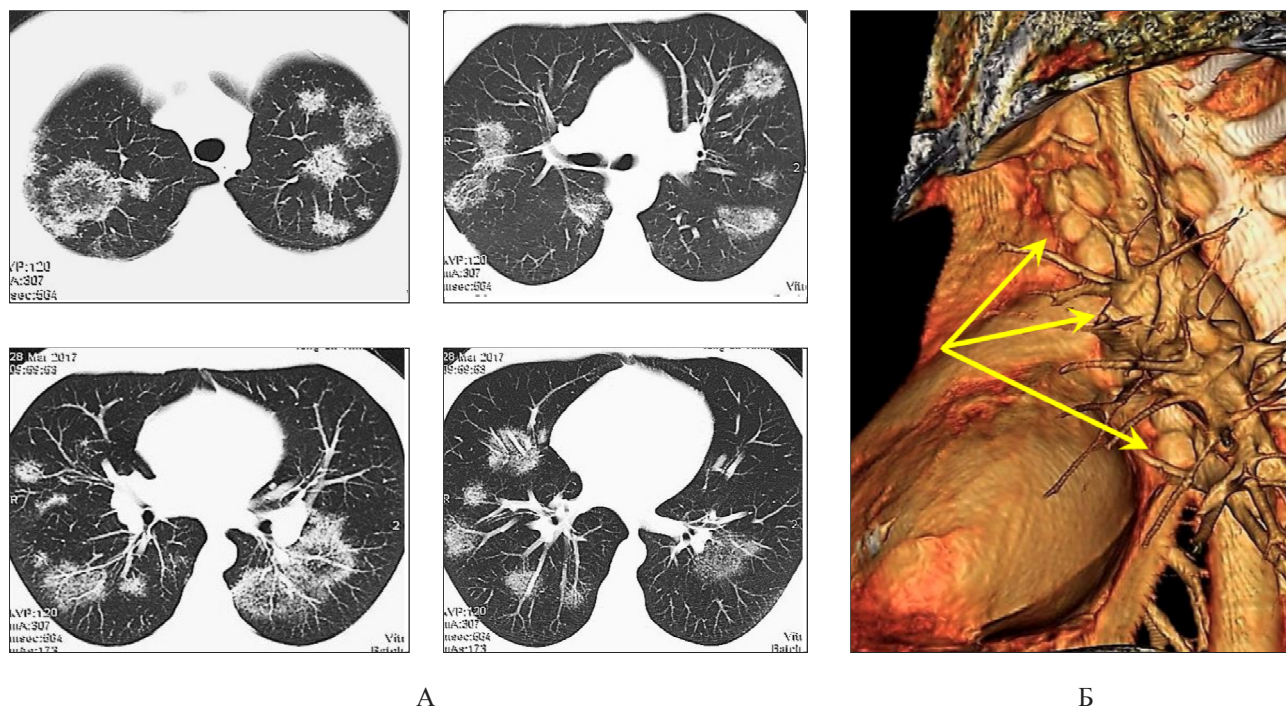


Рис. 7. Больной М., 25 лет, легочно-медиастинальная форма верифицированного морфологически саркоидоза. А – серия аксиальных срезов на различных томографических уровнях. Множественные округлые фокусы консолидации, большая часть из которых по типу ОЗГ. Б – объемный рендеринг в левой косой проекции: увеличенные бронхопульмональные и медиастинальные лимфоузлы.

Морфологическая верификация ОП. Очень важный и непростой вопрос касается морфологической верификации диагноза для различных вариантов ИИП и, в частности, ОП. Точка зрения специалистов по данной проблеме диаметрально противоположная: от необходимости верифицировать диагноз практически во всех случаях [54, 75, 81], до более сдержанного варианта (учитывая инвазивность и возможные осложнения) – проводить биопсию только в сложных и трудных для дифференциальной диагностики случаях [34, 42, 61, 71, 76, 79, 87].

Сторонники безальтернативной биопсии в диагностике ИИП в своих публикациях приводят ряд неоспоримых, по их мнению, доказательств. Например, G.Raghu et al. [75] считают, что без гистологического подтверждения даже опытными специалистами может быть не распознано около трети всех случаев идиопатического легочного фиброза, как одного из вариантов

ИИП.

J.R.Torrealba et al. [81] подчеркивают, что классические рентгенологические данные, включая МСКТ, в диагностике ОП наблюдаются всего лишь в 60% случаев. Авторы считают, что для правильной диагностики ОП предпочтение нужно отдавать хирургической биопсии лёгкого (ХБЛ), а не трансbronхиальным технологиям. Кроме того, авторами акцентируется роль междисциплинарного консенсуса, как важного компонента для правильной диагностики и эффективного управления сложными случаями ОП.

Е.Padrão et al. [71], отмечая высокий риск осложнений при выполнении ХБЛ, предлагают больше использовать методику прицельной, под контролем МСКТ, трансторакальной игольной биопсии у больных ИИП и, в первую очередь, ОП, особенно у пациентов с функциональными нарушениями и с выраженным иммунодефицитом, которым инвазивные процедуры не

могут быть рекомендованы по соображениям безопасности.

F. Lebargy et al. [54] подчеркивают, что с точки зрения патоморфологической диагностики ИИП наиболее эффективна ХБЛ, которая, однако, чревата нередкими осложнениями, в том числе иногда и фатальными. Авторы на основе анализа мировой литературы приводят статистику выполнения двух наиболее распространенных вариантов биопсии: щадящая трансбронхиальная диагностика осуществляется в среднем в 29% случаев, а ХБЛ (более инвазивная, более рискованная, но и более информативная) – в 71% случаев.

Сторонники более взвешенного подхода утверждают, что в практической работе, в диагностике ИИП необходимо, в ряде случаев, начинать эмпирическое лечение как можно раньше, не дожидаясь обязательной морфологической верификации [61].

В международной (ATS/ERS, 2002) междисциплинарной консенсусной классификации ИИП [26] подчеркивается, что у пациентов с клинически доказанными ИИП результаты биопсии нередко бывают отрицательными. Кроме того, существует недостаточная уверенность в диагностической и прогностической ценности гистологического диагноза, который в конечном итоге не изменяет подходы к лечению. Поэтому клиницисты обычно предпочитают полагаться на клинико-рентгенологическую симптоматику, как на предиктор клинического течения и прогноза заболевания, а не подвергать пациента биопсии легкого.

M. Zare Mehrjardi et al. [87] сообщают, что высокая квалификация как рентгенологов, так и клиницистов, знание особенностей рентгеносемиотики ОП, имеют решающее значение для постановки правильного диагноза и позволяет избежать некоторых ненужных биопсий лёгких. M. C. Godoy et al. [42] обращают внимание, что, интегрируя клиническую историю пациента с наличием, например, рентгенологического феномена ОЗГ и других сопутствующих важных томографических данных, рентгенолог может существенно сузить дифференциальный диагноз, что позволяет избежать необходимости биопсии в отдельных случаях, особенно в популяции с ослабленным иммунитетом. Более того, ряд авторов [59, 76, 78] в своих публикациях обозначают дилемму: больше пользы или вреда приносит ХБЛ с целью диагностики диффузных паренхиматозных заболеваний лёгких.

Мы в своей практической работе отдаём предпочтение взвешенному подходу к выбору тактики морфологической верификации диагноза.

Собственное клиническое наблюдение. В качестве примера творческого клинического и рентгенологического подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациентки с криптогенной ОП приводим одно из наших наблюдений.

Больная Д. 59 лет. Поступила в пульмонологическое отделение клиники ДНЦ ФПД 25.04.2018. Хронический бронхит с детства, с редкими обострениями.

Отмечает слабость, потливость, умеренную одышку, боли в нижних отделах грудной клетки слева, которые беспокоят в течение последних 2-х месяцев, причина неизвестна. Принимала ибуклин, ципрофлоксацин. Несмотря на проводимую терапию, симптомы оставались стабильными. За медицинской помощью не обращалась.

В марте 2018 г. во время прохождения профилактического медицинского осмотра на рентгенограмме выявили патологические изменения, рекомендована КТ.

05.03.2018 выполнена МСКТ в одном из диагностических центров. Протокол МСКТ-исследования: «... выявлены множественные зоны снижения плотности легочной ткани до 20-30 мм в диаметре по типу "матового стекла" и множественные полиморфные зоны пневмофиброза». Сделано заключение: «КТ-признаки фиброзирующего альвеолита».

13.03.2018 консультирована пульмонологом другого диагностического центра, выставлен диагноз: ХОБЛ, смешанный тип, ремиссия, диффузный пневмосклероз, локальный фиброз, ДН0. Рекомендовано применение АЦЦ, динамическое наблюдение. Состояние оставалось стабильным.

24.04.2018 пациентка самостоятельно обратилась к пульмонологу ДНЦ ФПД. Госпитализирована в отделение.

25.04.2018 проведена компьютерная томография: «КТ-признаки облитерирующего бронхиолита с ОП».

25.04.2018 выполнена спирография: ОФВ1 101%; ФЖЕЛ 115%; ЖЕЛ 102%; МОС50 57,7%; МОС75 32,4%; ПОС 95,9%; ИТ 91,1%. Заключение: умеренные нарушения на уровне дистальных бронхов. Проба с атропентом отрицательная (ОФВ1 +6,12%). Проба с салбутамолом отрицательная (ОФВ1 +7,84%). Проба с беродуалом сомнительная. После пробы с беродуалом ОФВ1 уменьшился через 15 минут на 5,9%, МОС25/75 на 17,4%, через 30 минут ЖЕЛ возросла на 12,1%. ИТ после пробы 70,2%.

27.04.2018 проведена бронхоскопия. Двусторонний диффузный эндобронхит, ИВ 0-1 ст. Эндоскопические признаки незначительной атрофии слизистой оболочки дистальных бронхов.

ЭКГ от 25.04.2018. Синусовая нормокардия, ЧСС 60 в мин. Э/ось отклонена влево (угол альфа – 10 град). Признаки гипертрофии левых отделов сердца. Замедление хода возбуждения по правой ножке п. Гиса.

Динамика проведенных МСКТ-исследований в различных учреждениях (n=5).

05.03.2018 – первое МСКТ-исследование, выполненное в одном из диагностических центров по месту жительства (предоставлена информация на CD-диске, рис. 8). Сделано ошибочное заключение о фиброзирующем альвеолите на основании выявленных изменений, цитата «...определяются множественные зоны снижения плотности легочной ткани до 20-30 мм в диаметре по типу матового стекла и множественные полиморфные зоны пневмофиброза».

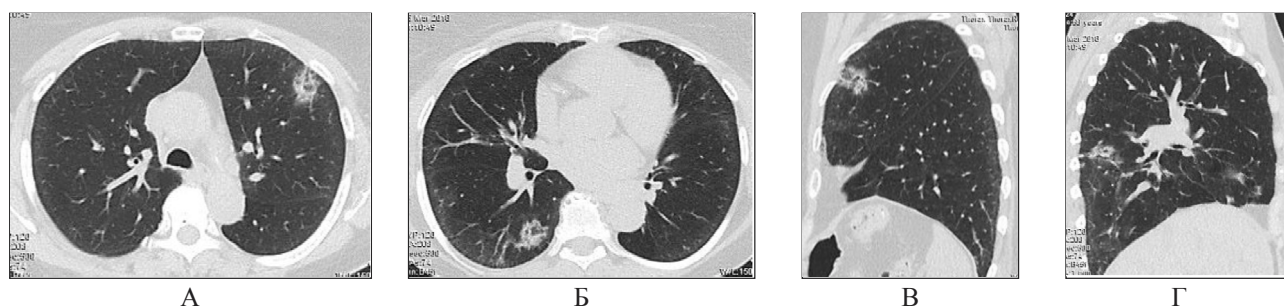


Рис. 8. Комментарии DICOM – информации первого МСКТ-исследования. Больная Д., 59 лет. Первое МСКТ-исследование от 05.03.2018. А и Б – аксиальные срезы. В и Г – мультипланарное реформирование в левой и правой боковых проекциях. В S3 верхней доли правого легкого и в S6 нижней доли левого легкого визуализируется 2 локализованных, без четких границ, неоднородной структуры участка консолидации, на фоне незначительно выраженных участков матового стекла в правом легком (Г).

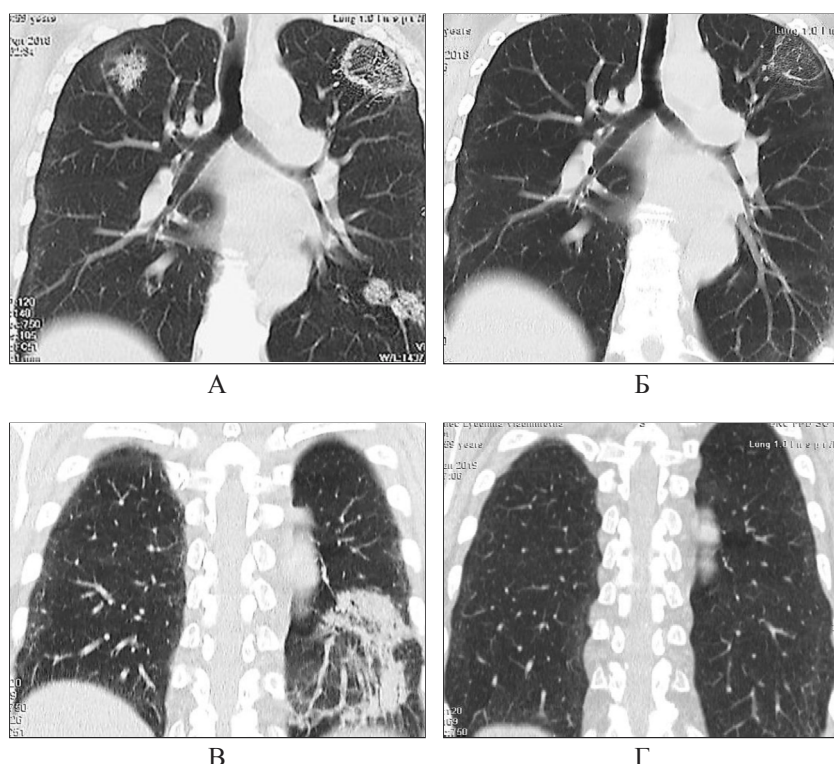


Рис. 9. Больная Д., 59 лет. криптогенная ОП. Серия МСКТ-исследований. А – первое исследование – КТ-признак ОЗГ в верхней доле левого легкого. Локализованный участок консолидации в верхней доле правого легкого и 2 – в нижней доле левого легкого. Б – второе исследование через 11 дней от начала лечения ГКС – выраженная положительная динамика процесса, проявляющаяся полным рассасыванием локализованных участков консолидации в обоих легких. Неполная редукция ОЗГ. В – третье исследование через 5 мес. после последнего исследования – рецидив после отмены курса ГКС, появление нового ОЗГ в S10 нижней доли левого легкого с не полностью замкнутым кольцом консолидации. Г – четвертое исследование, выраженная положительная динамика, через 10 дней от начала терапии ГКС.

Серия МСКТ-исследований в ДНЦ ФПД (рис. 9).

25.04.2018 – первое МСКТ-исследование (через 7 недель) в ДНЦ ФПД (рис. 9а). Выявленная отрицательная динамика: определяемые ранее (первое МСКТ-исследование) участки консолидации в легких «рассосались», появились новые консолидаты в других сегментах обоих легких и, дополнительно, в верхней доле левого легкого, наблюдается кольцевидное образование «обратный знак гало» (ОЗГ). Сделано заключение: КТ-картина характерна для облитерирующего бронхиолита с ОП. В условиях клиники ДНЦ ФПД, наряду с базовыми препаратами, начата ГКС терапия.

07.05.2018 – второе МСКТ-исследование через 11 дней от начала лечения ГКС (рис. 9б). Определяется выраженная положительная динамика процесса, проявляющаяся полным рассасыванием локализованных участков консолидации в правом и левом легких. Неполная редукция рентгенологического феномена ОЗГ.

04.10.2018 – третье МСКТ-исследование через 5 месяцев после последнего исследования (рис.9в). От-

мечается полное исчезновение предыдущих консолидаций и появление нового в S10 нижней доли левого легкого. По форме напоминает «обратный знак гало» с незамкнутым полностью кольцом.

14.10.2018 – четвертое МСКТ-исследование через 10 дней после второго курса ГКС терапии (рис. 9 г). Отмечается редукция участков консолидации и полное восстановление пневматизации.

Таким образом, подводя итоги данной презентации клинического наблюдения больной с криптогенной ОП можно подчеркнуть ряд принципиальных моментов.

На предварительном этапе ведения пациентки следует отметить ошибочную диагностику и рентгенолога, и пульмонолога, что могло привести к серьезным осложнениям. Рентгенолог сделал заключение о фиброзирующем альвеолите, а пульмонолог, работающий в другой клинике, спустя 9 дней выставил диагноз ХОБЛ.

Ни один из этих специалистов не учел, что клинически у пациентки практически отсутствовали респи-

раторные симптомы (в первую очередь одышка), а показатели спирографии были в пределах нормы, что противоречит первичным диагнозам ИФА и ХОБЛ.

С позиции рентгенолога (рис. 8) заключение о фиброзирующем альвеолите не состоятельно. При МСКТ на тот период времени (05.03.2018) в обоих легких преобладали локализованные участки консолидации с перифокальными зонами матового стекла. Главное – это отсутствие характерных для ИФА рентгенологических паттернов: диффузная ретикулярная диссеминация за счет продуктивно-склеротических изменений в строме легких; содовая трансформация в базальных отделах легких; систолическая перегрузка правого желудочка (расширение легочного ствола и магистральных легочных артерий). Кроме того, рентгенологически логично было бы обозначить дифференциально-диагностический ряд сходных по КТ-картине заболеваний: бифокальная фокусная, в первую очередь эозинофильная пневмония; инфильтративный туберкулез; мукомикоз, постпневмонический пневмофиброз.

Врач-пульмонолог, безусловно, должен был учитывать результаты предшествующего МСКТ-исследования. Здесь налицо игнорирование междисциплинарного консенсуса, рекомендованного мировой практикой и федеральными рекомендациями. В результате не приняты во внимание важные рентгенологические изменения в легких, не прокомментировано заключение специалиста-рентгенолога. Вследствие этого, сделано ошибочное заключение о ХОБЛ. Назначено амбулаторное симптоматическое лечение и динамическое наблюдение.

В результате проводимой терапии состояние не улучшилось, и пациентка была вынуждена самостоятельно обратиться в ДНЦ ФПД, где ей 25.04.2018 (через 7 недель) было сделано второе МСКТ-исследование (рис. 9а). Отмечается выраженная отрицательная динамика. Определяемые при первом исследовании участки консолидации в легких спонтанно лизировались, появились новые консолидаты в других сегментах (мигрирующие консолидаты) и, дополнительно, в верхней доле левого легкого сформировалось кольцевидное образование «обратный знак гало» (ОЗГ) – зона матового стекла, окруженная кольцом консолидации. Как нами выше уже отмечалось, ОЗГ встречается при многих заболеваниях, но в 77% случаев наблюдается при криптогенной ОП и туберкулезе [88]. Не следует сбрасывать со счетов и возможное грибковое поражение легких (мукомикоз) [61].

Диагноз криптогенной ОП при дальнейшем обследовании выставлен методом исключения и, в первую очередь, на основе анализа характерных рентгенологических изменений, которые полностью согласуются с клинической картиной.

Выводы

1. В формировании диагноза криптогенной ОП рентгенологическому методу и, в первую очередь, МСКТ с постпроцессинговой обработкой изображений, отводится значительная, а нередко ведущая роль.

2. В типичных случаях диагностика этого редкого заболевания не представляет непреодолимых трудностей, что позволяет отказаться от хирургической биопсии.

3. Ошибочная диагностика рентгенолога и пульмонолога на предварительных этапах наблюдения за больной обусловлена, в основном, недостаточной информированностью (квалификацией) специалистов и отсутствием междисциплинарного консенсуса.

4. Основные критерии (паттерны) диагностики ОП:

- мигрирующие, чаще двусторонние, полисегментарные локализованные участки консолидации;
- в структуре консолидатов нередко изображения воздушной бронхограммы;
- зоны матового стекла;
- рентгенологический признак «обратный знак гало»;
- неэффективность рутинной антибактериальной терапии;
- энергичный ответ на терапию ГКС;
- нередко спонтанная регрессия;
- нередко диссонанс МСКТ-изображения и клинической картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Черняев А.Л. Организующая пневмония // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. №1. С.6–13.
2. Аверьянов А.В. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу (часть I) // Клиническая практика. 2016. №3(27). С.73–76.
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу (часть II) // Клиническая практика. 2016. №4(28). С.58–65.
4. Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом) // Научно-практическая ревматология. 2017. Т.55, №1. С.87–95.
5. Байгозина Е.А., Совалкин В.И., Подгурская Е.П. Дифференциальная диагностика криптогенной организующей пневмонии у больного с вторичным иммунодефицитом // Клиническая медицина. 2012. Т.90, №11. С.62–63.
6. Бестаев Д.В., Бестаева Т.Д. К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2014. Т.8, №4. С.48–53.
7. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Ч.1 // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. №1. С.4–7.
8. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром "матового стекла" при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз // Архив внутренней медицины. 2018. Т.8. №3(41). С.165–175.

9. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенодиагностика различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний // Медицинская визуализация. 2002. №3. С.46–51.
10. Михайлова С.Ф., Денисенко О.А. Организующая пневмония у больного язвенным колитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. №8 (120). С.105–109.
11. Петрова Д.В., Корнилова Т.А., Цеймах И.Я., Крамарь И.П., Белякова И.И., Соснова О.Л., Шойхет Я.Н. Особенности клинического течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от морфологического варианта // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т.118, №3. С.47–51.
12. Рызванович Ю.А., Вовкогон Е.В. Рецидивирующая криптогенная организующая пневмония на фоне саркоидоза лёгких // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013. Т.3, №3. С.57–62.
13. Сорока Н.Ф., Федорович С.Е., Юдина О.А. Поражения легких у пациентов с ревматоидным артритом // Здоровоохранение (Минск). 2018. №5. С.31–39.
14. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В., Каменева М.Ю., Амосова Н.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. №4. С.5–11.
15. Степанян И.Э., Дмитриева Л.И., Сивокосов И.В., Шергина Е.А. Идиопатическая интерстициальная пневмония: возрастные особенности // Клиническая геронтология. 2006. Т.12, №8. С.25–29.
16. Фролова Т.И., Терман Е.А. Клинико-рентгенологические и патоморфологические аспекты интерстициальных заболеваний лёгких // Пермский медицинский журнал. 2013. Т.30, №1. С.26–33.
17. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и патологическая анатомия // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.51–55.
18. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний // Уральский медицинский журнал. 2017. №4(148). С.5–8.
19. Чичкова Н.В., Щедрина И.С. Криптогенная организующая пневмония - относительно благоприятный вариант интерстициального заболевания легких // Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова / под ред. В.А. Сулимова, О.В.Благовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С.38–48.
20. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Юматова Е.А. Лучевая диагностика организующей пневмонии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2010. Вып. 10-4. С.4.
21. Юдин А.Л., Татаринова В.К. Идиопатические интерстициальные пневмонии: фокус на классификацию, патологию и диагностику // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. №1. С.57–70.
22. Юматова Е.А. Компьютерная томография в диагностике организующей пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
23. Akyıl F.T., Ağca M., Misirlioğlu A., Arsev A.A., Akyıl M., Sevim T. Organizing pneumonia as a histopathological term // Turk. Thorac. J. 2017. Vol.18, №3. P.82–87.
24. Alnimer Y. Salah S., Abuqayas B., Alrabi K. Azacitidine-induced cryptogenic organizing pneumonia: a case report and review of the literature // J. Med. Case Rep. 2016. Vol.10. P.15. doi: 10.1186/s13256-016-0803-0
25. Alves G.R., Marchiori E., Irion K., Nin C.S., Watte G., Pasqualotto A.C., Severo L.C., Hochhegger B. The halo sign: HRCT findings in 85 patients // J. Bras. Pneumol. 2016. Vol.42, №6. P.435–439.
26. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol.165, №2. P.277–304.
27. Arbetter K.R., Prakash U.B., Tazelaar H.D., Douglas W.W. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung // Mayo Clin. Proc. 1999. Vol.74, №1. P.27–36. doi: 10.4065/74.1.27
28. Asai N., Yokoi T., Nishiyama N., Koizumi Y., Sakanashi D., Kato H., Hagihara M., Suematsu H., Yamagishi Y., Mikamo H. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews // BMC Infect. Dis. 2017. Vol.17, №1. P.572. doi: 10.1186/s12879-017-2677-1
29. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S., Marquette C.H., Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial // Diagn. Interv. Imaging. 2014. Vol.95, №9. P.771–777.
30. Bartter T., Irwin R.S., Nash G., Balikian J.P., Hollingsworth H.H. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram // Arch. Intern. Med. 1989. Vol.149, №2. P.273–279.
31. Ben Saad A., Joobeur S., Rouetbi N., Mhamed S.C., Skhiri N., Mribah H., El Kamel A. Organizing pneumonia revealing a polymyositis // Pan. Afr. Med. J. 2014. Vol.19. P.116. doi: 10.11604/pamj.2014.19.116.4939
32. Chandra D., Hershberger D.M. Pneumonia, Cryptogenic Organizing. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874/>
33. Chung M.P., Nam B.D., Lee K.S., Han J., Park J.S., Hwang J.H., Cha M.J., Kim T.J. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: Evolutional changes and prognostic determinants // Respirology. 2018. Vol.23, №3. P. 325–330. doi: 10.1111/resp.13188
34. Cottin V., Cordier J.F. Cryptogenic organizing pneumonia // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol.33, №5. P.462–475. doi: 10.1055/s-0032-1325157
35. Davison A.G., Epstein O. Relapsing organising

- pneumonitis in a man with primary biliary cirrhosis, CREST syndrome, and chronic pancreatitis // *Thorax*. 1983. Vol.38, №4. P.316–317.
36. Dong X., Zheng Y., Wang L., Chen W.H., Zhang Y.G., Fu Q. Clinical characteristics of autoimmune rheumatic disease-related organizing pneumonia // *Clin. Rheumatol*. 2018. Vol.37, №4. P.1027–1035.
37. Drakopanagiotakis F., Paschalaki K., Abu-Hijleh M., Aswad B., Karagianidis N., Kastanakis E., Braman S.S., Polychronopoulos V. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis // *Chest*. 2011. Vol.139, №4. P.893–900. doi: 10.1378/chest.10-0883
38. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C., Carrington C.B., Gaensler E.A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // *N. Engl. J. Med*. 1985. Vol.312, №3. P.152–158. doi: 10.1056/NEJM198501173120304
39. Fahim A., Campbell A.P., Hart S.P. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: a consequence of breast radiotherapy // *BMJ Case Rep*. 2012. Vol. 2012. P. bcr1020114987. doi: 10.1136/bcr.10.2011.4987
40. Feinstein M.B., DeSouza S.A., Moreira A.L., Stover D.E., Heelan R.T., Iyriboz T.A., Taur Y., Travis W.D. A comparison of the pathological, clinical and radiographical, features of cryptogenic organising pneumonia, acute fibrinous and organising pneumonia and granulomatous organising pneumonia // *J. Clin. Pathol*. 2015. Vol.68, №6. P.441–447. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202626
41. Froelich M.F., Sommer W.H., Kunz W.G. Koinzidenz der kryptogen-organisierten Pneumonie und der perihepatischen Splenose – eine benigne Differenzialdiagnose zum metastasierten lepidischen Bronchialkarzinom // *Rofo*. 2018. Vol.190, №7. P.640–642. doi: 10.1055/a-0576-1456
42. Godoy M.C., Viswanathan C., Marchiori E., Truong M.T., Benveniste M.F., Rossi S., Marom E.M. The reversed halo sign: update and differential diagnosis // *Br. J. Radiol*. 2012. Vol.85, №1017. P.1226–1235.
43. Grinblat J., Mechlis S., Lewitus Z. Organizing pneumonia-like process: an unusual observation in steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia // *Chest*. 1981. Vol.80, №3. P.259–263.
44. Gurung K. A diagnostic dilemma of cryptogenic organising pneumonia // *JNMA J. Nepal Med. Assoc*. 2012. Vol.52, №188. P.188–191.
45. Huang L., He H., Ding Y., Jin J., Zhan Q. Values of radiological examinations for the diagnosis and prognosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases // *Clin. Respir. J*. 2018. Vol.12, №2. P.499–509.
46. Hunter M., Ludueña A., Telias I., Aruj P., Rausch S., Suárez J.P. Clinical manifestations of organizing pneumonia // *Medicina (B Aires)*. 2016. Vol.76, №6. P.338–342.
47. Huo J.P., Liu C., Jin B.B., Duan F.X., Mei S.H., Li X.G., Zhao Z.G. Cryptogenic organizing pneumonia masquerading as lung carcinoma: A case report and review of the literature // *Exp. Ther. Med*. 2018. Vol.15, №1. P.39–46. doi: 10.3892/etm.2017.5393
48. Iizuka K., Ando J., Masuda A., Ochiai T., Tomomasa R., Yasuda H., Takaku T., Ota Y., Yao T., Gotoh A., Komatsu N. Acute exacerbation of organizing pneumonia leading to sudden death in a patient with sarcoidosis-lymphoma syndrome // *Rinsho Ketsueki*. 2017. Vol.58, №8. P.927–932. doi: 10.11406/rinketsu.58.927
49. Katzenstein A.L., Myers J.L., Prophet W.D., Corley L.S. 3rd, Shin M.S. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinicopathologic study // *Am. J. Surg. Pathol*. 1986. Vol.10, №6. P.373–381.
50. Kikuchi N., Nakayama H. Cryptogenic organising pneumonia after radiotherapy // *BMJ Case Rep*. 2014. Vol.2014. P. bcr2014205812.
51. Kim S.J., Lee K.S., Ryu Y.H., Yoon Y.C., Choe K.O., Kim T.S., Sung K.J. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications // *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2003. Vol.180, №5. P.1251–1254. doi: 10.2214/ajr.180.5.1801251
52. King T.E. Jr., Mortenson R. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience // *Chest*. 1992. Vol.102, Suppl.1. P.8S–13S.
53. Kuhlman J.E., Fishman E.K., Siegelman S.S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis // *Radiology*. 1985. Vol.157, №3. P.611–614. doi: 10.1148/radiology.157.3.3864189
54. Lebargy F., Picard D., Hagenburg J., Toubas O., Perotin J.M., Sandu S., Deslee G., Dury S. Micronodular pattern of organizing pneumonia: Case report and systematic literature review // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol.96, №3. P.e5788. doi: 10.1097/MD.0000000000005788
55. Lee K.S., Kullnig P., Hartman T.E., Muller N.L. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients // *AJR. Am. J. Roentgenol*. 1994. Vol.162, №3. P.543–546. doi: 10.2214/ajr.162.3.8109493
56. Lim S.M., An H.J., Park H.S., Kwon H.J., Y Kim E., Hur J., Moon Y.W. Organizing pneumonia resembling disease progression in a non-small-cell lung cancer patient receiving ceritinib: A case report // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol.97, №31. P.e11646.
57. Lohr R.H., Boland B.J., Douglas W.W., Dockrell D.H., Colby T.V., Swensen S.J., Wollan P.C., Silverstein M.D. Organizing pneumonia: features and prognosis of cryptogenic, secondary and focal variants // *Arch. Intern. Med*. 1997. Vol.157, №12. P.1323–1329.
58. Long N.M., Plodkowski A.J., Schor-Bardach R., Geyer A.I., Zheng J., Moskowitz C.S., Ginsberg M.S. Computed tomographic appearance of organizing pneumonia in an oncologic patient population // *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2017. Vol.41, №3. P.437–441.
59. Maldonado F., Ryu J.H. Surgical biopsy for diffuse parenchymal lung diseases: are we causing more harm than good? // *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2009. Vol.16, №4. P.227–228. doi: 10.1097/LBR.0b013e3181bb7371
60. Marchiori E., Zanetti G., Irion K.L., Nobre L.F., Hochegger B., Mançano A.D., Escuissato D.L. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia // *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2011. Vol.197, №6. P.1324–1327.
61. Maturu V.N., Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review // *Respir. Care*. 2014. Vol.59, №9. P.1440–

1449. doi: 10.4187/respcare.0302

62. Moon S., Ryu Y.H., Kim S., Choe K.O., Lee J., Sung K. Reversed halo sign: a new supplementary CT finding in confident diagnosis of BOOP // *Radiology*. 2000. Vol.217(S). P.335.

63. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1990. Vol.154, №5. P.983–987. doi: 10.2214/ajr.154.5.2108572

64. Neelambra A.N., Acharya V., Sundararajan S. Cryptogenic organizing pneumonia with sarcoidosis overlap: an atypical case study // *Case Rep. Med.* 2018. Vol.2018. P.4316109. doi: 10.1155/2018/4316109

65. Nieto-Codesido I., Hermida-Romero T., Marcos P.J. Subacute pneumonia as a manifestation of acute fibrinous and organizing pneumonia // *Arch. Bronconeumol.* 2017. Vol.53, №3. P.167–168. doi: 10.1016/j.arbres.2016.07.001

66. Nishimoto K., Suzuki S., Uto T., Sagisaka S., Sato J., Imokawa S., Yasuda K., Kageyama H., Suda T. Case of organizing pneumonia associated with sweet's syndrome // *Arerugi*. 2014. Vol.63, №7. P.938–944.

67. Nishino M., Mathai S.K., Schoenfeld D., Digumarthy S.R., Kradin R.L. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia // *Hum. Pathol.* 2014. Vol.45, №2. P.342–351.

68. Ohe M., Shida H., Horita T., Ito K., Sugiura M., Hattori A., Oku K. Successful treatment of three patients with organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis using clarithromycin and prednisolone // *Drug Discov. Ther.* 2017. Vol.11, №4. P.218–222.

69. Omar M., Goli S., Ramnarine I., Sakhamuri S. Organizing pneumonia: contemplate beyond cryptogenic // *Am. J. Med.* 2018. Vol.131, №3. P.e81–e85.

70. Otani K., Seo Y., Ogawa K. Radiation-induced organizing pneumonia: a characteristic disease that requires symptom-oriented management // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol.18, №2. P.E281. doi: 10.3390/ijms18020281

71. Padrão E., Rodrigues M., Guimarães S., Caetano Mota P., Melo N., Souto Moura C., Morais A., Pereira J.M. Diagnostic yield of computed tomography-guided trans-thoracic lung biopsy in diffuse lung diseases // *Respiration*. 2018. Vol.96, №5. P.455–463. doi: 10.1159/000489934

72. Pathak V., Kuhn J.M., Durham C., Funkhouser W.K., Henke D.C. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014. Vol.11, №1. P.87–91. doi: 10.1513/AnnalsATS.201308-261CR

73. Petitpierre N., Beigelman C., Letovanec I., Lazor R. Cryptogenic organizing pneumonia // *Rev. Mal. Respir.* 2016. Vol.33, №8. P.703–717.

74. Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R., Bestry I., Skoczylas A., Szczepulska-Wójcik E., Gawryluk D., Rudziński P., Chorostowska-Wynimko J., Roszkowski-Sliż K. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study // *PLoS One*. 2017. Vol.12, №9. P.e0184739.

75. Raghu G., Lynch D., Godwin J.D., Webb R., Colby T.V., Leslie K.O., Behr J., Brown K.K., Egan J.J., Flaherty

K.R., Martinez F.J., Wells A.U., Shao L., Zhou H., Pedersen P.S., Sood R., Montgomery A.B., O'Riordan T.G. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol.2, №4. P.277–284. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70011-6

76. Rotolo N., Imperatori A., Dominiononi L., Facchini A., Conti V., Castiglioni M., Spanevello A. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015. Vol.32, №3. P.251–258.

77. Sassi C., Stanzani M., Lewis R.E., Vianelli N., Tarsi A., Poerio A., Cavo M., Battista G. Radiologic findings of Fusarium pneumonia in neutropenic patients // *Mycoses*. 2017. Vol.60, №2. P.73–78. doi: 10.1111/myc.12538

78. Sharma S. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis: to biopsy or not to biopsy // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012. Vol.18, №5. P.528–529. doi: 10.1097/MCP.0b013e328356af51

79. Smith M., Dalurzo M., Panse P., Parish J., Leslie K. Usual interstitial pneumonia pattern fibrosis in surgical lung biopsies: clinical, radiological and histopathological clues to aetiology // *J. Clin. Pathol.* 2013. Vol.66, №10. P.896–903. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201442

80. Sugiura K., Muro Y., Akiyama M. Solitary organizing pneumonia mimicking lung adenocarcinoma in systemic sclerosis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol.66, Iss.9. P.2648. doi: 10.1002/art.38670

81. Torrealba J.R., Fisher S., Kanne J.P., Butt Y.M., Glazer C., Kershaw C., Burguete D., Gokaslan T., Batra K. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia // *Hum. Pathol.* 2018. Vol.71. P.30–40. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.028

82. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King T.E. Jr., Lynch D.A., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Ryu J.H., Selman M., Wells A.U., Behr J., Bouros D., Brown K.K., Colby T.V., Collard H.R., Cordeiro C.R., Cottin V., Crestani B., Drent M., Dudden R.F., Egan J., Flaherty K., Hoggaboam C., Inoue Y., Johkoh T., Kim D.S., Kitaichi M., Loyd J., Martinez F.J., Myers J., Protzko S., Raghu G., Richeldi L., Sverzellati N., Swigris J., Valeyre D., ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.188, №6. P.733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST

83. Voloudaki A.E., Bouros D.E., Froudarakis M.E., Datseris G.E., Apostolaki E.G., Gourtsoyiannis N.C. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) // *Acta Radiol.* 1996. Vol.37, №6. P.889–892. doi: 10.1177/02841851960373P289

84. White K.A., Ruth-Sahd L.A. Bronchiolitis oblit-

erans organizing pneumonia // Crit. Care Nurse. 2007. Vol.27 №3. P.53–66.

85. Yılmaz S., Akıncı Özyürek B., Erdoğan Y., Cirit Koçer B., Demirağ F., Dadalı Y., Büyükyaylacı Özden S. Retrospective evaluation of patients with organizing pneumonia: is cryptogenic organizing pneumonia different from secondary organizing pneumonia? // Tuberk. Toraks. 2017. Vol.65, №1. P.1–8.

86. Zaman T., Watson J., Zaman M. Cryptogenic organizing pneumonia with lung nodules secondary to pulmonary manifestation of crohn disease // Clin. Med. Insights Case Rep. 2017. Vol.10. P.1179547617710672. doi: 10.1177/1179547617710672

87. Zare Mehrjardi M., Kahkouee S., Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review // Br. J. Radiol. 2017. Vol.90, №1071. P.20160723. doi: 10.1259/bjr.20160723

88. Zhan X., Zhang L., Wang Z., Jin M., Liu M., Tong Z. Reversed halo sign: presents in different pulmonary diseases // PLoS One. 2015. Vol.10, №6. P.e0128153. doi: 10.1371/journal.pone.0128153

89. Zhao F., Yan S.X., Wang G.F., Wang J., Lu P.X., Chen B., Yuan J., Zhang S.Z., Wang Y.X. CT features of focal organizing pneumonia: an analysis of consecutive histopathologically confirmed 45 cases // Eur. J. Radiol. 2014. Vol.83, №1. P.73–78. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.017

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Chernyaev A.L. Organizing pneumonia. Atmosfera. *Pul'monologiya i allergologiya* 2011; 1:6–13 (in Russian).

2. Averyanov A.V. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic lungs fibrosis (part I). *Klinicheskaya praktika* 2016; 3(27):73–76 (in Russian).

3. Averyanov A.V., Lesnyak V.N. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic lungs fibrosis (part II). *Klinicheskaya praktika* 2016; 4(28):58–65 (in Russian).

4. Ananyeva L.P. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(1):87–95 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-87-95>

5. Baigozina E.A., Sovalkin V.I., Podgurskaia E.P. Differential diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia in a patient with secondary immunodeficiency. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012; 90(11):62–63 (in Russian).

6. Bestaev D.V., Bestaeva T.D. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal* 2014; 8(4):48–53 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-48-53>

7. Il'kovich M.M. Interstitial lung disease: reasoning on the actual topic. P.1. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozheniye k zhurnalul Consilium Medicum* 2014; 1:4–7 (in Russian).

8. Karnaushkina M.A., Averyanov A.V., Lesnyak V.N. Ground glass opacity on CT of the chest in clinical practice: pathogenesis, clinical relevance, differential diagnose. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2018; 8(3):165–175 (in Russian). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-

175

9. Kotliarov P.M., Georgiadi S.G. Radiological diagnosis of different idiopathic interstitial pneumonia. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2002; 3:46–51 (in Russian).

10. Mikhailova S.F., Denisenko O.A. Organized pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2015; 8:105–109 (in Russian).

11. Petrova D.V., Kornilova T.A., Tseimakh I.Ya., Kramar I.P., Beliakova I.I., Sosnova O.L., Shoikhet Ya.N. Clinical manifestations of idiopathic interstitial pneumonia depending on its morphological form. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2013; 118(3):47–51 (in Russian).

