

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



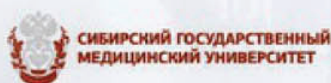
Том 16

№ 2. 2017

# Конференция «Управление проектами в сфере здравоохранения»

мероприятие-спутник IV Международного  
форума молодых ученых U-NOVUS

19 мая 2017 года



19 мая 2017 г. в г. Томске в рамках IX Форума молодых ученых U-NOVUS состоялась конференция «Управление проектами в сфере здравоохранения», организаторами которой выступили Сибирский государственный медицинский университет, некоммерческое партнерство «Ассоциация управления проектами SOVNET и компания «WIN Бизнес Решения». В конференции приняли участие около 300 представителей организаций здравоохранения, ведущих специалистов в области управления проектами, представителей органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, высшего образования и инновационной деятельности в медицине из трех стран (Россия, Казахстан, Узбекистан) и 16 городов РФ, среди которых г. Кемерово, Саратов, Москва, Сыктывкар, Тула, Уфа, Новосибирск.

Мероприятие было направлено на обсуждение проектного управления как эффективного метода управления системой здравоохранения и ее ресурсами, получение новых компетенций по управлению проектами в сфере здравоохранения, формирование практических навыков использования инструментов и методов проектного управления в медицинских организациях.

Важной частью образовательной программы стали практические кейсы для специалистов сферы здравоохранения, разработанные на основе лучших практик применения проектного управления в системе здравоохранения.

Обучение на программе «Управление проектами по стандартам IPMA-SOVNET».

#### Контакты:

Дмитриев Антон Анатольевич, начальник управления проектов и программ ФГБОУ ВО СибГМУ  
Минздрава России, тел. (382-2)-901-101, добавочный 1529, e-mail: dmitriev.aa@ssmu.ru

# БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Выходит 4 раза в год

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК «ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Том 16, № 2, 2017

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году  
Зарегистрирован в Министерстве РФ  
по делам печати, телерадиовещания  
и средств массовых коммуникаций  
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366  
от 26.03.2001 г.

Журнал издается при поддержке  
ТРОО «Академия доказательной медицины»

Журнал входит в Перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов и изданий,  
выпускаемых в РФ, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученой степени  
доктора и кандидата наук

Индексация:  
Web of Science (WoS (ESCI))  
РИНЦ (Science Index)  
RSCI  
Ulrich's International Periodicals Directory  
Cyberleninka  
DOAS

Редакция:  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.  
Тел.: (382-2)-51-41-53.  
<http://bulletin.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

Оригинал-макет:  
Издательство СибГМУ.  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Редактор Е.Е. Степанова  
Электронная верстка, дизайн обложки  
А.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,  
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 21.06.2017 г.  
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.  
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».  
Печ. л. 25,75. Усл. печ. л. 24.  
Тираж 500 экз. Заказ 155.

Цена — свободная.  
Дата выхода в свет 26.06.2017.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом  
отделении почты России, подписной индекс 46319

При перепечатке ссылка на  
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

© Сибирский государственный  
медицинский университет, 2017

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, *академик РАН* (Томск)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.М. Огородова, *член-корреспондент РАН* (Томск)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА

С.В. Федосенко, *д-р мед. наук* (Томск)

## РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.И. Афтанас, *академик РАН* (Новосибирск)  
А.Н. Байков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.А. Баранов, *академик РАН* (Москва)  
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН* (Иркутск)  
А.М. Дыгай, *академик РАН* (Томск)  
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Р.С. Карпов, *академик РАН* (Томск)  
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН* (Барнаул)  
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН* (Москва)  
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН* (Москва)  
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук* (Томск)  
В.П. Пузырёв, *академик РАН* (Томск)  
В.Ю. Серебров, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
В.И. Стародубов, *академик РАН* (Москва)  
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
В.А. Ткачук, *академик РАН* (Москва)  
В.А. Труфакин, *академик РАН* (Новосибирск)  
О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН* (Томск)  
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Е.А. Чойнзонов, *академик РАН* (Томск)  
А.Г. Чучалин, *академик РАН* (Москва)  
А.В. Шабров, *академик РАН* (Санкт-Петербург)  
В.А. Шкурупий, *академик РАН* (Новосибирск)  
Г.С. Якобсон, *академик РАН* (Новосибирск)  
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук* (Томск)  
А. Antsaklis, *профессор* (Греция)  
F. Chervenak, *профессор* (США)  
С. Dadak, *профессор* (Австрия)  
У. Dekhtyar, *профессор* (Латвия)  
М. Epple, *профессор* (Германия)  
D. Gailani, *профессор* (США)  
S. Orlov, *профессор* (Канада)  
M. Poyurovsky, *профессор* (Израиль)  
V. Zhdankin, *профессор* (США)

# BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal  
Issued quarterly

SPECIAL ISSUE «PROBLEMS OF RESPIRATORY MEDICINE»