12. Ryzvanovich Yu.A., Vovkogon E.V. Recurrent cryptogenic organizing pneumonia associated with pulmonary sarcoidosis. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2013; 3(3):57–62 (in Russian).

13. Soroka N.F., Fedorovich S.E., Yudina O.A. Pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Zdravookhraneniye (Minsk)* 2018; 5:31–39 (in Russian).

14. Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Y., Amosova N.A. Computed tomography in evaluating the development of different types of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *Journal of radiology and nuclear medicine* 2015; (4):5–11. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11> (in Russian).

15. Stepanyan I.E., Dmitrieva L.I., Sivokozov I.V., Shergina E.A. Idiopathic interstitial pneumonia: age aspects. *Klinicheskaya gerontologiya* 2006; 12(8):25–29 (in Russian).

16. Frolova T.I., Terman E.A. Clinicoroentgenological and morphological aspects of interstitial lung diseases. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 30(1):26–33 (in Russian).

17. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Idiopathic interstitial pneumonia, classification and pathological anatomy. Atmosfera. *Pul'monologiya i allergologiya* 2013; 2:51–55 (in Russian).

18. Cherniaev A.L., Samsonova M.V. Diagnostics of idiopathic interstitial pneumonias. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 4:5–8 (in Russian).

19. Chichkova N.V., Schhedrina I.S. Cryptogenic organized pneumonia is a relatively favorable variant of interstitial lung disease. In: Sulimov V.A., Blagova O.V., editors. Clinical reviews in the Faculty Therapeutic Clinic named after. V.N.Vinogradov. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 38–48 (in Russian).

20. Yudin A.L., Afanaseva N.I., Abovich Yu.A., Yumatova E.A. Radiation diagnostics of organizing pneumonia. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* 2010; 10:4 (in Russian).

21. Yudin A.A., Tatarinova V.K. Idiopathic interstitial pneumonia: focus of classification, pathology and diagnosis. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozheniye k zhurnalul Consilium Medicum* 2016; 1:57–70 (in Russian).

22. Yumatova E.A. Computed tomography in the diagnosis of organizing pneumonia: abstract of PhD thesis. Moscow; 2010 (in Russian).

23. Akyıl F.T., Ağca M., Mısırlıoğlu A., Arsev A.A.,

Akyıl M., Sevim T. Organizing pneumonia as a histopathological term. *Turk. Thorac J.* 2017; 18(3):82–87. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16047

24. Alnimer Y. Salah S., Abuqayas B., Alrabi K. Azacitidine-induced cryptogenic organizing pneumonia: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2016; 10:15. doi: 10.1186/s13256-016-0803-0

25. Alves G.R., Marchiori E., Irion K., Nin C.S., Watte G., Pasqualotto A.C., Severo L.C., Hochhegger B. The halo sign: HRCT findings in 85 patients. *J. Bras. Pneumol.* 2016; 42(6):435–439. doi: 10.1590/S1806-37562015000000029

26. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(2):277–304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01

27. Arbetter K.R., Prakash U.B., Tazelaar H.D., Douglas W.W. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74(1):27–36. doi: 10.4065/74.1.27

28. Asai N., Yokoi T., Nishiyama N., Koizumi Y., Sakanashi D., Kato H., Hagihara M., Suematsu H., Yamagishi Y., Mikamo H. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1):572. doi: 10.1186/s12879-017-2677-1

29. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S., Marquette C.H., Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial. *Diagn. Interv. Imaging* 2014; 95(9):771–777. doi: 10.1016/j.diii.2014.01.004

30. Bartter T., Irwin R.S., Nash G., Balikian J.P., Hollingsworth H.H. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149(2):273–279.

31. Ben Saad A., Joobeur S., Rouetbi N., Mhamed S.C., Skhiri N., Mribah H., El Kamel A. Organizing pneumonia revealing a polymyositis. *Pan. Afr. Med. J.* 2014; 19:116. doi: 10.11604/pamj.2014.19.116.4939

32. Chandra D., Hershberger D.M. Pneumonia, Cryptogenic Organizing. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874/>

33. Chung M.P., Nam B.D., Lee K.S., Han J., Park J.S., Hwang J.H., Cha M.J., Kim T.J. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: Evolutional changes and prognostic determinants. *Respirology* 2018; 23(3):325–330. doi: 10.1111/resp.13188

34. Cottin V., Cordier J.F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33(5):462–475. doi: 10.1055/s-0032-1325157

35. Davison A.G., Epstein O. Relapsing organising pneumonitis in a man with primary biliary cirrhosis, CREST syndrome, and chronic pancreatitis. *Thorax* 1983; 38(4):316–317.

36. Dong X., Zheng Y., Wang L., Chen W.H., Zhang Y.G., Fu Q. Clinical characteristics of autoimmune rheumatic disease-related organizing pneumonia. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(4):1027–1035. doi: 10.1007/s10067-017-3694-6

37. Drakopanagiotakis F., Paschalaki K., Abu-Hijleh M., Aswad B., Karagianidis N., Kastanakis E., Braman S.S., Polychronopoulos V. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011; 139(4):893–900. doi: 10.1378/chest.10-0883

38. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C., Carrington C.B., Gaensler E.A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312(3):152–158. doi: 10.1056/NEJM198501173120304

39. Fahim A., Campbell A.P., Hart S.P. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: a consequence of breast radiotherapy. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: bcr1020114987. doi: 10.1136/bcr.2011.4987

40. Feinstein M.B., DeSouza S.A., Moreira A.L., Stover D.E., Heelan R.T., Iyriboz T.A., Taur Y., Travis W.D. A comparison of the pathological, clinical and radiographical, features of cryptogenic organising pneumonia, acute fibrinous and organising pneumonia and granulomatous organising pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68(6):441–447. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202626

41. Froelich M.F., Sommer W.H., Kunz W.G. Koinzidenz der kryptogen-organisierten Pneumonie und der perihepatischen Splenose – eine benigne Differenzialdiagnose zum metastasierten lepidischen Bronchialkarzinom. *Rofo* 2018; 190(7):640–642. doi: 10.1055/a-0576-1456

42. Godoy M.C., Viswanathan C., Marchiori E., Truong M.T., Benveniste M.F., Rossi S., Marom E.M. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br. J. Radiol.* 2012; 85(1017):1226–1235. doi: 10.1259/bjr/54532316

43. Grinblat J., Mechlis S., Lewitus Z. Organizing pneumonia-like process: an unusual observation in steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia. *Chest* 1981; 80(3):259–263.

44. Gurung K. A diagnostic dilemma of cryptogenic organising pneumonia. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2012; 52(188):188–191.

45. Huang L., He H., Ding Y., Jin J., Zhan Q. Values of radiological examinations for the diagnosis and prognosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin. Respir. J.* 2018; 12(2):499–509. doi:10.1111/crj.12551

46. Hunter M., Ludueña A., Telias I., Aruj P., Rausch S., Suárez J.P. Clinical manifestations of organizing pneumonia. *Medicina (B Aires)* 2016; 76(6):338–342.

47. Huo J.P., Liu C., Jin B.B., Duan F.X., Mei S.H., Li X.G., Zhao Z.G. Cryptogenic organizing pneumonia masquerading as lung carcinoma: A case report and review of the literature. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(1):39–46. doi: 10.3892/etm.2017.5393

48. Iizuka K., Ando J., Masuda A., Ochiai T., Tomomasa R., Yasuda H., Takaku T., Ota Y., Yao T., Gotoh A.,

Komatsu N. Acute exacerbation of organizing pneumonia leading to sudden death in a patient with sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2017; 58(8):927–932. doi: 10.11406/rinketsu.58.927

49. Katzenstein A.L., Myers J.L., Prophet W.D., Corley L.S. 3rd, Shin M.S. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10(6):373–381.

50. Kikuchi N., Nakayama H. Cryptogenic organising pneumonia after radiotherapy. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2014205812. doi: 10.1136/bcr-2014-205812

51. Kim S.J., Lee K.S., Ryu Y.H., Yoon Y.C., Choe K.O., Kim T.S., Sung K.J. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2003; 180(5):1251–1254. doi: 10.2214/ajr.180.5.1801251

52. King T.E.Jr., Mortenson R. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 102(1 Suppl.): 8S–13S.

53. Kuhlman J.E., Fishman E.K., Siegelman S.S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology.* 1985; 157(3):611–614. doi: 10.1148/radiology.157.3.3864189

54. Lebargy F., Picard D., Hagenburg J., Toubas O., Perotin J.M., Sandu S., Deslee G., Dury S. . Micronodular pattern of organizing pneumonia: Case report and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(3):e5788.

55. Lee K.S., Kullnig P., Hartman T.E., Muller N.L. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1994; 162(3):543–546. doi: 10.2214/ajr.162.3.8109493

56. Lim S.M., An H.J., Park H.S., Kwon H.J., Y Kim E., Hur J., Moon Y.W. Organizing pneumonia resembling disease progression in a non-small-cell lung cancer patient receiving ceritinib: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(31):e11646. doi: 10.1097/MD.0000000000001164

57. Lohr R.H., Boland B.J., Douglas W.W., Dockrell D.H., Colby T.V., Swensen S.J., Wollan P.C., Silverstein M.D. Organizing pneumonia: features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157(12):1323–1329.

58. Long N.M., Plodkowski A.J., Schor-Bardach R., Geyer A.I., Zheng J., Moskowitz C.S., Ginsberg M.S. Computed tomographic appearance of organizing pneumonia in an oncologic patient population. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2017; 41(3):437–441. doi: 10.1097/RCT.0000000000000520

59. Maldonado F., Ryu J.H. Surgical biopsy for diffuse parenchymal lung diseases: are we causing more harm than good? *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16(4):227–228. doi: 10.1097/LBR.0b013e3181bb7371

60. Marchiori E., Zanetti G., Irion K.L., Nobre L.F., Hochegger B., Mançano A.D., Escuissato D.L. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2011; 197(6):1324–1327. doi: 10.2214/AJR.11.6543

61. Maturu V.N., Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir. Care* 2014; 59(9):1440–1449. doi: 10.4187/respcare.0302

62. Moon S., Ryu Y.H., Kim S., Choe K.O., Lee J., Sung K. Reversed halo sign: a new supplementary CT finding in confident diagnosis of BOOP. *Radiology* 2000; 217(S):335.

63. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1990; 154(5):983–987. doi: 10.2214/ajr.154.5.2108572

64. Neelambra A.N., Acharya V., Sundararajan S. Cryptogenic organizing pneumonia with sarcoidosis overlap: an atypical case study. *Case Rep. Med.* 2018; 2018: 4316109. doi: 10.1155/2018/4316109

65. Nieto-Codesido I., Hermida-Romero T., Marcos P.J. Subacute pneumonia as a manifestation of acute fibrinous and organizing pneumonia. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53(3):167–168. doi: 10.1016/j.arbres.2016.07.001

66. Nishimoto K., Suzuki S., Uto T., Sagisaka S., Sato J., Imokawa S., Yasuda K., Kageyama H., Suda T. Case of organizing pneumonia associated with sweet's syndrome. *Aerugi* 2014; 63(7):938–944.

67. Nishino M., Mathai S.K., Schoenfeld D., Digumarthy S.R., Kradin R.L. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2014; 45(2):342–351. doi: 10.1016/j.hum-path.2013.09.010

68. Ohe M., Shida H., Horita T., Ito K., Sugiura M., Hattori A., Oku K. Successful treatment of three patients with organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis using clarithromycin and prednisolone. *Drug Discov. Ther.* 2017; 11(4):218–222. doi: 10.5582/ddt.2017.01043

69. Omar M., Goli S., Ramnarine I., Sakhamuri S. Organizing pneumonia: contemplate beyond cryptogenic. *Am. J. Med.* 2018; 131(3):e81–e85. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.003

70. Otani K., Seo Y., Ogawa K. Radiation-induced organizing pneumonia: a characteristic disease that requires symptom-oriented management. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(2): E281. doi: 10.3390/ijms18020281

71. Padrão E., Rodrigues M., Guimarães S., Caetano Mota P., Melo N., Souto Moura C., Morais A., Pereira J.M. Diagnostic yield of computed tomography-guided trans-thoracic lung biopsy in diffuse lung diseases. *Respiration* 2018; 96(5): 455–463. doi: 10.1159/000489934

72. Pathak V., Kuhn J.M., Durham C., Funkhouser W.K., Henke D.C. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(1):87–91. doi: 10.1513/AnnalsATS.201308-261CR

73. Petitpierre N., Beigelman C., Letovanec I., Lazor R. Cryptogenic organizing pneumonia. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33(8):703–717. doi: 10.1016/j.rmr.2015.08.004

74. Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R., Bestry I., Skoczylas A., Szczepulska-Wójcik E., Gawryluk D., Rudziński P., Chorostowska-Wynimko J., Roszkowski-Sliż K. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational

study. *PLoS One* 2017; 12(9):e0184739. doi: 10.1371/journal.pone.0184739

75. Raghu G., Lynch D., Godwin J.D., Webb R., Colby T.V., Leslie K.O., Behr J., Brown K.K., Egan J.J., Flaherty K.R., Martinez F.J., Wells A.U., Shao L., Zhou H., Pedersen P.S., Sood R., Montgomery A.B., O'Riordan T.G. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(4):277–284. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70011-6

76. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L., Facchini A., Conti V., Castiglioni M., Spanevello A. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32(3):251–258.

77. Sassi C., Stanzani M., Lewis R.E., Vianelli N., Tarsi A., Poerio A., Cavo M., Battista G. Radiologic findings of *Fusarium* pneumonia in neutropenic patients. *Mycoses* 2017; 60(2):73–78. doi: 10.1111/myc.12538

78. Sharma S. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis: to biopsy or not to biopsy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18(5):528–529. doi: 10.1097/MCP.0b013e328356af51

79. Smith M., Dalurzo M., Panse P., Parish J., Leslie K. Usual interstitial pneumonia pattern fibrosis in surgical lung biopsies: clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66(10):896–903. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201442

80. Sugiura K., Muro Y., Akiyama M. Solitary organizing pneumonia mimicking lung adenocarcinoma in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(9):2648. doi: 10.1002/art.38670

81. Torrealba J.R., Fisher S., Kanne J.P., Butt Y.M., Glazer C., Kershaw C., Burguete D., Gokaslan T., Batra K. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2018; 71:30–40. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.028

82. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King T.E. Jr., Lynch D.A., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Ryu J.H., Selman M., Wells A.U., Behr J., Bouros D., Brown K.K., Colby T.V., Collard H.R., Cordeiro C.R., Cottin V., Cres-

tani B., Drent M., Dudden R.F., Egan J., Flaherty K., Hoggaboam C., Inoue Y., Johkoh T., Kim D.S., Kitaichi M., Loyd J., Martinez F.J., Myers J., Protzko S., Raghu G., Richeldi L., Sverzellati N., Swigris J., Valeyre D., ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(6):733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST

83. Voloudaki A.E., Bouros D.E., Froudarakis M.E., Datsis G.E., Apostolaki E.G., Gourtsoyiannis N.C. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Acta Radiol.* 1996; 37(6):889–892. doi: 10.1177/02841851960373P289

84. White K.A., Ruth-Sahd L.A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Crit. Care Nurse* 2007; 27(3):53–66.

85. Yılmaz S., Akıncı Özyürek B., Erdoğan Y., Cirit Koçer B., Demirağ F., Dadalı Y., Büyükyaylacı Özden S. Retrospective evaluation of patients with organizing pneumonia: is cryptogenic organizing pneumonia different from secondary organizing pneumonia? *Tuberk. Toraks* 2017; 65(1):1–8.

86. Zaman T., Watson J., Zaman M. Cryptogenic organizing pneumonia with lung nodules secondary to pulmonary manifestation of crohn disease. *Clin. Med. Insights Case Rep.* 2017; 10:1179547617710672. doi: 10.1177/1179547617710672

87. Zare Mehrjardi M., Kahkouee S., Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br. J. Radiol.* 2017; 90(1071):20160723. doi: 10.1259/bjr.20160723

88. Zhan X., Zhang L., Wang Z., Jin M., Liu M., Tong Z. Reversed halo sign: presents in different pulmonary diseases. *PLoS One* 2015; 10(6):e0128153. doi: 10.1371/journal.pone.0128153

89. Zhao F., Yan S.X., Wang G.F., Wang J., Lu P.X., Chen B., Yuan J., Zhang S.Z., Wang Y.X. CT features of focal organizing pneumonia: an analysis of consecutive histopathologically confirmed 45 cases. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83(1):73–78. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.017

Поступила 18.02.2019

Контактная информация

Анатолий Васильевич Ленишин,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin,

MD, PhD, DSc, Professor;

Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: lenshin42@mail.ru

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616-055.2

DOI: 10.12737/article_5d0ad13e586137.59996983

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ У ЖЕНЩИН

О.Ю.Кытикова, Т.А.Гвозденко, В.В.Кнышова

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается в центре внимания медицинской науки и практики. В статье представлен обзор современной литературы по проблеме ХОБЛ у женщин. Приведены данные о распространенности заболевания, об особенностях чувствительности к воздействию факторов риска, возрастных аспектах развития, прогрессирования, исходов и клинических проявлений ХОБЛ, а также о различии в реагировании на проводимую фармакотерапию у женщин и мужчин. Так, в ряде исследований продемонстрирована высокая восприимчивость женщин к воздействию табачного дыма, предрасположенность к развитию бронхитического фенотипа ХОБЛ, тяжелому течению с частыми обострениями и низким риском смерти после обострений. По результатам проведенного обзора можно заключить, что гендерные различия могут быть объяснены анатомическими особенностями развития дыхательной системы и циклической гормональной активностью женского организма, что проявляется большей выраженностью гиперреактивности дыхательных путей, и, как следствие, высокой частотой тяжелого течения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, женщины.

SUMMARY

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN WOMEN

O.Yu.Kytikova, T.A.Gvozdenko, V.V.Knyshova

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains the focus of medical science and practice. The article presents a review of contemporary literature on the problem of COPD in women. The data are presented on the prevalence of the disease, on the characteristics of sensitivity to the effects of risk factors, age-related aspects of development, progression, outcomes and clinical manifestations of COPD, as well as on the difference in response to the pharmacotherapy in women and men. Thus, a number of studies have demonstrated a high susceptibility of women to exposure to tobacco smoke, a predisposition to the devel-

opment of the bronchitis phenotype of COPD, severe course with frequent exacerbations and a low risk of death after exacerbations. Based on the results of the review, it can be concluded that gender differences can be explained by the anatomical features of the respiratory system development and the cyclic hormonal activity of the female body, which is manifested by a greater degree of airway hyperresponsiveness, and, as a consequence, a high frequency of severe COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, women.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний в развитых и развивающихся странах [49]. По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 210 млн больных ХОБЛ. В Российской Федерации (РФ) этим заболеванием страдает около 2,4 млн человек. Однако по данным эпидемиологических исследований их число значительно больше и на сегодняшний день достигает 16 млн человек [24]. Высокая распространенность заболевания, прогноз неуклонного роста числа больных, увеличение числа госпитализаций, показателей инвалидности и смертности свидетельствуют о глобальности проблемы ХОБЛ [3]. В связи с этим интерес к ней возрастает. Одним из наиболее сложных и малоизученных является вопрос гендерных различий в развитии, течении и исходах ХОБЛ.

Традиционно ХОБЛ считается заболеванием второй половины жизни, которое встречается преимущественно у курящих мужчин [50]. В связи с этим диагноз значительно чаще выставляется у курящих мужчин, чем у женщин (58% против 42%; $p < 0,05$) [17]. В то же время современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности ХОБЛ среди женщин, независимо от статуса курения [41]. Согласно эпидемиологическим данным, в США, Канаде, Италии, Швеции и Великобритании ХОБЛ страдает от 3 до 15% женщин [20]. По данным K.Nattori, K.Kida [36] частота встречаемости ХОБЛ среди женщин составляет 7,3 на 1 тыс. населения, что немногим отличается от частоты встречаемости ХОБЛ среди мужчин – 9,3 на 1 тыс. населения. Кроме того, у чернокожих женщин распространенность ХОБЛ (7%) выше, чем у белых женщин (5,2%), белых мужчин (2,9%) и чернокожих мужчин (2,4%) [23]. Заболеваемость ХОБЛ среди женщин существенно выше в более молодых возрастных группах (50-60 лет), в сравнении с мужчинами [9]. Медицинская практика показывает,

что сегодня диагноз ХОБЛ все чаще ставят как курящим, так и некурящим женщинам среднего возраста [29]. Представленные данные свидетельствуют о высокой распространенности ХОБЛ среди женщин и необходимости пересмотра взгляда на приоритетность диагноза ХОБЛ среди курящих мужчин старшего возраста [46, 47].

Из всех эпидемиологических показателей, относящихся к ХОБЛ, смертность является наиболее информативным параметром [22, 33]. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ, занимавшая 6-е место по числу смертей в 1990 г., к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. – на 4-е место среди причин смерти [24]. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. от этого заболевания умерли 3,17 млн человек в мире, что составило почти 5% всех случаев смерти за этот год. Эксперты отмечают, что показатель смертности от ХОБЛ увеличивается быстрее, чем показатель смертности от других заболеваний и к началу 2030 г. возрастет практически вдвое [1]. Тенденция увеличения смертности от ХОБЛ отчетливо прослеживается в женской популяции. В РФ за последние два десятилетия этот показатель среди женщин старше 55 лет вырос в 15 раз, в то время как среди мужчин старше 75 лет смертность увеличилась в 3 раза [2]. Рост смертности среди женщин отмечается и в других странах. Так, в США с 1999 по 2009 гг. смертность от ХОБЛ увеличилась на 19% среди женщин и только на 5% среди мужчин [8]. В Швеции смертность от ХОБЛ среди женщин не перестает увеличиваться, начиная с 1999 г. При этом продолжительность жизни больных среди женщин уменьшилась на 9,4 лет, а среди мужчин – на 7,4 лет по сравнению с лицами без ХОБЛ [43]. По единичным данным, среди женщин смертность от ХОБЛ выше, чем от рака молочной железы и легких [4].

Одной из причин смерти при ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания. В ряде исследований изучены гендерные различия у больных ХОБЛ по частоте обострений, госпитализаций и смертности. В исследовании A.V.Gonzales et al. [25] установлено, что при одинаковом уровне медицинской помощи у женщин обострения ХОБЛ развиваются реже, чем у мужчин. Авторы объясняют этот факт тем, что женщины менее склонны обращаться за экстренной медицинской помощью в случае обострения заболевания. В тоже время, отдельные авторы отмечают среди некурящих больных ХОБЛ более частые обострения у женщин, что объясняют наличием у них большего количества сопутствующих заболеваний в сравнении с мужчинами [27, 34]. Однако при этом, среди женщин с ХОБЛ риск смерти после обострения заболевания ниже, в отличие от мужчин [39]. Аналогичные данные получены среди некурящих больных ХОБЛ. У женщин риск смерти после повторных госпитализаций меньше в отличие от мужчин [27]. По данным эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) коэффициент смертности среди участников NHANES III снизился на 15,8% для пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ, на 25,2% для

пациентов с легкой ХОБЛ по сравнению с NHANES I. В то же время снижение смертности среди мужчин с умеренной или тяжелой ХОБЛ (-17,8%) превышало изменение этого показателя среди женщин (+3%) [15].

Высокая распространенность в сочетании с ростом смертности, частые обострения ХОБЛ при меньшем риске смерти после обострений обуславливают актуальность проблемы ХОБЛ у женщин. Несмотря на масштабность социально-экономического бремени, эта проблема далека от разрешения и требует к себе пристального внимания [46]. Необходимо наряду с изучением причин увеличения распространенности ХОБЛ среди женщин исследовать гендерные особенности заболевания и восприимчивости к факторам риска для ранней диагностики и своевременного лечения.

Увеличение числа женщин в структуре заболеваемости и смертности от ХОБЛ в значительной мере обусловлено глобальной табачной эпидемией, повлекшей за собой широкое распространение табакокурения среди лиц женского пола [5]. Ожидается, что к 2025 г. более 500 млн женщин будут курильщиками, что составит около 20% женского населения планеты. В исследовании J.Ancoshea et al. [9] установлено, что женщины, страдающие ХОБЛ, могут курить значительно меньше по сравнению с мужчинами. При одинаковом количестве выкуриваемых сигарет, степень бронхиальной обструкции и тяжесть течения ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин [21]. О большей восприимчивости женщин к развитию тяжелой ХОБЛ свидетельствует низкий спирометрический показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и высокая тяжесть заболевания при меньшем стаже и интенсивности курения у больных женского пола моложе 60 лет [42]. Так же показано, что при индексе курильщика менее 20 пачка/лет у женщин более выражено ограничение скорости воздушного потока (ОФВ₁) по сравнению с мужчинами, а при индексе равном 25 пачка/лет гендерные различия отсутствуют. Предполагается, что большая подверженность женщин пагубному воздействию табака и более тяжелому нарушению функции легких в определенной степени объясняет высокую распространенность ХОБЛ в женской популяции. В исследовании Y.I.Kim et al. [28] с использованием компьютерной томографии высокого разрешения установлено, что у курящих женщин с ХОБЛ толщина стенки дыхательных путей больше, а показатели внутреннего диаметра дыхательных путей меньше ($p < 0,001$) в сравнении с мужчинами [28]. Эти данные совпадают с результатами других исследователей [30]. Авторами также установлено, что у некурящих женщин показатель ОФВ₁ ниже, чем у некурящих мужчин, но значительно выше по сравнению с аналогичным показателем у курящих женщин. Гендерные особенности функции внешнего дыхания у некурящих объясняют тот факт, что у курящих женщин развиваются более тяжелые повреждения легких в сравнении с мужчинами. В то же время исследование J.Connett et al. [19] показало, что после отказа от курения у женщин функция легких восстанавливается

лучше, чем у мужчин (3,7 и 1,6%, соответственно; $p < 0,001$).

Курение у женщин является основным фактором риска развития гиперреактивности бронхов, ассоциированной с высоким риском прогрессирования и смертности от ХОБЛ, в то время как у мужчин такими факторами риска считают атопию и бронхиальную астму. Гиперреактивность бронхов выявляется у курящих женщин с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [14]. Риск развития гиперреактивности бронхов значительно возрастает у женщин в репродуктивном периоде, что указывает на множественность факторов, способствующих развитию данной патологии в женской популяции. Для женщин характерно усиление метаболической дисрегуляции уже на ранних стадиях ХОБЛ в сравнении с мужчинами [44]. В ряде исследований подтвержден провоспалительный вклад эстрогенов в облитерирующие поражения легких при хронических обструктивных заболеваниях. Стероидные гормоны, в частности 17 β -эстрадиол, играют роль митогенов в облитерирующих процессах в легочной ткани [12]. Эстрогены индуцируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые способны генерировать активные формы кислорода и азота, играющие важную роль в патогенезе эстроген-зависимых легочных заболеваний [40]. Митогенные эффекты эстрогенов, наряду с их потенцирующим влиянием на развитие окислительного стресса, могут способствовать раннему развитию ХОБЛ у женщин. В связи с циклической гормональной активностью, у женщин исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина-8 (IL-8). Табакокурение, в свою очередь, способствует повышению уровня IL-8, что приводит к еще большему увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях. Этим вероятно объясняется особая чувствительность женщины к патологическому воздействию сигаретного дыма. Гендерные различия также могут быть обусловлены усилением у женщин метаболизма под влиянием сигаретного дыма за счет стимуляции эстрогеновых рецепторов легочной ткани, выработки цитохрома P450 и усиления продукции оксидантов [26]. С этим, вероятно, связана потенциально более высокая восприимчивость женщин к негативному влиянию сигаретного дыма в отличие от мужчин.

Несмотря на важную роль табакокурения в развитии ХОБЛ у женщин, отмечено, что курение является далеко не единственным фактором риска, так как две трети случаев развития заболевания встречается у некурящих женщин [41]. Значительную роль в заболеваемости ХОБЛ у некурящих женщин играет влияние внешних раздражающих факторов, запускающих аномальное воспаление в бронхолегочной системе. К данным факторам относят не только загрязнение окружающей среды, но и влияние бытовых воздушных поллютантов при приготовлении пищи и сгорании топлива. Считается, что такому воздействию подвержены

люди с низким уровнем дохода, среди которых преобладают женщины [45], особенно в Азии и Африке. Приводятся данные, что загрязнение воздуха в помещении вследствие сжигания угля и биоорганического топлива для обогрева и приготовления пищи без должной вентиляции служит причиной смерти 2 млн женщин и детей ежегодно [24]. Результаты исследования Y.Hong et al. [27] показали, что у некурящих женщин и мужчин с ХОБЛ, подвергшихся воздействию бытовых воздушных поллютантов, развиваются различные изменения бронхолегочной системы. У женщин преимущественно развивается воспалительный процесс в бронхах, а у мужчин – эмфизема. Это подтверждается данными компьютерной томографии. У женщин по сравнению с мужчинами более высокий WA% – коэффициент отношения площади стенки к площади просвета бронха ($71,8 \pm 5$ против $69,4 \pm 5,3$; $p = 0,013$) и более низкий EI – индекс эмфиземы ($3,5 \pm 4,2$ против $6,2 \pm 5,7$; $p = 0,01$) при отсутствии существенных различий в клинической картине, анамнезе и показателях спирографии [30]. Приведенные данные позволяют рассматривать бытовые воздушные поллютанты в качестве основного фактора риска развития ХОБЛ у женщин наряду с табакокурением. Это необходимо учитывать в практической деятельности с целью раннего выявления ХОБЛ как у курящих, так и у некурящих женщин, так как они подвержены развитию более тяжелых поражений бронхолегочной системы [51].

В последнее десятилетие активно изучаются гендерные особенности симптоматики, коморбидного фона ХОБЛ и ответной реакции на проводимое лечение [11, 13, 32]. Популяционные исследования PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar), ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints), показали, что женщины с ХОБЛ чаще предъявляют жалобы на одышку, отмечая более интенсивное диспноэ по сравнению с мужчинами при одинаковой степени дыхательной недостаточности и меньшем стаже табакокурения [24]. В то же время женщины, в отличие от мужчин, значительно реже жалуются на отделение мокроты при отсутствии существенных отличий по результатам САТ-теста [10, 48]. Различие жалоб исследователи склонны объяснять несколькими факторами. Во-первых, разной диффузионной способностью легких у женщин и мужчин. Физиологически у женщин по сравнению с мужчинами диффузионная способность легких ниже вследствие меньшей мышечной массы [51]. Во-вторых, гендерными отличиями культуры поведения и социальных ролей, благодаря которым женщины реже сообщают об отделении мокроты [25]. Ряд исследователей считает, что склонность женщин жаловаться на одышку является причиной более частой постановки диагноза астмы вместо ХОБЛ [24].

Мало изучены гендерные различия в структуре сопутствующей патологии при ХОБЛ. В эпидемиологических работах отечественных и зарубежных исследователей отмечается, что у больных ХОБЛ преобладают ишемическая болезнь сердца, сердечная не-

достаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ожирение и избыточная масса тела, депрессия, остеопороз и др. [18, 24]. В единичных исследованиях отмечено, что ряд сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще встречается у женщин, оказывая существенное влияние на качество жизни [35]. В отличие от мужчин, у женщин более низкий уровень качества жизни, с чем связаны более высокий уровень депрессии и тревоги [6, 38]. Женщины с ХОБЛ указывают на существенное снижение качества жизни уже на ранних стадиях заболевания. Отмечено, что среди женщин с ХОБЛ меньше частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, стенокардия и ишемическая болезнь сердца), но выше частота встречаемости остеопороза, сахарного диабета и заболеваний желудочно-кишечного тракта [16]. В исследовании P.Almagro et al. [7] показано, что среди женщин реже встречалась ишемическая болезнь сердца и алкоголизм, но чаще – хроническая сердечная недостаточность, остеопороз и сахарный диабет. Наличие гендерных различий в структуре коморбидной патологии следует принимать во внимание при назначении фармакологической терапии ХОБЛ, учитывая побочные эффекты системных и ингаляционных стероидов [24].

В свете концепции о гендерных особенностях ХОБЛ активно рассматривается гипотеза различного реагирования больных мужчин и женщин на терапию данного заболевания [16]. Сведения о взаимосвязи гендерных особенностей и эффективности фармакотерапии ХОБЛ противоречивы [32, 37]. В одних исследованиях показано, что половые различия в динамике спирометрического показателя $ОФВ_1$ на фоне комбинированной терапии бета-адреномиметиками и ингаляционными глюкокортикостероидами отсутствуют. В других исследованиях показана более высокая эффективность терапии глюкокортикостероидами у мужчин и более высокая частота обострений у женщин в случае прекращения использования ингаляционных стероидов. Можно предположить, что дозировка, доставка и эффективность вдыхаемых лекарств связаны с гендерными особенностями строения и функционирования бронхолегочной системы. Для установления особенностей реагирования на фармакотерапию мужчин и женщин с ХОБЛ необходимы масштабные клинические исследования. В большинстве проводимых исследований не оценивалась эффективность лечения у женщин и мужчин. А многие рандомизированные клинические испытания базировались на включение в протокол только мужчин, страдающих ХОБЛ [10].

Частью терапии пациентов с ХОБЛ является легочная реабилитация, ориентированная на снижение физического и эмоционального влияния заболевания на жизнь человека. Программы легочной реабилитации включают в себя физические упражнения в сочетании с информированием о наиболее эффективных способах поддержки своего здоровья, в т.ч. обучение использованию поддерживающей терапии, рекомендации по пи-

танию и др. Положительный эффект применения легочной реабилитации у больных ХОБЛ независимо от пола продемонстрирован в исследовании L.P.Nguyen et al. [37]. В то же время отмечено, что у женщин после проведения легочной реабилитации статистически значимо улучшились параметры общего качества жизни по анкете госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в отличие от мужчин ($p=0,01$). В исследовании X.Li et al. [31] показано, что у женщин с ХОБЛ после четырех месяцев применения поддерживающей терапии ипратропия бромидом (ipratropium bromide) двукратно улучшился показатель $ОФВ_1$ (%) в отличие от мужчин. При этом отмечалась обратная связь бронходилатационного эффекта с индексом массы тела только у женщин, тогда как у мужчин такая взаимосвязь отсутствовала. Гендерные особенности изменения $ОФВ_1$, обусловленные терапией ипратропием, сохранялись в течение 2 лет ($p=0,0134$). Результаты исследования поддерживают гипотезу гендерных различий чувствительности к фармакологическому лечению ХОБЛ.

Заключение

В заключение следует отметить, что ХОБЛ среди женщин встречается с такой же частотой, как и среди мужчин. Основными факторами риска развития ХОБЛ у женщин выступают табакокурение и бытовые воздушные загрязнители. Высокая восприимчивость женщин к негативному воздействию табака обусловлена анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы и циклической гормональной активностью. К особенностям проявлений ХОБЛ у женщин относят частое развитие болезни в среднем возрасте, частые жалобы на интенсивную одышку, тяжелое течение болезни с частыми обострениями и низким риском смерти после обострений, существенное снижение качества жизни на ранних стадиях болезни. Необходимо подчеркнуть гендерные особенности реагирования на фармакотерапию, что имеет важное значение для поиска целенаправленных фармакологических способов профилактики обострений ХОБЛ у женщин. Проблема ХОБЛ у женщин особенно актуальна в свете программы ВОЗ по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями. Изучение биологических и иммуно-метаболических механизмов развития и прогрессирования ХОБЛ у женщин позволит разработать стратегии профилактики и лечения с учетом гендерных особенностей, тем самым уменьшить бремя заболеваемости, инвалидности и преждевременной смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Десять ведущих причин смерти. 2011. Информационный бюллетень № 310. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 16.10.2018).
2. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. Часть VII. М.: Минздрав России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ»

Минздрава России, 2018. 183 с. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-go-d> (дата обращения 13.11.2018).

3. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.94–100. doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903

4. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин // Consilium Medicum. 2009. Т.11, № 3. С.5–13.

5. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.

6. Agusti A., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Edwards L.D., Lomas D.A., MacNee W., Miller B.E., Rennard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Wouters E., Yates J.C., Vestbo J., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // Respir. Res. 2010. Vol.11, №1. P.122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122

7. Almagro P., López García F., Cabrera F.J., Montero L., Morchón D., Díez J., Soriano J.B., Grupo Epec De La Sociedad Española De Medicina Interna. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study // Respir. Med. 2010. Vol.104, №2. P. 253–259. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.019

8. American Lung Association. Trends in COPD (chronic bronchitis and emphysema): morbidity and mortality. Washington, DC: American Lung Association. 2013. URL: <http://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>.

9. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F., Muñoz L., Sánchez G., Sobradillo V., Duran-Tauleria E., Soriano J.B. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions // Arch. Bronconeumol. 2013. Vol.49, №6. P.223–229. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.010

10. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. COPD and gender differences: an update // Transl. Res. 2013. Vol.162, №4. P.208–218. doi: 10.1016/j.trsl.2013.04.003

11. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.1145–1154. doi: 10.2147/COPD.S54476

12. Assaggaf H., Felty Q. Gender, estrogen, and obliterative lesions in the lung // Int. J. Endocrinol. 2017. Vol.2017. P.8475701. doi: 10.1155/2017/8475701.

13. Balgoma D., Yang M., Sjödin M., Snowden S., Karimi R., Levänen B., Merikallio H., Kaarteenaho R., Palmberg L., Larsson K., Erle D.J., Dahlén S.E., Dahlén B., Sköld C.M., Wheelock Å.M., Wheelock C.E. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD // Eur. Respir. J. 2016. Vol.47, №6. P.1645–1656. doi: 10.1183/13993003.01080-2015

14. Becklake M., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over a human life span // Thorax. 1999. Vol.54, №12. P.1119–1138.

15. Burney P., Jithoo A., Kato B., Janson C., Mannino D., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Tan W., Bateman E., Koçabas A., Vollmer W.M., Gislason T., Marks G., Koul P.A., Harrabi I., Gnatiuc L., Buist S., Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis // Thorax. 2014. Vol.69, №5. P.465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460

16. Calzetta L., Puxeddu T., Rogliani P. Gender-related responsiveness to the pharmacological treatment of copd: a first step towards the personalized medicine // EBioMedicine. 2017. Vol.19. P.14–15. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.035

17. Chapman K.R., Tashkin D.P., Pye D.J. Gender bias in the diagnosis of COPD // Chest. 2001. Vol.119, №6. P.1691–1695.

18. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respir. Med. 2015. Vol.3, №8. P. 631–639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6

19. Connett J. Murray R.P., Buist A.S., Wise R.A., Bailey W.C., Lindgren P.G., Owens G.R., Lung Health Study Research Group. Changes in smoking status affect women more than men: results of the lung health study // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol.157, №11. P.973–979.

20. European Lung White Book. Chapter 13: Chronic obstructive pulmonary disease. 2016. P.34–43. URL: <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>

21. Feenstra T., van Genugten M.L., Hoogenveen R.T., Wouters E.F., Rutten-van Mölken M.P. The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol.164, №4. P.590–596. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2003167

22. Ford E.S., Mannino D.M., Zhao G., Li C., Croft J.B. Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971–1975 and 1988–1994 // Chest. 2012. Vol.141, №1. P.101–110. doi: 10.1378/chest.11-0472

23. Fuller-Thomson E., Chisholm R.S., Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never smokers: interactions among sex, gender, and race // Int. J. Chronic Dis. 2016. Vol.2016. P.5862026. doi: 10.1155/2016/5862026

24. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2016. URL: <https://goldcopd.org/>

25. Gonzales A.V., Suissa S., Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD // Thorax. 2011. Vol.66, №1. P.38–42. doi: 10.1136/thx.2010.141978

26. Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L., Fasco

- M.J., Spivack S.D. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells // *Mol. Carcinog.* 2005. Vol.44, №3. P.202–211. doi: 10.1002/mc.20128
27. Hong Y., Ji W., An S., Han S.S., Lee S.J., Kim W.J. Sex differences of COPD phenotypes in nonsmoking patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11. P.1657–1662. doi: 10.2147/COPD.S108343
28. Kim Y.I., Schroeder J., Lynch D., Newell J., Make B., Friedlander A., Estépar R.S., Hanania N.A., Washko G., Murphy J.R., Wilson C., Hokanson J.E., Zach J., Butterfield K., Bowler R.P., Copdgene Investigators. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers // *COPD.* 2011. Vol.8, №4. P.285–292. doi: 10.3109/15412555.2011.586658
29. Lamprecht B., Soriano J.B., Studnicka M., Kaiser B., Vanfleteren L.E., Gnatiuc L., Burney P., Miravittles M., García-Río F., Akbari K., Ancochea J., Menezes A.M., Perez-Padilla R., Montes de Oca M., Torres-Duque C.A., Caballero A., González-García M., Buist S. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys // *Chest.* 2015. Vol.148, №4. P. 971–985. doi: 10.1378/chest.14-2535
30. Li Y., Dai Y.L., Yu N., Guo Y.M. Sex-related differences in bronchial parameters and pulmonary function test results in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on three-dimensional quantitative computed tomography // *J. Int. Med. Res.* 2018. Vol.46, №1. P.135–142. doi: 10.1177/0300060517721309
31. Li X., Obeidat M., Zhou G., Leung J.M., Tashkin D., Wise R., Connett J., Joubert P., Bossé Y., van den Berge M., Brandsma C.A., Nickle D.C., Hao K., Paré P.D., Sin D.D. Responsiveness to ipratropium bromide in male and female patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease // *EBioMedicine.* 2017. Vol.19. P.139–145. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.020
32. Martinez C.H., Raparla S., Plauschinat C.A., Giardino N.D., Rogers B., Beresford J., Bentkover J.D., Schachtner-Appel A., Curtis J.L., Martinez F.J., Han M.K. Gender differences in symptoms and care delivery for chronic obstructive pulmonary disease // *J. Womens. Health. (Larchmt).* 2012. Vol.21, №12. P.1267–1274. doi: 10.1089/jwh.2012.3650
33. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. Vol.3, №11. P.e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
34. Montserrat-Capdevila J., Godoy P., Marsal J.R., Barbé F., Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study // *BMC Fam. Pract.* 2015. Vol.16. P.173. doi: 10.1186/s12875-015-0387-6
35. Naberan K., Azpeitia A., Cantoni J., Miravittles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 2012. Vol.106, №3. P.367–373. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.014
36. Nattori K., Kida K. Management of older adults with COPD // *Nihon Rinsho.* 2016. Vol.74, №5. P.858–863.
37. Nguyen L.P., Beck E., Cayetano K., Li C.S., Hardin K. Differential pulmonary rehabilitation outcomes in patients with and without COPD: role of gender // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2017. Vol.37, №5. P.350–355. doi: 10.1097/HCR.0000000000000275
38. Okley J.A., Shaheen S., Weiss A., Gale C.R. Well-being and chronic lung disease incidence: the survey of health, ageing and retirement in Europe // *PLoS One.* 2017. Vol.12, №7. P.e0181320. doi: 10.1371/journal.pone.0181320
39. Patil S.P., Krishnan J.A., Lechtzin M.D., Diette G.B. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol.163, №10. P.1180–1186. doi: 10.1001/archinte.163.10.1180
40. Roy D., Cai Q., Felty Q., Narayan S. Estrogen-induced generation of reactive oxygen and nitrogen species, gene damage, and estrogen-dependent cancers // *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.* 2007. Vol.10, №4. P.235–257. doi: 10.1080/15287390600974924
41. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // *Lancet.* 2009. Vol.374, №9691. P.733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9
42. Sørheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A., Bakke P.S., Silverman E.K., DeMeo D.L. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? // *Thorax.* 2010. Vol.65, №6. P.480–485. doi: 10.1136/thx.2009.122002
43. Stållberg B., Janson C., Johansson G., Larsson K., Stratelis G., Telg G., Lisspers K.H. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS) // *Prim. Care Respir. J.* 2014. Vol.23, №1. P.38–45. doi: 10.4104/pcrj.2013.00106
44. Tam A., Churg A., Wright J.L., Zhou S., Kirby M., Coxson H., Lam S., Man S.F., Sin D.D. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.193, №8. P.825–834. doi: 10.1164/rccm.201503-0487OC
45. To T., Zhu J., Villeneuve P.J., Simatovic J., Feldman L., Gao C., Williams D., Chen H., Weichenthal S., Wall C., Miller A.B. Chronic disease prevalence in women and air pollution – a 30-year longitudinal cohort study // *Environ. Int.* 2015. Vol.80. P.26–32. doi: 10.1016/j.envint.2015.03.017. 2015
46. Tsiligianni I., Rodríguez M.R., Lisspers K., LeeTan T., Infantino A. Call to action: improving primary care for women with COPD // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017. Vol.27, №1. P.11. doi: 10.1038/s41533-017-0013-2
47. van Boven J.F., Román-Rodríguez M., Palmer J.F., Toledo-Pons N., Cosío B.G., Soriano J.B. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life // *Chest.* 2016. Vol.149, №4. P.1011–1020. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.002
48. Varol Y., Anar C., Çimen P., Ünlü M., Halilçolar H., Güçlü S.Z. Sex-related differences in COPD Assessment Test scores of COPD populations with or without signifi-

cant anxiety and/or depression // Turk. J. Med. Sci. 2017. Vol.47, №1. P.61–68. doi: 10.3906/sag-1509-60

49. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol.195, №5. P.557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP

50. Vozoris N.T., Stanbrook M.B. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma // Respir. Med. 2011. Vol.105, №3. P.477–484. doi: 10.1016/j.rmed.2010.08.011

51. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet №315. Geneva: WHO, 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>

REFERENCES

1. World Health Organization. The top ten causes of death. 2011. Fact sheet 310. Available at: https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf

2. Incidence of the population older than working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2017. Statistical materials. Part VII. Moscow; 2018. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (in Russian).

3. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2017; 64:94–100. doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903 (in Russian).

4. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Features of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Consilium Medicum* 2009; 11(3):5–13 (in Russian).

5. Chuchalin A.G., editor. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).

6. Agustí A., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Edwards L.D., Lomas D.A., MacNee W., Miller B.E., Renard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Wouters E., Yates J.C., Vestbo J., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11(1):122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122

7. Almagro P., López García F., Cabrera F.J., Montero L., Morchón D., Díez J., Soriano J.B., Grupo Epec De La Sociedad Española De Medicina Interna. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir. Med.* 2010; 104(2): 253–259. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.019

8. American Lung Association. Trends in COPD (chronic bronchitis and emphysema): morbidity and mortality Washington, DC: American Lung Association; 2013.

Available at: <http://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf>

9. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F., Muñoz L., Sánchez G., Sobradillo V., Duran-Tauleria E., Soriano J.B. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49(6):223–229. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.010

10. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. COPD and gender differences: an update. *Transl. Res.* 2013; 162(4):208–218. doi: 10.1016/j.trsl.2013.04.003

11. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:1145–1154. doi: 10.2147/COPD.S54476

12. Assaggaf H., Felty Q. Gender, estrogen, and obliterative lesions in the lung. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017:8475701. doi: 10.1155/2017/8475701

13. Balgoma D., Yang M., Sjödin M., Snowden S., Karimi R., Levänen B., Merikallio H., Kaarteenaho R., Palmberg L., Larsson K., Erle D.J., Dahlén S.E., Dahlén B., Sköld C.M., Wheelock Å.M., Wheelock C.E. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(6): 1645–1656. doi: 10.1183/13993003.01080-2015

14. Becklake M., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over a human life span. *Thorax* 1999; 54(12):1119–1138.

15. Burney P. Jithoo A., Kato B., Janson C., Mannino D., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Tan W., Bateman E., Koçabas A., Vollmer W.M., Gislason T., Marks G., Koul P.A., Harrabi I., Gnatiuc L., Buist S., Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460

16. Calzetta L., Puxeddu T., Rogliani P. Gender-related responsiveness to the pharmacological treatment of copd: a first step towards the personalized medicine. *EBioMedicine* 2017; 19:14–15. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.035

17. Chapman K.R., Tashkin D.P., Pye D.J. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119(6):1691–1695.

18. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3(8):631–639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6

19. Connett J. Murray R.P., Buist A.S., Wise R.A., Bailey W.C., Lindgren P.G., Owens G.R., Lung Health Study Research Group. Changes in smoking status affect women more than men: results of the lung health study. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(11):973–979.

20. European Lung White Book. Chapter 13: Chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Available at: <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>

21. Feenstra T., van Genugten M.L., Hoogenveen R.T., Wouters E.F., Rutten-van Mölken M.P. The impact of age-

ing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(4): 590–596. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2003167

22. Ford E.S., Mannino D.M., Zhao G., Li C., Croft J.B. Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971–1975 and 1988–1994. *Chest* 2012; 141(1):101–110. doi: 10.1378/chest.11-0472

23. Fuller-Thomson E., Chisholm R.S., Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never smokers: interactions among sex, gender, and race. *Int. J. Chronic Dis.* 2016; 2016:5862026. doi: 10.1155/2016/5862026

24. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2016. Available at: <https://goldcopd.org/>

25. Gonzales A.V., Suissa S., Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax* 2011; 66 (1): 38–42. doi: 10.1136/thx.2010.141978

26. Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L., Fasco M.J., Spivack S.D. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44(3):202–211. doi: 10.1002/mc.20128

27. Hong Y., Ji W., An S., Han S.S., Lee S.J., Kim W.J. Sex differences of COPD phenotypes in nonsmoking patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:1657–1662. doi: 10.2147/COPD.S108343

28. Kim Y.I., Schroeder J., Lynch D., Newell J., Make B., Friedlander A., Estépar R.S., Hanania N.A., Washko G., Murphy J.R., Wilson C., Hokanson J.E., Zach J., Butterfield K., Bowler R.P., Copdgene Investigators. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD* 2011; 8(4):285–292. doi: 10.3109/15412555.2011.586658

29. Lamprecht B., Soriano J.B., Studnicka M., Kaiser B., Vanfleteren L.E., Gnatiuc L., Burney P., Miravitlles M., García-Río F., Akbari K., Ancochea J., Menezes A.M., Perez-Padilla R., Montes de Oca M., Torres-Duque C.A., Caballero A., González-García M., Buist S. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148 (4): 971–985. doi: 10.1378/chest.14-2535

30. Li Y., Dai Y.L., Yu N., Guo Y.M. Sex-related differences in bronchial parameters and pulmonary function test results in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on three-dimensional quantitative computed tomography. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46(1):135–142. doi: 10.1177/0300060517721309

31. Li X., Obeidat M., Zhou G., Leung J.M., Tashkin D., Wise R., Connett J., Joubert P., Bossé Y., van den Berge M., Brandsma C.A., Nickle D.C., Hao K., Paré P.D., Sin D.D. Responsiveness to ipratropium bromide in male and female patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *EBioMedicine* 2017; 19:139–145. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.020

32. Martinez C.H., Raparla S., Plauschinat C.A., Giardino N.D., Rogers B., Beresford J., Bentkover J.D., Schacht-

ner-Appel A., Curtis J.L., Martinez F.J., Han M.K. Gender differences in symptoms and care delivery for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Womens. Health. (Larchmt)* 2012; 21(12):1267–1274. doi: 10.1089/jwh.2012.3650.

33. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442

34. Montserrat-Capdevila J., Godoy P., Marsal J.R., Barbé F., Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC Fam. Pract.* 2015; 16:173. doi: 10.1186/s12875-015-0387-6

35. Naberan K., Azpeitia A., Cantoni J., Miravitlles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2012; 106(3):367–373. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.014

36. Nattori K., Kida K. Management of older adults with COPD. *Nihon Rinsho* 2016; 74(5):858–863.

37. Nguyen L.P., Beck E., Cayetano K., Li C.S., Hardin K. Differential pulmonary rehabilitation outcomes in patients with and without COPD: role of gender. *J. Cardio-pulm. Rehabil. Prev.* 2017; 37(5):350–355. doi: 10.1097/HCR.0000000000000275

38. Okley J.A., Shaheen S., Weiss A., Gale C.R. Well-being and chronic lung disease incidence: the survey of health, ageing and retirement in Europe. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181320. doi: 10.1371/journal.pone.0181320

39. Patil S.P., Krishnan J.A., Lechtzin M.D., Diette G.B. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(10):1180–1186. doi: 10.1001/archinte.163.10.1180

40. Roy D., Cai Q., Felty Q., Narayan S. Estrogen-induced generation of reactive oxygen and nitrogen species, gene damage, and estrogen-dependent cancers. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2007; 10(4): 235–257. doi: 10.1080/15287390600974924

41. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9

42. Sørheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A., Bakke P.S., Silverman E.K., DeMeo D.L. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010; 65(6):480–485. doi: 10.1136/thx.2009.122002

43. Ställberg B., Janson C., Johansson G., Larsson K., Stratelis G., Telg G., Lisspers K.H. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim. Care Respir. J.* 2014; 23(1):38–45. doi: 10.4104/perj.2013.00106

44. Tam A., Churg A., Wright J.L., Zhou S., Kirby M., Coxson H., Lam S., Man S.F., Sin D.D. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193(8):825–834. doi: 10.1164/rccm.201503-0487OC

45. To T., Zhu J., Villeneuve P.J., Simatovic J., Feldman L., Gao C., Williams D., Chen H., Weichenthal S., Wall C.,

Miller A.B. Chronic disease prevalence in women and air pollution – a 30-year longitudinal cohort study. *Environ. Int.* 2015; 80:26–32. doi: 10.1016/j.envint.2015.03.017

46. Tsiligianni I., Rodríguez M.R., Lisspers K., LeeTan T., Infantino A. Call to action: improving primary care for women with COPD. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27(1):11. doi: 10.1038/s41533-017-0013-2

47. van Boven J.F., Román-Rodríguez M., Palmer J.F., Toledo-Pons N., Cosío B.G., Soriano J.B. Comorbidome, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest* 2016; 149(4):1011–1020. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.002

48. Varol Y., Anar C., Çimen P. Ünlü M., Halilçolar H., Güçlü S.Z. Sex-related differences in COPD Assessment Test scores of COPD populations with or without significant anxiety and/or depression. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47(1):61–68. doi: 10.3906/sag-1509-60

49. Vogelmeier CF., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(5):557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP

50. Vozoris N.T., Stanbrook M.B. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir. Med.* 2011; 105(3):477–484. doi: 10.1016/j.rmed.2010.08.011

51. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet №315. Geneva: WHO; 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>

Поступила 30.11.2018

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oksana Yu. Kytikova,

MD, PhD, Staff scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: kytikova@yandex.ru

ИСТОРИЯ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КАЧЕСТВЕ ЖИЗНИ

Н.Л.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Наука об исследовании связанного со здоровьем качества жизни не только заняла определённую нишу в современной медицине, но и продолжает стремительно развиваться. В статье представлен обзор литературных данных о понятиях «качество жизни» и «качество жизни, связанное со здоровьем», история вопроса и его методологические основания.

Ключевые слова: качество жизни, здоровье, методология.

SUMMARY

HISTORY AND METHODOLOGICAL BASICS OF QUALITY OF LIFE CONCEPTIONS

N.L.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The science of researching the health-related quality of life has not only occupied a certain niche in modern medicine, but continues to evolve rapidly. The article presents a review of the literature data on the concepts of "quality of life" and "health-related quality of life", the history of the issue and its methodological basics.

Key words: quality of life, health, methodology.

Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни (КЖ) как восприятие людьми своей жизненной позиции в контексте систем культуры и ценностей, в которых они живут, а также в отношении их целей, ожиданий, стандартов и проблем. Это широкая концепция, на которую сложным образом влияют физическое здоровье, психологическое состояние, личные убеждения, социальные отношения и их связь с характерными особенностями окружающей среды [51].

Своим появлением термин «качество жизни» (англ. Quality of life; нем. Lebensqualität) обязан западной философии, и дальнейшее развитие этого понятия определялось его междисциплинарным характером, в разных науках диктовалось различными теоретическими моделями и прикладными задачами. Наиболее активно категория «качество жизни» разрабатывается с середины XX века в социологии, экономике, медицине, психологии и других науках о человеке. Акцент на философском осмыслении жизни был сделан в конце XIX – начале XX века, когда наряду с базовыми понятиями философии была выдвинута категория «жизнь» как интуитивно постигаемая целостная действительность, не тождественная ни духу, ни материи

[5]. Содержание и структура понятия «качество жизни» длительное время остаются дискуссионным, порождая противостояние, как на уровне философского осмысления данной категории, так и в методологии его изучения. Отечественная наука по идеологическим соображениям долгое время игнорировала западный лозунг о повышении КЖ населения, выдвигая в противовес категорию образа жизни [4]. Критика подхода к КЖ касалась, в первую очередь, осуждения западного стремления к хорошей жизни, такой мотив не вписывался в идеологическую доктрину, господствовавшую в нашей стране.

Важно отметить, что само слово «качество» в разных индоевропейских языках происходит от одного и того же корня «qualitas» и имеет одинаковое значение. Согласно толковому словарю С.И.Ожегова [8], *качество* – 1) совокупность существенных признаков, свойств, особенностей, отличающих предмет или явление от других и придающих ему определенность; 2) то или иное свойство, признак, определяющий достоинство чего-нибудь. Другими словами, зачастую неясно, на чем необходимо делать акцент, изучая КЖ: на отдельных ее атрибутах (признаках или свойствах) или на характере протекания жизни (эффективности, достоинстве).

На уровне конкретной методологии исследования, посвященные КЖ, как правило, связаны со следующими контекстами: здоровьем, социально-экономическими индикаторами, психологическими показателями [49]. Сегодня понятие «качество жизни» используется в различных гуманитарных дисциплинах, но общего подхода к структуре, определению и диагностике КЖ до сих пор нет. Врач может трактовать его как адаптацию к заболеванию, психолог – как удовлетворенность жизнью, экономист – как сочетание серии экономических показателей, включая грамотность населения. На методологическом уровне такая неоднозначность проявляется в сосуществовании более 100 определений КЖ [47]: глобальных (делающих акцент на счастье и удовлетворенности или связывающих КЖ со здоровьем) и структурных (определяющих КЖ через его компоненты и домены). Есть мнение, что КЖ невозможно четко определить, и исследователи должны уделять внимание лишь отдельным его аспектам и составляющим [30], также отмечено, что «...по мере того, как ученые накапливали знания о КЖ, менялись и сам концепт, и его описание» [53].

Сегодня предложено около 1200 различных инструментов для оценки КЖ [30], а одна из самых масштабных баз данных PROQOLID™ включает в себя более 700 их описаний [25]. В последние годы число публикаций в интернете, посвященных КЖ, превысило 4,5

млн, и эта тенденция повышенного внимания к изучению КЖ растет с каждым годом. Кроме информации в интернете, доступны специальные методические руководства и периодические издания [6, 15, 52]. Таким образом, судя по частоте встречаемости данного термина в современной научной литературе, КЖ является востребованным и широко используемым междисциплинарным понятием.

Первые исследования по влиянию заболеваний на человека, а именно на качество его профессиональной деятельности, были проведены в Австралии и Ирландии в 1851-1891 годах, когда изучалось распространение болезней. Тогда же, в 1889-1890 гг., на взаимосвязь образа жизни, трудоспособности и психики человека указал И.М.Сеченов: «Общим фоном для относящихся сюда многообразных проявлений служит то смутное валовое чувство (вероятно, из всех органов тела, снабженных чувствующими нервами), которое мы зовём у здорового человека чувством общего благосостояния, а у слабого или болезненного – чувством общего недомогания. В общем, фон этот, хотя и имеет характер спокойного, ровного, смутного чувства, влияет, однако, очень резко не только на рабочую деятельность, но и на психику человека» [11]. С тех пор продолжал нарастать интерес к теме КЖ в медицине.

В 1949 г. профессор Колумбийского университета США D.A.Karnofsky дал оценку влияния химиотерапии на физические аспекты КЖ неоперабельных онкологических больных. Он показал необходимость изучать всё разнообразие психологических и социальных последствий болезни, не ограничиваясь лишь общепринятыми медицинскими показателями. Им была предложена шкала определения статуса здоровья Karnofsky Performance Scale Index (KPS) для измерения индекса физического состояния пациентов с целью классифицировать функциональные нарушения [34]. Эта работа положила начало всестороннему изучению личности пациента, и с этой даты началась история науки о КЖ. В 60-е годы была создана методика, которая позволила более точно оценить важность физических функциональных параметров для клинической оценки состояния больного – Instrumental Activities of Daily Living Scale (шкала повседневной активности) [37].

Собственно термин «качество жизни» первым использовал в 1966 г. J.R.Elinton, заострив внимание на этой проблеме как «гармонии внутри человека и между человеком и миром, гармонии, к которой стремятся пациенты, врачи и общество в целом» [26]. Официально данный термин был признан в медицине в 1977 г., когда он впервые был включен в качестве рубрики в «Cumulated Index Medicus» [6]. В 1970-1980-х годах были заложены основы концепции исследования КЖ, а в 1980-1990-х – отработана методология исследований КЖ при различных нозологиях [28, 41] и создано более 300 методик, как универсальных, так и специализированных, для определения КЖ [2].

Современные исследователи выдвигают категорию КЖ как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального

функционирования, основанную на субъективном восприятии. При этом указывается, что КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния пациента, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов [6]. Теоретический анализ медицинских исследований не показал наличия явной методологической неопределенности в подходах к КЖ. Возможно, это связано с тем, что в начале XXI века это понятие было конкретизировано медиками как «качество жизни, связанное со здоровьем» (Health Related Quality of Life, HRQL). Позднее ВОЗ выработала основополагающие критерии HRQL [3]:

- *физические* (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- *психологические* (положительные эмоции, мышление, изучение, концентрация, самооценка, внешний вид, переживания);
- *уровень независимости* (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения);
- *общественная жизнь* (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- *окружающая среда* (быт, благополучие, безопасность, доступность и качество медицинской и социальной помощи, обеспеченность, экология, возможность обучения, доступность информации);
- *духовность* (религия, личные убеждения).

С 1995 г. во Франции функционирует международная некоммерческая организация, изучающая КЖ – институт MAPI Research Institute – основной координатор всех исследований в области КЖ в мире. Институт ежегодно проводит конгрессы по исследованию КЖ (International Society for Quality of Life Research – ISOQOL), проводя в жизнь тезис, что целью любого лечения является повышение КЖ больных до уровня практически здоровых людей. Филиал ISOQOL в России функционирует с 1999 г., а с 2001 г. концепция исследования КЖ в медицине, предложенная Министерством здравоохранения РФ, объявлена приоритетной. Приоритетными признаны и научные исследования, проводимые при помощи универсальных инструментов, отвечающих требованиям социальных, региональных и языковых различий. Отмечено, что при использовании показателей КЖ врачи получают новые сведения о пациенте, в том числе жалобы, которые он не предъявлял активно [27]. Эта информация в 40% случаев приводит к изменениям в тактике лечения [39].

На сегодняшний день единого всеобъемлющего определения «качества жизни» не существует. Ниже приведены определения, каждое из которых в большей или меньшей степени отражает понятие «качества жизни». КЖ – степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества, в котором он живет [10]. КЖ – функциональное влияние состояния здоровья и/или последующей терапии на пациента [24, 48]. Эксперты Межнародного центра исследования КЖ в Санкт-Петербурге определяют это понятие как интегральную характеристику физического, психологического, эмо-

ционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии [7].

Таким образом, КЖ – понятие субъективное и многомерное, охватывающее физические и профессиональные функции, психологическое состояние, социальное взаимодействие и соматические ощущения. На оценку КЖ оказывает влияние возраст, пол, национальность, социально-экономическое положение человека, характер его трудовой деятельности, религиозные убеждения, культурный уровень, региональные особенности и многие другие факторы. Это субъективный показатель, и поэтому оценка КЖ респондентов возможна лишь в сравнительном аспекте (больной – здоровый, больной одним заболеванием – больной другим заболеванием) с максимальным нивелированием всех сторонних факторов. Для различных групп, регионов, стран можно определить условную норму и в дальнейшем проводить сравнение с этим показателем [14, 42].

Инструментарий. Основные инструменты для изучения КЖ – это стандартизированные опросники (индексы и профили), составленные с помощью психометрических методов. Первые инструменты для исследования КЖ – психометрические шкалы, созданные 30-40 лет назад для нужд психиатрии, представляли собой краткий конспект клинической беседы врача с больным и изначально были громоздкими. Сбор стандартных ответов на стандартные вопросы оказался самым эффективным методом оценки статуса здоровья. Тщательно выстроенные связи вопросов и ответов, составленные для подсчета по методу суммирования рейтингов, легли в основу современных опросников по КЖ. В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой современных опросников. Таким образом, в международной практике используются стандартизированные опросники, апробированные в клинических исследованиях и клинической практике [16, 19, 20, 22, 23, 45, 50].

После процедуры культурной и языковой адаптации каждый опросник подвергается проверке его психометрических свойств: надежности, валидности и чувствительности:

- **Надежность (reliability)** – показывает вероятность отклонения случайной ошибки при использовании инструмента [12]. Для оценки надежности исследуется воспроизводимость ответов, даваемых одной и той же когортой людей на одни и те же вопросы с интервалом в 2-4 дня. Удовлетворительной считается та формулировка вопросов, на которую не более 20% респондентов отвечают по-разному во время первого и повторного тестирования. Другими словами, это способность опросника давать постоянные и точные измерения.

- **Валидность (validity)** – означает степень, с которой данная методика способна измерить то, что требуется измерить в данном исследовании [7]. Внутри этого свойства выделяют несколько видов. *Содержательная* валидность отражает степень, с которой измеряемый признак представляет исследуемое явление. *Конструктивная* валидность демонстрирует вклад каждого из

разделов инструмента в итоговый показатель КЖ. *Конвергентная* валидность определяется степенью, с которой различные инструменты, измеряющие один и тот же параметр КЖ, коррелируют друг с другом. *Дискриминативная* валидность отражает возможность различия в результатах оценки КЖ с применением исследуемой методики при разной тяжести заболевания [12].

- **Чувствительность к изменениям (sensitivity to change)** – способность опросника давать достоверные изменения баллов КЖ в соответствии с изменениями в состоянии респондента (например, в процессе лечения).

Такая сложная методология разработки, транскультурной адаптации и апробации опросников до их широкого внедрения в клиническую практику полностью соответствует требованиям качественной клинической практики (GCP) [29].

К числу широко применяемых в мировой медицинской практике *общих вопросников* относятся:

- **MOS SF-36 – Medical Outcomes Study-Short Form** – Краткая форма оценки здоровья [54]. Данный опросник является самым распространенным и апробированным в мировой практике оценки КЖ. Он был создан в США J.Ware на основе других, уже существовавших более 20 лет опросников;

- **European Quality of Life Scale** – Европейский опросник оценки КЖ [17];

- **WHOQOL-100** – Вопросник КЖ-100 Всемирной организации здравоохранения [43];

- **Nottingham Health Profile** – Ноттингемский профиль здоровья [40];

- **Sickness Impact Profile** – Профиль влияния болезни [18];

- **Child Health Questionnaire** – опросник здоровья ребенка [36].

Одной из важных особенностей исследования КЖ у детей является участие в процедуре исследования ребенка и родителей. Родители заполняют специальную форму опросника. Еще одной особенностью исследования КЖ у детей является наличие модулей опросников по возрастам. Возраст детей влияет на вид и формат опросника. Ребенок должен понимать смысл задаваемых вопросов. Дети до 8 лет в основном используют крайние варианты ответов, они не понимают промежуточных ответов типа «почти никогда». Альтернатива для маленьких детей – использование картинок, например, с выражением лица от крайне негативного до максимально позитивного. Или использование визуальных аналоговых шкал, например, в виде увеличивающихся кругов. Опросник должен быть максимально коротким, но при этом не терять своей универсальности и надежности. По данным большинства авторов, минимальный возраст, в котором дети адекватно могут участвовать в оценке своего КЖ – 5 лет. До этого возраста КЖ детей оценивают только родители или другие доверенные лица. В исследованиях подтверждено противоречие в оценке КЖ детьми и родителями, так как родители не всегда осведомлены о некоторых сторонах жизнедеятельности своего ре-

бенка, особенно подростка. Свойственные подросткам максимализм и стремление к самоутверждению могут привести к гиперболизации их ощущений и вербализации негативных эмоций в свободные понятия боли и страха. Указанные феномены снижают КЖ. Это приводит к закономерной необходимости учета КЖ при оказании помощи подростку в разрешении психологических проблем, связанных с пубертатом [1, 44]. Поэтому одно из основных требований к структуре детского опросника – разделение на блоки по возрастам. В зарубежной литературе возрастные отличия основных составляющих КЖ ребенка называются *age-specificity* [35]. К наиболее часто используемым относятся следующие опросники:

- Уже упомянутый выше Child Health Questionnaire – CHQ [36]. Существует в трех модификациях: CHQ-PF50 (родительская версия, 50 вопросов), CHQ-PF28 (короткая родительская версия, 28 вопросов), CHQ-CF87 (детская версия, 87 вопросов). Родительская форма разработана для оценки КЖ детей от 5 лет, детская – от 10 лет. Существует русская версия формы CHQ-PF50;

- TNO-AZL Child quality of life questionnaire [21]. Существует в двух формах: детской (8-15 лет) и родительской (для родителей детей 6-15 лет). Имеется русская версия;

- QUALIN – опросник для оценки КЖ детей от 3 мес. до 3 лет [38]. Переведен на 4 языка.

Общие вопросники (неспецифические, используемые вне зависимости от конкретного заболевания) предназначены для оценки КЖ как у здоровых людей, так и у больных, независимо от заболевания, возраста или метода лечения. Преимуществом общих вопросников является то, что они имеют широкий охват компонентов КЖ и позволяют проводить исследование норм КЖ в здоровой популяции, но они могут быть нечувствительными к наиболее важным аспектам конкретной нозологии.

Специальные опросники сфокусированы на конкретных группах заболеваний и нозологиях и их лечении [10]. С их помощью оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), или КЖ при конкретном заболевании, или определенные виды лечения:

- в кардиологии: The Seattle Angina Questionnaire (SAQ) (1992) – у больных с ИБС; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (1993) – у больных с хронической сердечной недостаточностью; изучение качества жизни при аритмии (1998) – у больных с аритмией; и другие;

- в пульмонологии: Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ (1999) – у больных с бронхиальной астмой [32]; St. George's Hospital Respiratory Questionnaire, SGRQ (1992) [31]; и другие. Mini-AQLQ [33] включает 15 вопросов, распределенных по 4 доменам: симптомы (5 вопросов), активность (4 вопроса), эмоции (3 вопроса) и окружающая среда (3 вопроса). Каждый ответ оценивается по семибалльной шкале от 1 до 7, где, чем выше значение, тем лучше КЖ.

- в ревматологии: Arthritis Impact Measurement

Scales (AIMS, AIMS2, AIMS2-SF) (1980, 1990, 1997) – у больных с заболеваниями суставов (ревматоидным артритом, остеоартритами, анкилозирующими спондилоартритами); и другие. Каждый опросник отличается объемом исследования, временем, необходимым для заполнения анкет, способами заполнения и количественной оценкой показателей КЖ. Большинство опросников переведены на все основные языки с соответствующей адаптацией к ним [9].

Существует большое количество частных опросников, которые оценивают отдельные аспекты КЖ. Например, для исследования психологического состояния больных используются: опросник Айзенка, Гамильтона, Тейлор, Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), Личностный опросник Бехтерева института (ЛЮБИ), Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ), Hostility and Direction of Hostility Questionnaire (HDHQ), тест Люшера и др. Для оценки социального функционирования больного в отечественных исследованиях часто применяется «Медико-социологическая анкета» (МСА). Для отечественных исследований КЖ применяются, главным образом, анкеты, предложенные иностранными авторами, поскольку собственных национальных методик практически не разработано. В распоряжении российских ученых есть разнообразные и надежные инструменты оценки КЖ, прошедшие полный цикл культурной адаптации.

Применение исследования КЖ в практике здравоохранения обширно [3, 6, 13]:

- стандартизация методов лечения;
- экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран;
- обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения;
- разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания;
- проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска;
- разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины;
- обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ;
- повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов;
- экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и других фармакоэкономических критериев.

Следует отметить, что оценка КЖ может стать обязательным условием при испытании лекарственных средств, новых медицинских технологий и методов лечения на любом этапе, включая и 2-4 фазы испытания лекарственных средств [46]. Критерии КЖ незаметны в сравнении различных подходов к лечению [3]:

- в случае если лечение является эффективным, но токсичным;
- в случае если лечение длительное, возможность

осложнений низка, и пациенты не ощущают симптомов заболевания.

Таким образом, несмотря на выраженную полифонию в понимании КЖ, методология его изучения основана на общих принципах, изложенных в протоколе Международного проекта оценки качества жизни – International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [55]. Она многокомпонентна и состоит из нескольких этапов: разработки протокола исследования, выбора инструмента исследования, обследования пациентов, сбора данных, формирования базы данных, шкалирования данных опросника, статистической обработки результатов, их анализа и интерпретации.

Методики, основанные лишь на субъективном восприятии, имеют ряд недостатков: самооценка индивида всегда субъективна, в связи с чем может возникнуть искаженное отражение реальности, обусловленное как объективными, так и когнитивными процессами. Отсюда следует, что субъективная оценка должна быть дополнена объективными данными. Таким образом, в альянсе междисциплинарных исследований может быть всесторонне реализован основной принцип М.Я.Мудрова «лечить не болезнь, а больного»: при использовании методик, позволяющих сравнить объективный ответ организма на проводимое лечение и субъективные показатели пребывания в болезни с учётом степени и путей их взаимовлияния, и с ориентацией на практические задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Дмитриева Н.В., Филимонова И.Г., Шутлов Д.В. Клиническое значение оценки качества жизни у подростков с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вестник новых медицинских технологий. 2003. Т.10, №1-2. С.59–61.
2. Барер Г.М., Гуревич К.Г., Смирнягина В.В., Фабрикант Е.Г. Использование стоматологических измерений качества жизни // Стоматология для всех. 2006. №2. С.4–7.
3. Гурьева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, №10. С.761–763.
4. Лебедева А.А. Теоретические подходы и методологические проблемы изучения качества жизни в науках о человеке // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2012. Т.9, №2. С. 3–19.
5. Некрасова Н.А., Некрасов С.И., Садикова О.Г. Тематический философский словарь: Учебное пособие. М.: МГУ ПС (МИИТ), 2008. 164 с.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. Ю.Л.Шевченко. М.: Олма Медиа Групп, 2007. 320 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. 140 с.
8. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. М.: Азбуковник, 1999. 944 с.
9. Пушкарь Д.Ю., Дьяков В.В., Берников А.Н. Качество жизни – новая парадигма медицины // Фарма-

тека. 2005. №11. С.15–16.

10. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии (по материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТМА'98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) // Терапевтический архив. 2000. Т.72, №3. С.36–41.

11. Сеченов И.М. Физиология. Избранные произведения. В 4 ч. Часть 4. М.: Юрайт, 2017. С.229.

12. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.И. Валидизация методик оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией // Клиническая медицина. 2001. Т.79, №11. С.22–25.

13. Ткаченко Т.Б. Влияние стоматологического статуса на качество жизни пациентов старших возрастных групп // Успехи геронтологии. 2008. Т.21, №2. С.327–329.

14. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // Пульмонология. 2003. №5. С.88–96.

15. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2003. №1-2. С.3–21.

16. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues // Control. Clin. Trials. 1989. Vol.10 (4 Suppl.). P.195S–208S.

17. Anderson R.T., Aaronson N.K., Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life // Qual. Life Res. 1993. Vol.2, №6. P.369–395.

18. Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure // Med. Care. 1981. Vol.19, №8. P.787–805.

19. Bowling A. Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. Buckingham: Open University Press, 1996. 208 p.

20. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales. Philadelphia: Open University Press, 1997. 160 p.

21. Bruil J., Fekkes M., Vogels T., Verrips G. TAAQOL Manual. Leiden: Leiden Center for Child Health and Pediatrics LUMC-TNO, 2004. 74 p.

22. Bullinger M., Power M.J., Aaronson N.K., Cella D.F., Anderson R.T. Creating and evaluating cross-cultural instruments // Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials / ed. B.Spilker. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P.659–669.

23. Calvert M., Blazeby J., Altman D.G., Revicki D.A., Moher D., Brundage M.D., CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension // JAMA. 2013. Vol.309, №8. P.814–822. doi: 10.1001/jama.2013.879

24. Cella D. Measuring quality of life in palliative care // Semin. Oncol. 1995. Vol.22, №2 (Suppl.3). P.73–81.

25. Databases on clinical outcome assessments (COAs). URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/about/>

about-proqolid

26. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life // *Ann. Intern. Med.* 1966. Vol.64, №3. P.711–714.

27. Frost M.N., Bonomi A.E., Cappelleri J.C., Shunemann H.J., Moynichan T.J., Aaronson N.K. Applying quality-of-life data formally and systematically into clinical practice // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol.82, №10. P.1214–1228. doi: 10.4065/82.10.1214

28. George M.R., O'Dowd L.C., Martin I., Lindell K.O., Whitney F., Jones M., Ramondo T., Walsh L., Grissinger J., Hansen-Flaschen J., Panettieri R.A.Jr. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol.159, №15. P.1710–1716.

29. Guideline for good clinical practice. ICN harmonised tripartite guideline. Geneva: WHO, 1996. 53 p. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf

30. Ilic I., Milic I., Arandelovic M. Assessment quality of life: current approaches // *Acta Medica Medianae*. 2010. Vol.49, №4. P.52–60.

31. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's respiratory questionnaire // *Resp. Med.* 1991. Vol.85, Suppl.B. P.25–31.

32. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire // *Chest*. 1999. Vol.115, №5. P.1265–1270.

33. Juniper E.F., Guyatt G.H., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol.14, №1. P.32–38.

34. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer // *Evaluation of chemotherapeutic agents* / ed. C.M.MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949. P.191–205.

35. Kvrđić S., Nićiforović-Surković O. Quality of life and its measurement in children // *Med. Pregl.* 2002. Vol.55, №1-2. P.57–59.

36. Landgraf J.E., Abetz L.N. Functional status and well-being of children representing three cultural groups: initial self-reports using chq-cf87 // *Psychol. Health*. 1997. Vol.12, Iss.6. P.839–854. doi:10.1080/08870449708406744

37. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living // *Gerontologist*. 1969. Vol.9, №3 (Pt1). P.179–186. doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179

38. Manificat S., Dazord A., Langue J., Danjou G., Bauche P., Bovet F., Cubells J., Luchelli R., Tockert E., Conway K. Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multi-center European study // *Arch. Pediatr.* 2000. Vol.7, №6. P.605–614. doi: 10.1016/S0929-693X(00)80127-X

39. McDowell J. Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires. New York: Oxford University Press, 2006. 768 p.

40. McEwen J., McKenna S. Nottingham health profile // *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials* / ed. B.Spilker. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,

1996. P.281–286.

41. McSweeney A.J., Grant I., Heaton R.K., Adams K.M., Timms R.M. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Intern. Med.* 1982. Vol.142, №3. P.473–478.

42. Mihaila V., Enachescu D., Davila C., Badulescu M. General population norms for Romania using the short form 36 health survey (SF-36) // *QL Newsletter*. 2001. №26. P.17–18.

43. Murphy B., Herrman H., Hawthorne G., Pinzone T., Evert H. Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Melbourne: Australian WHOQoL Field Study Centre, 2000. P.1–48.

44. Oechslein E., Hoffmann A. Organizational and medical aspects of transition of juveniles with congenital heart defects to adult cardiology care // *Ther. Umsch.* 2001. Vol.58, №2. P.111–118. doi: 10.1024/0040-5930.58.2.111

45. Pollard W.E., Bobbitt R.A., Bergner M., Martin D.P., Gilson B.S. The sickness impact profile: reliability of a health status measure // *Med. Care*. 1976. Vol.14, №2. P.146–155.

46. Quality of life assessments in clinical trials / ed. M.J.Staquet. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998. 360 p.

47. Schalock R.L. The concept of quality of life: what we know and do not know // *J. Intellect. Disabil. Res.* 2004. Vol.48, Pt.3. P.203–216. doi: 10.1111/j.1365-2788.2003.00558.x

48. Schipper H., Clinch J.J., Olweny C.L. Quality of life studies: definitions and conceptual issues // ed. B.Spilker. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P.11–23.

49. Sirgy M.J., Michalos A.C., Ferris A.L., Easterlin R.A., Patrick D., Pavot W. The quality of life (QoL) research movement: past, present and future // *Social Indicators Research*. 2006. Vol.76, Iss.3. P.343–466. doi: 10.1007/s11205-005-2877-8

50. Snyder C.F., Aaronson N.K., Choucair A.K., Elliott T.E., Greenhalgh J., Halyard M.Y., Hess R., Miller D.M., Reeve B.B., Santana M. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations // *Qual. Life Res.* 2012. Vol.21, №8. P.1305–1314. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x

51. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL). URL: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>

52. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment // *World Health Forum*. 1996. Vol.17, №4. P.354–356.

53. Varricchio C.G. Measurement issues in quality of life assessments // *Oncol. Nurs. Forum*. 2006. Vol.33, №1 (Suppl.). P.13–21. doi: 10.1188/06.ONF.S1.13-21

54. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston (Mass): The Health Institute; New England Medical Center, 1994. P.23–28

55. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project // *J. Clin. Epidemiol.* 1998. Vol.51, №11.

P.903–912.

REFERENCES

1. Abrosimov V.N., Dmitriyeva N.V., Filimonova I.G., Shutov D.V. The clinical significance of assessing the quality of life in adolescents with cardiovascular diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2003; 10(1-2):59–61 (in Russian).
2. Barer G.M., Gurevich K.G., Smirnyagina V.V., Fabrikant E.G. Use of dental quality of life measurements. *Stomatologiya dlya vseh* 2006; 2:4–7 (in Russian).
3. Guryleva M.E., Zhuravleva M.V., Aleyeva G.N. Criteria of quality of life in medicine and cardiology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 14(10):761–763 (in Russian).
4. Lebedeva A.A. Theoretical approaches and methodological issues of life quality research in human sciences. *Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki* 2012; 9(2):3–19 (in Russian).
5. Nekrasova N.A., Nekrasov S.I., Sadikova O.G. Thematic philosophical dictionary: Tutorial. Moscow: MGU PS (MIIT); 2008 (in Russian).
6. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of the quality of life in medicine. Moscow: Olma Media Group; 2007 (in Russian).
7. Novik A.A., Ionova T.I., Kaynd P. The concept of the study of quality of life in medicine. St. Petersburg: Elbi; 1999 (in Russian).
8. Ozhegov S.I., Shvedova N.Y. Explanatory dictionary of the Russian language. Moscow: Azbukovnik; 1999 (in Russian).
9. Pushkar' D.Y., D'yakov V.V., Bernikov A.N. Quality of life – a new paradigm of medicine. *Farmateka* 2005; 11:15–16 (in Russian).
10. Senkevich N.Yu., Belevskiy A.S. Quality of life – a subject of scientific research in pulmonology (According to the materials of the International Congress INTER-ASTMA'98 and the 8th National Congress on Respiratory Diseases). *Terapevticheskiy arhiv* 2000; 72(3):36–41 (in Russian).
11. Sechenov I.M. Physiology. Selected Works. Part 4. Moscow: Yurayt; 2017: 229 (in Russian).
12. Syrkin A.L., Pechorina E.A., Drinitsina S.I. Validation of methods for assessing the quality of life in patients with stable angina pectoris. *Klinicheskaya meditsina* 2001; 79(11):22–25 (in Russian).
13. Tkachenko T.B. Effect of dental status on the quality of life in elderly patients. *Adv. Gerontol.* 2008; 21(2):327–329 (in Russian).
14. Chuchalin A.G., Belevsky A.S., Smolenov I.V., Smirnov N.A., Alexeeva Y.G. Quality of life in patients with bronchial asthma in Russia: the results of a multicenter population study. *Pul'monologiya* 2003; 5:88–96 (in Russian).
15. Shevchenko Y.L. The concept of the study of the quality of life in the Russian health care. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni* 2003; 1-2:3–21 (in Russian).
16. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control. Clin. Trials* 1989; 10 (4 Suppl.):195S–208S.
17. Anderson R.T., Aaronson N.K., Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual. Life Res.* 1993; 2(6):369–395.
18. Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med. Care* 1981; 19(8):787–805.
19. Bowling A. Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. Buckingham: Open University Press; 1996.
20. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales. Philadelphia: Open University Press; 1997.
21. Bruil J., Fekkes M., Vogels T., Verrips G. TAAQOL Manual. Leiden: Leiden Center for Child Health and Pediatrics LUMC-TNO; 2004.
22. Bullinger M., Power M.J., Aaronson N.K., Cella D.F., Anderson R.T. Creating and evaluating cross-cultural instruments. In: Spilker B., editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:659–669.
23. Calvert M., Blazeby J., Altman D.G., Revicki D.A., Moher D., Brundage M.D., CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA* 2013; 309(8):814–822. doi: 10.1001/jama.2013.879
24. Cella D. Measuring quality of life in palliative care. *Semin. Oncol.* 1995; 22(2 Suppl.3):73–81.
25. Databases on clinical outcome assessments (COAs). Available at: <https://eprovide.mapi-trust.org/about/about-progolid>
26. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64(3):711–714.
27. Frost M.N., Bonomi A.E., Cappelleri J.C., Shunemann H.J., Moynichan T.J., Aaronson N.K. Applying quality-of-life data formally and systematically into clinical practice. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82(10):1214–1228. doi: 10.4065/82.10.1214
28. George M.R. O'Dowd L.C., Martin I., Lindell K.O., Whitney F., Jones M., Ramondo T., Walsh L., Grissinger J., Hansen-Flaschen J., Panettieri R.A.Jr. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(15):1710–1716.
29. Guideline for good clinical practice. ICN harmonised tripartite guideline. Geneva: WHO; 1996. Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
30. Ilic I., Milic I., Arandelovic M. Assessment quality of life: current approaches. *Acta Medica Medianae* 2010; 49(4):52–60.
31. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's respiratory questionnaire. *Resp. Med.* 1991; 85(Suppl. B):25–31.
32. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115(5):1265–1270.
33. Juniper E.F., Guyatt G.H., Cox F.M., Ferrie P.J.,

King D.R. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(1):32–38.

34. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C.M., editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press; 1949: 191–205.

35. Kvrđić S., Nićiforović-Surković O. Quality of life and its measurement in children. *Med. Pregl.* 2002; 55(1-2):57–59.

36. Landgraf J.E., Abetz L.N. Functional status and well-being of children representing three cultural groups: initial self-reports using chq-cf87. *Psychol. Health* 1997; 12(6):839–854. doi:10.1080/08870449708406744

37. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9(3 Pt.1):179–186. doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179

38. Manificat S., Dazord A., Langue J., Danjou G., Bauche P., Bovet F., Cubells J., Luchelli R., Tockert E., Conway K. Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multi-center European study. *Arch. Pediatr.* 2000; 7(6):605–614. doi: 10.1016/S0929-693X(00)80127-X

39. McDowell J. Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires. New York: Oxford University Press; 2006.

40. McEwen J., McKenna S. Nottingham health profile. In: Spilker B., editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:281–286.

41. McSweeney A.J., Grant I., Heaton R.K., Adams K.M., Timms R.M. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142(3):473–478.

42. Mihaila V., Enachescu D., Davila C., Badulescu M. General population norms for Romania using the short form 36 health survey (SF-36). *QL NewsLetter* 2001; 26:17–18.

43. Murphy B., Herrman H., Hawthorne G., Pinzone T., Evert H. Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Melbourne: Australian WHOQoL Field Study Centre; 2000:1–48.

44. Oechslein E., Hoffmann A. Organizational and medical aspects of transition of juveniles with congenital heart

defects to adult cardiology care. *Ther. Umsch.* 2001; 58(2):111–118. doi: 10.1024/0040-5930.58.2.111

45. Pollard W.E., Bobbitt R.A., Bergner M., Martin D.P., Gilson B.S. The sickness impact profile: reliability of a health status measure. *Med. Care* 1976; 14(2):146–155.

46. Staquet M.J., editor. *Quality of life assessments in clinical trials*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1998.

47. Schalock R.L. The concept of quality of life: what we know and do not know. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2004; 48(Pt.3):203–216. doi: 10.1111/j.1365-2788.2003.00558.x

48. Schipper H., Clinch J.J., Olweny C.L. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In: Spilker B., editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:11–23.

49. Sirgy M.J., Michalos A.C., Ferris A.L., Easterlin R.A., Patrick D., Pavot W. The quality of life (QoL) research movement: past, present and future. *Social Indicators Research* 2006; 76(3):343–466. doi: 10.1007/s11205-005-2877-8

50. Snyder C.F., Aaronson N.K., Choucair A.K., Elliott T.E., Greenhalgh J., Halyard M.Y., Hess R., Miller D.M., Reeve B.B., Santana M. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual. Life Res.* 2012; 21(8):1305–1314. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x

51. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL). Available at: <https://www.who.int/heal-thinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>

52. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum* 1996; 17(4):354–356.

53. Varricchio C.G. Measurement issues in quality of life assessments. *Oncol. Nurs. Forum* 2006; 33(1 Suppl.):13–21. doi: 10.1188/06.ONF.S1.13-21

54. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston (Mass): The Health Institute; New England Medical Center; 1994:23–28.

55. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51(11):903–912.

Поступила 26.02.2019

Контактная информация

Наталья Львовна Перельман,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lvovna63@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Natal'ya L. Perelman,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

E-mail: lvovna63@bk.ru

УДК 577.171.6:577.175.64:001.8(048.8)

DOI: 10.12737/article_5d0ad2e5d54867.15780111

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 1

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор литературы, состоящий из двух частей, в котором сконцентрированы современные данные о рецепторах важнейших в период беременности гормонов – эстрогенов. В первой части сообщения описаны виды рецепторов эстрогенов, показаны особенности их структуры. Рассмотрены геномные и негеномные механизмы действия гормона, осуществляющиеся через разные виды рецепторов: ядерных и мембранно-связанных. Кратко охарактеризованы внутриклеточные сигнальные пути, стимулированные эстрогенами. Подчеркнуто первостепенное значение точной и динамической регуляции активности гормонов. Сделан вывод о необходимости дальнейшего исследования рецепторов. Вторая часть обзора литературы посвящается роли рецепторов эстрогенов во время беременности.

Ключевые слова: эстроген, рецептор эстрогена, механизм действия.

SUMMARY

ESTROGEN RECEPTORS (REVIEW). PART 1

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The article is a two-part review of the literature in which modern data on the receptors of the most important hormones during pregnancy, estrogens, are analyzed. The first part of the review describes the types of estrogen receptors and shows the features of their structure. Genomic and non-genomic mechanisms of hormone action are considered, which are realized through different types of receptors: nuclear and membrane-associated. There are also briefly characterized intracellular signaling pathways stimulated by estrogens. The paramount importance of accurate and dynamic regulation of the activity of hormones is emphasized. It was concluded that there is a necessity for further research of the estrogen receptors. The second part of the literature review focuses on the role of estrogen receptors during pregnancy.

Key words: estrogen, estrogen receptor, mechanism of action.

Эстрогены являются стероидными гормонами, синтезируемыми в яичниках, плаценте, коре надпочечников, в других тканях, и секретируемыми в кровь. Их роль и активность связаны с комплексными внутрикле-

точными реакциями и зависят от наличия специфического стероидного рецептора. В эстрогензависимых тканях гормоны контролируют рост, пролиферацию, дифференцировку клеток и влияют на клеточные функции. Важную роль эстрогены играют во время беременности, в том числе в трансформации эндометрия для имплантации зародыша.

Структура рецепторов

Многочисленные эффекты гормонов осуществляются через рецепторы эстрогенов (РЭ). РЭ – члены III подсемейства суперсемейства стероидных ядерных рецепторов – являются одновременно транскрипционными факторами [27] и имеют сходную структурную архитектуру [41].

Наиболее хорошо изучены ядерные рецепторы – α и β (РЭ α и РЭ β). Первичная структура этих белков очень похожа, что позволяет предположить общий механизм действия. Но их синтез контролируется разными генами. Они отличаются своими связывающими свойствами, специфичностью, различными пространственно-временными типами экспрессии. У них общие коактиваторы – NCOA1, NCOA2, NCOA3 (коактиваторы ядерных рецепторов 1, 2, 3), CREBBP (CREB связывающий белок), PPARBP (PPAR связывающий белок), P68, так же как и корепрессоры – NCOR1 (корепрессор ядерных рецепторов 1), NRIP1 (протеин 1 взаимодействующий с ядерными рецепторами) [15].

Ген РЭ α находится в длинном плече хромосомы 6 (локус q24–27), тогда как ген РЭ β расположен в локусе q21–22 хромосомы 14. Стероидные рецепторы, как правило, имеют 6 доменов, обозначающихся буквами английского алфавита от A до F (рис.).

Как представлено на схеме, рецептор имеет несколько доменов, среди которых наиболее важными являются: аминотерминальный домен (N-терминальный домен, A/B), который способен активировать транскрипцию; ДНК-связывающий домен (C); лиганд-связывающий домен (E); карбокситерминальный домен (F); а также две коактиваторные функции: активаторная функция 1 (activation function 1, AF1) и активаторная функция 2 (activation function 2, AF2), расположенные в области аминотерминального домена и лиганд-связывающего домена, соответственно. Домен D считается скрепляющим между аминокислотными и карбоксил-терминальными доменами. Домен E является вариабельной областью, содержащей последовательность аминокислот, образующую в пространстве сложный карман, в котором 11 α -спиральных структур (называемых спиралями 1 и 3–12) создают высокоаффинный сайт взаимодействия эстрогенами. Связы-

вание эстрогенного лиганда изменяет положение спирали 12, которая является частью второй активаторной функции AF-2. Домен F является уникальной особенностью РЭ, и не наблюдается у других членов семейства ядерных рецепторов. Он играет важную роль во

внутримолекулярном взаимодействии РЭ, определяет стабильность белков РЭ и, возможно, определяет различие в ответах РЭ на эстрадиол и другие специфические модуляторы [15, 22, 37].

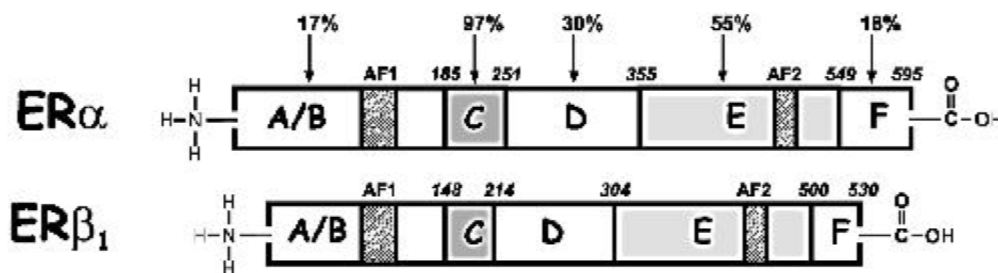


Рис. Структура эстрогеновых рецепторов [12].

Домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, находящийся на N-концевом участке. Он отвечает за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом [28]. Сравнительный анализ AF1 доменов РЭ в различных клеточных линиях показал, что в РЭα этот домен высоко эффективен в стимуляции репортерных генов различных эстроген-чувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 РЭβ низкая [10]. ДНК связывающий домен, как следует из названия, отвечает за присоединение к специфическим последовательностям ДНК. Гомологичность этого участка РЭα и РЭβ высока и составляет около 96% [14]. Лиганд-связывающий домен ответственен за связывание лиганда с рецептором, димеризацию рецептора, ядерную транслокацию и трансактивацию экспрессии генов-мишеней. Этот домен содержит участок с активаторной функцией (AF-2), ответственный за конформационные изменения РЭ в присутствии лигандов и последующее связывание димеров РЭ с коактиваторами и корепрессорами [17, 34, 41].

Проведенные исследования выявили важную роль AF-2 в эстроген-опосредованной пролиферации эпителия эндометрия с использованием антагонистов и селективных модуляторов РЭ (SERMs). Позднее было показано, что и активирующая функция AF-1 также необходима для эстроген-индуцированной пролиферации эпителия матки [35]. Но, для оценки специфических физиологических ролей AF-1 и AF-2 дальнейшие исследования этих доменов еще будут продолжены.

Лиганд-связывающие домены РЭα и РЭβ обладают высокой гомологичностью и имеют аналогичную третичную структуру аминокислотной последовательности [11]. Поэтому не удивительно, что РЭα и РЭβ имеют сходную афинность к эстрогенам и антиэстрогенам. Несмотря на это, биологическое нарушение работы гена РЭα вызывает бесплодие из-за дефектов репродуктивного тракта и половых желез самок животных, тогда как повреждение гена РЭβ приводит только к патологической овуляции [35].

Эстрогены могут реализовывать своё действие через мембраносвязанные рецепторы (мРЭ) – мРЭα и

мРЭβ, расположенные на мембране, и рецептор, ассоциированный с G-белком и семь раз пронизывающий мембрану – GPER1 (G protein-coupled estrogen receptor 1) [3, 43].

Механизм действия рецепторов

Эстрогены реализуют свои эффекты двумя путями: геномным и негеномным. Геномный делится на классический и неклассический пути активации [18, 19, 36]. Негеномный механизм действия РЭ реализуется через внутриклеточные сигнальные пути при участии киназных ферментов [6, 8, 23].

Для большинства стероидных гормонов классический процесс передачи сигнала по первому пути состоит из следующих этапов. Сначала гормон проникает в клетку. Затем он контактирует с соответствующим ядерным рецептором. Далее осуществляется транслокация комплекса «гормон–рецептор» в ядро, где происходит его связывание со специфическим участком ДНК. Данные события приводят к синтезу специфических гормонзависимых белков и соответствующим эффектам [42].

В отсутствие лигандов стероидные рецепторы находятся в неактивном состоянии за счет образования комплекса с белками теплового шока (hsp), и вспомогательными белками AP1, SP1, которые препятствуют переходу рецептора в активное состояние. Активация рецепторов при связывании с гормонами приводит к запуску каскада внутриклеточных процессов, включающих фосфорилирование остатков серина и тирозина, диссоциации комплекса рецептор–белок теплового шока и димеризации рецептора. Далее следует прямое взаимодействие активированного гормонального рецепторного димера (ДНК-связывающего домена) со специфическими эстрогенчувствительными последовательностями ДНК (ERE – estrogen responsive element), родственными регуляторными ДНК последовательностями в промоторной области целевого гена или с другими транскрипционными факторами для регуляции генов или группы генов за счет усиления или угнетения их функций [9, 31]. Оба типа РЭ связываются с одной и той же ERE. Далее рецептор использует специальные активирующие функции AF1 и AF2

для связывания коактивирующих белков. Гормон-рецепторный комплекс в связи с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает изменение транскрипции и синтеза белка, что ведет к изменению функции клетки и, естественно, к изменению физиологических ответов [42].

Большая часть гормон-рецепторных комплексов в ядре диссоциируется и инактивируется. В цитоплазму возвращаются гормон и инактивированный под действием ядерных фосфатаз рецептор.

Последующая рецептор-зависимая экспрессия генов определяется способностью РЭ присоединять коактиваторные белки к промоторам. Коактиваторные белки (гистон-ацетилтрансфераза, убиквитинлигаза, метилтрансфераза, группа коактиваторов стероидных рецепторов и др.) обладают внутренней энзиматической активностью и характеризуются множественными повторяющимися аминокислотными последовательностями (LXXLL мотивами, где L – это остаток лейцина, а X – остаток любой другой аминокислоты). Данные мотивы позволяют им реагировать с AF2 доменом рецептора [12].

В дополнение к классическому пути РЭ могут влиять на генетические транскрипционные процессы с помощью механизма, который не требует прямого связывания РЭ с ERE. Вместо этого протеин-протеиновое взаимодействие между РЭ, с одной стороны, и другими транскрипционными факторами, такими как Sp1, Jun, Fos, NF- κ B, связанными с альтернативными ответными элементами, с другой стороны, ведет к изменениям в транскрипции целевых генов. Таким образом, РЭ связывается с различными транскрипционными факторами, находящимися в комплексе с ответными элементами, регулирующими генетическую активность. Ключевым и наиболее распространенным звеном неклассического пути является активация транскрипционного фактора AP1, который, так же как и ERE, расположен в промоторной области различных генов и может изменять их транскрипцию. Выделяют два независимых пути неклассической регуляции генетической транскрипции. Первый, когда РЭ влияет на AP1 ответную транскрипцию через механизм, требующий участия его коактиваторных функций (AF1 и AF2), но исключаяющий ДНК-связывающий домен РЭ. Во втором случае, РЭ может усилить AP1 зависимую транскрипцию без помощи коактиваторных функций, но при участии ДНК-связывающего домена. Существование механизмов действия РЭ на классический и неклассический чрезвычайно важно для изучения физиологических и фармакологических эффектов эстрогенов. Так, различные гены имеют различные ответные элементы (response elements, RE) в области своих промоторов, и могут быть, таким образом, активированы или подавлены с помощью эстрогенов [1, 24].

Например, к ERE регулируемым генам относятся гены, отвечающие за синтез пролактина, прогестерона, утероглобина, а также гены, вовлеченные в клеточный рост и метаболизм: c-fos, свертывающий фактор XII,

очень низкой плотности липопротеиновый рецептор [13]. Гены, регулируемые при участии AP-1, делятся на две группы. Первая – гены, экспрессия которых эстрогеном активируется: коллагеназа, человеческий инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1, IGF1); вторая – гены, экспрессия которых эстрогеном регулируется негативно: человеческий ген холин-ацетилтрансферазы, липопротеин липазный ген, ген фолликулостимулирующего гормона [1, 2, 15].

Некоторые эффекты эстрогенов, которые происходят слишком быстро, чтобы быть обусловленными активацией синтеза РНК и белка, невозможно объяснить наличием ядерных рецепторов. Считается, что в таких случаях гормоны действуют негеномно. Негеномная передача сигналов включает взаимодействие между эстрогенами и рецепторами, ассоциированными с клеточной мембраной, либо самим РЭ, либо через рецептор, связанный с G-белком, называемый GPER. Негеномные эффекты являются общим свойством стероидных гормонов. Взаимодействия с мРЭ запускают быстрые сигнальные ответы (которые исключают транскрипционные компоненты), используя активацию внутриклеточной передачи сигналов, примером которой являются пути АКТ (протеинкиназа В) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), и часто связаны с активацией различных протеинкиназных каскадов, включающих либо протеинкиназу А, либо протеинкиназу В или протеинкиназу С [5, 26]. Описанные негеномные эффекты 17 β -эстрадиола включают стимулирование активности аденилатциклазы для синтеза цАМФ и протеинкиназы А. Отмечена способность эстрогенов активировать эндотелиальную NO-синтазу, протеинкиназу С, мобилизовывать внутриклеточный кальций [5]. Тем не менее, основным механизмом негеномного действия этих гормонов является стимуляция MAPK и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) сигнальных путей [4, 33]. Активация PI3K приводит к активации внутриклеточных мембранных фосфоинозитидов и соответствующих киназ, что может стимулировать эндотелиальную NO-синтазу путем прямого фосфорилирования Ser-1179 фермента [20].

Ряд факторов роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α , инсулин или инсулиноподобный фактор роста I), дофамин, цАМФ и другие могут активировать протеинкиназные каскады, что может привести к активации РЭ через фосфорилирование его сериновых или тирозиновых остатков и стимулированию транскрипции в отсутствие эстрогенов [7]. В данном случае, не связанный с лигандом, но активированный рецептор будет осуществлять свое геномное действие [21].

Негеномные эффекты объясняются наличием мРЭ, локализованных на цитоплазматической мембране клеток в специальном углублении – кавеоле. Сообщается о функциональном взаимодействии мРЭ с другими комплексами, такими как G-белки, тирозинкиназы, каркасные белки оболочки кавеол, называемые кавеолинами (кавеолин-1 и кавеолин-2), p130Cas и стриагин в контроле физиологических эффектов, индуцируемых

эстрогенами [16, 29, 40]. Это свидетельствует о большой сложности РЭ-опосредованной передачи сигналов, приводящей к специфичному интегрированному ответу в клетках-мишенях. Эти негеномные сигналы передаются в ядро также с помощью различных внутриклеточных сигнальных путей, состоящих из митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK/ERK) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/AKT). Также большую роль в функционировании РЭ играет модификация остатками высших жирных кислот (пальмитоилирование опосредованное пальмитоилацилтрансферазами), которая может регулироваться белком Hsp27 [25, 32].

Реализация негеномного действия происходит также через связывание GPER1 с эстрогенами. Оно вызывает мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} , синтез фосфатидилинозитол 3-фосфата (активация AKT), увеличение уровня цАМФ (активация протеинкиназы A) и активацию ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases). В передаче сигнала эстрогенов через GPER1 принимают участие $\beta\gamma$ и α s субъединицы G-белка. Наряду с быстрыми эффектами, активация GPER1 эстрогеном вызывает и более долгосрочные транскрипционные ответы. Так, например, генами-мишенями эстрогенов через активацию GPER1 являются гены циклина D2 и Bcl2 [38].

Негеномный механизм, по-видимому, играет свою наибольшую роль в периферических эффектах эстрогенов, наблюдаемых в эндотелиальных клетках, некоторых областях нервной системы, тканях поджелудочной железы, опосредует сердечно-сосудистые реакции и репродуктивные функции мужчин [15].

Таким образом, существуют различные внутриклеточные сигнальные пути, стимулируемые эстрогенами, так же, как и различные клетки и ткани, отвечающие на эстрогеновые стимулы со стороны внеклеточного пространства.

Регуляция работы рецепторов

Учитывая важную и фундаментальную роль, которую играют эстрогены в физиологии (и патологии), точная и динамическая регуляция их активности имеет первостепенное значение. Организм достигает этого, используя множество молекулярных регуляторных механизмов. Контролируя количество и активность рецепторов, присутствующих постоянно, клетки регулируют величину и уровень гормональной передачи сигналов.

Общепринятым является представление о том, что главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов в организме является концентрация циркулирующих стероидных гормонов [39]. Эстрогены и селективные модуляторы РЭ (SERMs), используя посттранскрипционный механизм, усиливают синтез собственных рецепторов, (а также рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов) [30]. Прогестерон подавляет экспрессию РЭ- α , но одновременно увеличивает экспрессию РЭ- β . Другие ядерные рецепторы гормонов (прогестерона и андрогенов), рецептор вита-

мина D и ретиноидный X-рецептор (RXR) могут регулировать активность промотора гена РЭ α . Пептидные гормоны и факторы роста регулируют промотор РЭ α либо путем прямого взаимодействия с ДНК, либо посредством активации различных сигнальных каскадов (включая протеинкиназу A, протеинкиназу B, протеинкиназу C и другие сигнальные киназы).

На уровне тканей основными детерминантами специфичности эндокринных гормонов являются локализация и степень экспрессии их рецепторов.

В клетках базальная экспрессия стероидных гормонов контролируется: путем регуляции промоторов рецепторов; путем регулирования стабильности и трансляции мРНК рецептора; путем регулирования стабильности и деградации рецепторных белков; путем модулирования активности РЭ посредством посттрансляционных модификаций и, наконец, путем модулирования активности рецепторов посредством межбелковых взаимодействий и посредством изменения активностей молекул коактиватора [39].

Таким образом, регуляции экспрессии рецепторной мРНК осуществляется на пяти уровнях с помощью огромного количества молекулярных компонентов и отличается значительной сложностью. Это не удивительно, поскольку стероидные рецепторы являются важными и мощными факторами транскрипции, необходимыми для существования организма.

Вторая часть обзора литературы будет посвящена роли РЭ во время беременности. Особое внимание будет уделено их значению в процессе трансформации эндометрия и обеспечении кровотока матки в период гестации. Будет показано, каким образом РЭ способствуют началу родовой деятельности. Будут представлены доказательства локализации рецепторов в различных областях репродуктивного тракта, и гипотезы предполагаемой роли разных видов РЭ в плаценте. Будет проведен анализ данных литературы, касающихся состояния рецепторов при различных осложнениях беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудник О.А. Современные представления о механизмах работы эстрогеновых рецепторов // Медицинский журнал. 2005. №3(13). С.25–28.
2. Baron S., Escande A., Albérola G., Bystricky K., Balaguer P., Richard-Foy H. Estrogen receptor alpha and the activating protein-1 complex cooperate during insulin-like growth factor-I-induced transcriptional activation of the pS2/TFF1 gene // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282, №16. P.11732–11741. doi: 10.1074/jbc.M610079200
3. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018. Vol. 176. P.4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021
4. Castoria G., Migliaccio A., Bilancio A., Di Domenico M., de Falco A., Lombardi M., Fiorentino R., Varricchio L., Barone M.V., Auricchio F. PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimu-

- lated MCF-7 cells // *EMBO J.* 2001. Vol.20, №21. P.6050–6059. doi: 10.1093/emboj/20.21.6050
5. Cato A.C., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways // *Sci. STKE.* 2002. Vol.2002, Iss.138. P.re9. DOI: 10.1126/stke.2002.138.re9
6. Cheskis B.J., Greger J.G., Nagpal S., Freedman L.P. Signaling by estrogens // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol.213, №3. P.610–617. doi: 10.1002/jcp.21253
7. Choudhry M.A., Bland K.I., Chaudry I.H. Trauma and immune response – effect of gender differences // *Injury.* 2007. Vol.38, №12. P.1382–1391. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.02710.1016/j.injury.2007.09.027
8. Coleman K.M., Smith C.L. Intracellular signaling pathways: non genomic actions of estrogens and ligand-independent activation of estrogen receptors // *Front. Biosci.* 2001. Vol.6. P. D1379–1391.
9. Cowley S.M., Hoare S., Mosselman S., Parker M.G. Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol.272, №32. P.19858–19862.
10. Cowley S.M., Parker M.G. A comparison of transcriptional activation by ER alpha and ER beta // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol.69, №1-6. P.165–175.
11. Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G., Nordenskjöld M., Gustafsson J.A. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82, №12. P.4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470
12. Fliss A.E., Benzeno S., Rao J., Caplan A.J. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp90 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000. Vol.72, №5. P.223–230.
13. Gruber C.J., Gruber D.M., Gruber I.M., Wieser F., Huber J.C. Anatomy of the estrogen response element // *Trends Endocrinol. Metab.* 2004. Vol.15, №2. P.73–78. doi: 10.1016/j.tem.2004.01.008
14. Hanstein B., Liu H., Yancisin M., Brown M. Functional analysis of a novel estrogen receptor-b isoform // *Mol. Endocrinol.* 1999. Vol.13, №1. P.129–137. doi: 10.1210/mend.13.1.0234
15. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium // *Endocr. Rev.* 2018. Vol.39, №5. P.664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087.
16. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure // *BMB Rep.* 2018. Vol.51, №5. P.225–229.
17. Huang W., Peng Y., Kiselar J., Zhao X., Albaqami A., Mendez D., Chen Y., Chakravarthy S., Gupta S., Ralston C., Kao H.Y., Chance M.R., Yang S. Multidomain architecture of estrogen receptor reveals interfacial cross-talk between its DNA-binding and ligand-binding domains // *Nat. Commun.* 2018. Vol.9, №1. P.3520. doi: 10.1038/s41467-018-06034-2
18. Jakacka M., Ito M., Martinson F., Ishikawa T., Lee E.J., Jameson J.L. An estrogen receptor (ER) alpha deoxyribonucleic acid-binding domain knock-in mutation provides evidence for nonclassical ER pathway signaling in vivo // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol.16, №10. P.2188–2201. doi: 10.1210/me.2001-0174
19. Jakacka M., Ito M., Weiss J., Chien P.Y., Gehm B.D., Jameson J.L. Estrogen receptor binding to DNA is not required for its activity through the non-classical AP1 pathway // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol.276, №17. P.13615–13621. doi: 10.1074/jbc.M008384200
20. Jaubert A.M., Mehebik-Mojaat N., Lacasa D., Saubourault D., Giudicelli Y., Ribière C. Nongenomic estrogen effects on nitric oxide synthase activity in rat adipocytes // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148, №5. P. 2444–2452. doi: 10.1210/en.2006-1329
21. Kato S., Endoh H., Masuhiro Y., Kitamoto T., Uchiyama S., Sasaki H., Masushige S., Gotoh Y., Nishida E., Kawashima H., Metzger D., Chambon P. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase // *Science.* 1995. Vol.270, Iss.5241. P.1491–1494. doi: 10.1126/science.270.5241.1491
22. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER // *Estrogen receptor and breast cancer / X.Zhang (ed.). Springer International Publishing,* 2019. P.15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8_2
23. Kousteni S., Han L., Chen J.R., Almeida M., Plotkin L.I., Bellido T., Manolagas S.C. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol.111, №11. P.1651–1664. doi: 10.1172/JCI17261
24. Kushner P. J., Agard D.A., Greene G.L., Scanlan T.S., Shiao A.K., Uht R.M., Webb P. Estrogen receptor pathways to AP-1 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000. Vol.74, №5. P.311–317.
25. La Rosa P., Pesiri V., Leclercq G., Marino M., Acconcia F. Palmitoylation regulates 17 β -estradiol-induced estrogen receptor- α degradation and transcriptional activity // *Mol. Endocrinol.* 2012. Vol.26, №5. P.762–774. doi: 10.1210/me.2011-1208
26. Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol.4, №1. P.46–56. doi: 10.1038/nrm1009
27. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta // *Mol. Interv.* 2003. Vol.3, №5. P.281–292.
28. McInerney E.M., Katzellenbogen B.S. Different regions in activation function-1 of the human estrogen receptor required for antiestrogen- and estradiol-dependent transcription activation // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol.271, №39. P.24172–24178.
29. Micevych P.E., Mermelstein P.G. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain // *Mol. Neurobiol.* 2008. Vol.38, №1. P.66–77. doi: 10.1007/s12035-008-8034-z
30. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation // *Histol. Histopathol.* 2010. Vol.25, №9. P.1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
31. Parker M.G. Structure and function of estrogen re-

ceptors // *Vitam. Horm.* 1995. Vol.51. P.267–287. doi.org/10.1016/S0083-6729(08)61041-9

32. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- α and estrogen receptor- β in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow // *Semin. Reprod. Med.* 2012. Vol.30, №1. P.46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597

33. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // *Endocr. Rev.* 2001. Vol.22, №2. P.153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428

34. Pike A.C., Brzozowski A.M., Hubbard R.E. A structural biologist's view of the oestrogen receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000. Vol.74, №5. P.261–268.

35. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol.56, №3. P.R127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300

36. Safe S., Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways // *J. Mol. Endocrinol.* 2008. Vol.41, №5. P.263–275. doi: 10.1677/JME-08-0103

37. Schwabe J. W., Chapman L., Finch J.T., Rhodes D. The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: how receptors discriminate between their response elements // *Cell.* 1993. Vol.75, №3. P.567–578.

38. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz E.R. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol.176. P.31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012

39. Stanisic V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity // *Prog. Brain Res.* 2010. Vol.181. P.153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6

40. Totta P., Gionfra F., Busonero C., Acconcia F. Modulation of 17 β -estradiol signaling on cellular proliferation by caveolin-2 // *J. Cell. Physiol.* 2016. Vol.231, №6. P.1219–1225. doi: 10.1002/jcp.25218

41. Tsai M.J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members // *Annu. Rev. Biochem.* 1994. Vol.63. P.451–486. doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.002315

42. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling // *Reprod. Med. Biol.* 2016. Vol.16, №1. P.4–20. doi: 10.1002/rmb.2.12006

43. Zimmermann M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor // *Clin. Sci. (Lond.)* 2016. Vol.130, №12. P.1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

REFERENCES

1. Rudnik O.A. Current view on estrogen receptor mechanism of action. *Meditsinskiy zhurnal* 2005; 3:25–28 (in Russian).

2. Baron S., Escande A., Albérola G., Bystricky K., Ba-

laguer P., Richard-Foy H. Estrogen receptor alpha and the activating protein-1 complex cooperate during insulin-like growth factor-I-induced transcriptional activation of the pS2/TFF1 gene. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(16):11732–11741. doi: 10.1074/jbc.M610079200

3. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021

4. Castoria G., Migliaccio A., Bilancio A., Di Domenico M., de Falco A., Lombardi M., Fiorentino R., Varricchio L., Barone M.V., Auricchio F. PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells. *EMBO J.* 2001; 20(21): 6050–6059. doi: 10.1093/emboj/20.21.6050

5. Cato A.C., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci. STKE* 2002; 2002(138):re9. doi: 10.1126/stke.2002.138.re9

6. Cheskis B.J., Greger J.G., Nagpal S., Freedman L.P. Signaling by estrogens. *J. Cell. Physiol.* 2007; 213(3):610–617. doi: 10.1002/jcp.21253

7. Choudhry M.A., Bland K.I., Chaudry I.H. Trauma and immune response – effect of gender differences. *Injury* 2007; 38(12):1382–1391. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.027

8. Coleman K.M., Smith C.L. Intracellular signaling pathways: non genomic actions of estrogens and ligand-independent activation of estrogen receptors. *Front. Biosci.* 2001; 6:D1379–1391.

9. Cowley S.M., Hoare S., Mosselman S., Parker M.G. Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA. *J. Biol. Chem.* 1997; 272(32):19858–19862.

10. Cowley S.M., Parker M.G. A comparison of transcriptional activation by ER alpha and ER beta. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69(1-6):165–175.

11. Enmark E., Peltö-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G., Nordenskjöld M., Gustafsson J.A. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(12):4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470

12. Fliss A.E., Benzeno S., Rao J., Caplan A.J. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp90. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000; 72(5):223–230.

13. Gruber C.J., Gruber D.M., Gruber I.M., Wieser F., Huber J.C. Anatomy of the estrogen response element. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15(2):73–78. doi: 10.1016/j.tem.2004.01.008

14. Hanstein B., Liu H., Yancisin M., Brown M. Functional analysis of a novel estrogen receptor-b isoform. *Mol. Endocrinol.* 1999; 13(1):129–137. doi: 10.1210/mend.13.1.0234

15. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr. Rev.* 2018; 39(5):664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087

16. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure. *BMB Rep.* 2018; 51(5):225–229.

17. Huang W., Peng Y., Kiselar J., Zhao X., Albaqami A., Mendez D., Chen Y., Chakravarthy S., Gupta S., Ralston C., Kao H.Y., Chance M.R., Yang S. Multidomain architecture of estrogen receptor reveals interfacial cross-talk between its DNA-binding and ligand-binding domains. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):3520. doi: 10.1038/s41467-018-06034-2
18. Jakacka M., Ito M., Martinson F., Ishikawa T., Lee E.J., Jameson J.L. An estrogen receptor (ER) alpha deoxyribonucleic acid-binding domain knockin mutation provides evidence for nonclassical ER pathway signaling in vivo. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16(10): 2188–2201. doi: 10.1210/me.2001-0174
19. Jakacka M., Ito M., Weiss J., Chien P.Y., Gehm B.D., Jameson J.L. Estrogen receptor binding to DNA is not required for its activity through the non-classical AP1 pathway. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (17): 13615–13621. doi: 10.1074/jbc.M008384200
20. Jaubert A.M., Mehebik-Mojaat N., Lacasa D., Sabourault D., Giudicelli Y., Ribière C. Nongenomic estrogen effects on nitric oxide synthase activity in rat adipocytes. *Endocrinology* 2007; 148(5):2444–2452. doi: 10.1210/en.2006-1329
21. Kato S., Endoh H., Masuhiro Y., Kitamoto T., Uchiyama S., Sasaki H., Masushige S., Gotoh Y., Nishida E., Kawashima H., Metzger D., Chambon P. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995; 270(5241):1491–1494. doi: 10.1126/science.270.5241.1491
22. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER. In: Zhang X., editor. Estrogen receptor and breast cancer. *Springer International Publishing* 2019:15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8_2
23. Kousteni S., Han L., Chen J.R., Almeida M., Plotkin L.I., Bellido T., Manolagas S.C. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(11):1651–1664. doi: 10.1172/JCI17261
24. Kushner P. J., Agard D.A., Greene G.L., Scanlan T.S., Shiau A.K., Uht R.M., Webb P. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2000; 74(5):311–317.
25. La Rosa P., Pesiri V., Leclercq G., Marino M., Acconcia F. Palmitoylation regulates 17 β -estradiol-induced estrogen receptor- α degradation and transcriptional activity. *Mol. Endocrinol.* 2012; 26(5):762–774. doi: 10.1210/me.2011-1208
26. Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4(1):46–56. doi: 10.1038/nrm1009
27. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol. Interv.* 2003; 3(5):281–292.
28. McInerney E.M., Katzellenbogen B.S. Different regions in activation function-1 of the human estrogen receptor required for antiestrogen- and estradiol-dependent transcription activation. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(39):24172–24178.
29. Micevych P.E., Mermelstein P.G. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. *Mol. Neurobiol.* 2008; 38(1):66–77. doi: 10.1007/s12035-008-8034-z
30. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol. Histopathol.* 2010; 25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
31. Parker M.G. Structure and function of estrogen receptors. *Vitam. Horm.* 1995; 51:267–287. doi.org/10.1016/S0083-6729(08)61041-9
32. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- α and estrogen receptor- β in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin. Reprod. Med.* 2012; 30(1):46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597
33. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 2001; 22(2):153–183. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428
34. Pike A.C., Brzozowski A.M., Hubbard R.E. A structural biologist's view of the oestrogen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000; 74(5):261–268.
35. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 56(3):R127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300
36. Safe S., Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J. Mol. Endocrinol.* 2008; 41(5):263–275. doi: 10.1677/JME-08-0103
37. Schwabe J. W., Chapman L., Finch J.T., Rhodes D. The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: how receptors discriminate between their response elements. *Cell* 1993; 75(3):567–578.
38. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012
39. Stanisic V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog. Brain. Res.* 2010; 181:153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6
40. Totta P., Gionfra F., Busonero C., Acconcia F. Modulation of 17 β -estradiol signaling on cellular proliferation by caveolin-2. *J. Cell. Physiol.* 2016; 231(6):1219–1225. doi: 10.1002/jcp.25218
41. Tsai M.J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu. Rev. Biochem.* 1994; 63:451–486. doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.002315
42. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod. Med. Biol.* 2016; 16(1):4–20. doi:

10.1002/rmb2.12006

43. Zimmerman M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin.**Sci. (Lond.).* 2016; 130(12):1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

Поступила 06.02.2019

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова,

доктор биологических наук,

ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов

этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы

при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Для заметок

Подписано к печати 20.06.2019. Дата выхода из печати 28.06.2019. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60х84 1/8. Усл. печ. л. 14,9. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Главный редактор академик РАН В.П.Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н.Одиреев.
675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22. Телефон (факс) 77-02-07.
Свободная цена.