Volume 16, No. 2, 2017

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

## FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University,  
the Ministry for Healthcare  
of the Russian Federation

Registered by the Ministry of the Russian Federation  
for Affairs of the Press,  
Television and Radio Broadcasting and Mass  
Communication Media  
Certificate of registration PI No. 77-7366  
dated to 26.03.2001

The journal is published and supported  
by Tomsk Regional Organization «Academy  
of Evidence-based Medicine»

Bulletin of Siberian Medicine is included:  
in the List of peer-reviewed scientific journals  
and publications issued in the Russian Federation,  
which should publish main scientific results  
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:  
Web of Science (WoS (ESCI))  
Science Index

RSCI  
Ulrich's International Periodicals Directory  
Cyberleninka  
DOAS

Editorial Board Office:  
107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation  
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.  
<http://bulletin.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

Publisher: the Siberian State Medical University.  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,  
Russian Federation.  
Editor E.E. Stepanova  
Electronic makeup, cover design  
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,  
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 21.06.2017  
Format 60 X 84/8. Offset print.  
Coated paper. Mysl' font.  
P.l. 25,75. C.p.l. 24.  
500 copies. Odder no. 155.

The price – free.  
Date of publication 26.06.2017.

Pass-through copyright.  
Advertising providers are liable for the truthfulness of  
information in advertising materials.

## EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS (Tomsk)*

## DEPUTY-EDITOR-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

## SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

## EDITOR OF THE SPECIAL ISSUE

S.V. Fedosenko *(Tomsk)*

## EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*  
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*  
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*  
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*  
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*  
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*  
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*  
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*  
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*  
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*  
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*  
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*  
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*  
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*  
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*  
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*  
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*  
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*  
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*  
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*  
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*  
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*  
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*  
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*  
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*  
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
G.S. Yakobson, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*  
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*  
F. Chervenak, *Professor (USA)*  
C. Dadak, *Professor (Austria)*  
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*  
M. Epple, *Professor (Germany)*  
D. Gailani, *Professor (USA)*  
S. Orlov, *Professor (Canada)*  
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*  
V. Zhdankin, *Professor (USA)*



| ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ                                                                                                                                                                                                                              | REVIEWS AND LECTURES                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Авдеев С.Н.<br>Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар                                                                                                                                                | Avdeev S.N.<br>Noninvasive ventilation in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease                                                                                                                                                             |
| Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С.<br>Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы                                                                                                 | Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S.<br>Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma                                                                                                                     |
| Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е.<br>Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии                                                                      | Kurbacheva O.M., Amanturlieva M.E.<br>The role of barrier function of mucous membranes in allergic diseases and sublingual allergen-specific immunotherapy                                                                                                             |
| Чуяшенко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С., Просекина Н.М., Перова Т.Б.<br>Ультразвуковое исследование легких при пневмонии                                                                                                                | Chuyashenko E.V., Zavadovskaya V.D., Ageeva T.S., Prosekina N.M., Perova T.B.<br>Ultrasound examination of pneumonia-infected lungs                                                                                                                                    |
| МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ СЕМИНАР                                                                                                                                                                                                                     | METHODOLOGICAL SEMINAR                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Карнаушкина М.А., Малиavin А.Г., Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Бабак С.А., Федосенко С.В., Суворова М.П., Разгуляева Н.Ф., Арutyunova А.Б.<br>Проект протокола ведения больных нозокомиальной пневмонией у взрослых в условиях стационара    | Karnausbkina M.A., Maliavin A.G., Dvoretckiy L.I., Yakovlev S.V., Babak S.L., Fedosenko S.V., Suvorova M.P., Razgulyeva N.F., Arutyunova A.B.<br>Current project of management guidelines of the patients with nosocomial pneumonia in adults                          |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ                                                                                                                                                                                                                          | ORIGINAL ARTICLES                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Стрилец Г.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н.<br>Психологические дисфункции у женщин с бронхиальной астмой                                                                                         | Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Strilez G.N., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N.<br>Psychological dysfunctions in women with bronchial asthma                                                                                                                 |
| Буланова А.А., Аксененко А.Э., Бобровникова А.С., Дудко Г.В., Слизович Д.С., Букреева Е.Б., Шписман М.Н., Тютрин И.И.<br>Исследование реакции системы гемостаза на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких | Bulanova A.A., Akseenenko A.E., Bobrovnikova A.S., Dudko G.V., Slizevich D.S., Bukreeva E.B., Shpisman M.N., Tyutrin I.I.<br>Reaction of the hemocoagulation system to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease                           |
| Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С., Сагалов Г.С., Рузанова Э.А., Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Макачев А.С.<br>Влияние комбинации фентанила и дексметомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере   | Vengerovich N.G., Yudin M.A., Nikiforov A.S., Sagalov G.S., Ruzanova E.A., Shperling N.V., Vengerovskii A.I., Shperling I.A., Makachev A.S.<br>The influence of a fentanyl and dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model |
| Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Хоменя А.А., Исаева А.С., Ратынская И.А., Анайко И.Д., Фороносова О.А.<br>Значение медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у больных с дисплазией соединительной ткани                            | Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Homenya A.A., Isaeva A.S., Ratynskaya I.A., Anaiko I.D., Foronosova O.A.<br>The effect of medical rehabilitation in respiratory syndrome patients with connective tissue dysplasia                                                     |
| Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В.<br>Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких                                                                  | Esimova I.E., Urazova O.I., Novitsky V.V.<br>The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis                                                                                                                                      |
| Кириллова Н.А., Невская К.В., Петров В.А., Дорофеева Ю.Б., Федосенко С.В., Куликов Е.С.<br>Роль компонентов микробиоты в модификации иммунного ответа при отдельных вариантах течения хронической обструктивной болезни легких               | Kirillova N.A., Nevskaya K.V., Petrov V.A., Dorofeeva J.B., Fedosenko S.V., Kulikov E.S.<br>The role of the microbiota components in modification of the immune response in some cases of chronic obstructive pulmonary disease                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Колмогоров В.Г., Молодкин И.В., Коновалов В.К., Шайдук А.М., Останин С.А., Леонов С.А., Борисенко О.В., Федосеев М.А., Модалова Ю.С.</i><br/>Особенности динамической оценки контуров шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии</p> | 136 | <p><i>Kolmogorov V.G., Molodkin I.V., Kononov V.K., Shajduk A.M., Ostanin S.A., Leonov S.L., Borisenko O.V., Fedoseev M.A., Modakalova J.S.</i><br/>Peculiarities of dynamic evaluation of globular formation outlines of the lungs with multislice computed tomography</p> |
| <p><i>Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М.</i><br/>Секреторно-экссудативная реакция слизистой носа на воздействие холодного воздуха у больных бронхиальной астмой</p>                                                                                             | 146 | <p><i>Nekrasov E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M.</i><br/>Nasal mucosa secretion exudation response to cold air in bronchial asthma patients</p>                                                                                                                           |
| <p><i>Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Борodin Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А., Перельман Ю.М.</i><br/>Особенности бронхиального воспаления у больных астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры</p>                 | 159 | <p><i>Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Zinov'ev S.V., Borodin E.A., Usbakova E.V., Makarova G.A., Perelman J.M.</i><br/>Specific features of bronchial inflammation in asthma patients with airway hyper-responsiveness to cold and osmotic stimuli</p>                        |
| <p><i>Просекова Е.В., Ситдикова Т.С., Долгополов М.С., Турянская А.И., Сабыныч В.А., Забелина Н.Р.</i><br/>Иммунные механизмы реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей</p>                                         | 170 | <p><i>Prosekova E.V., Sitdikova T.S., Dolgopolov M.S., Turyanskaya A.I., Sabynych V.A., Zabelina N.R.</i><br/>Parameters of innate and adaptive immune response in children with virus-induced and allergen-induced bronchial asthma phenotypes</p>                         |
| <b>СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ</b>                                                                                                                                                                                                                                      |     | <b>CASE OF CLINICAL PRACTICE</b>                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><i>Камалтынова Е.М., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Кавардакова Е.С.</i><br/>Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка</p>                                                                                                      | 180 | <p><i>Kamaltynova E.M., Krivoshechekov E.V., Yanulevich O.S., Kavardakova E.S.</i><br/>Plastic bronchitis associated with corrected cardiac anomaly in a child</p>                                                                                                          |
| <p><i>Филинчук О.В., Елисеєва Л.В., Денисова О.А., Степанова Е.П., Голубчиков П.Н.</i><br/>Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения</p>                                        | 187 | <p><i>Filinyuk O.V., Eliseeva L.V., Denisova O.A., Stepanova E.P., Golubchikov P.N.</i><br/>Generalized tuberculosis in association with systemic lupus erythematosus on a background of methylprednisolone pulse therapy: difficulties of diagnostics and treatment</p>    |
| <p><i>Фролова И.Г., Величко С.А., Гольдберг А.В., Тузиков С.А., Миллер С.В., Родионов Е.О., Ефтеев Л.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М.</i><br/>Пулмональный Лангерганссклеточный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение в стадии раннего поражения</p>                | 195 | <p><i>Frolova I.G., Velichko S.A., Goldberg A.V., Tuzikov S.A., Miller S.V., Rodionov E.O., Efteev L.A., Bondar L.N., Perelmutter V.M.</i><br/>Pulmonary histiocytosis X: clinical observation of early-stage disease</p>                                                   |
| <b>ЮБИЛЕИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                              |     | <b>JUBILEES</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Людмила Павловна Назаренко<br/>(К 70-летию со дня рождения)</p>                                                                                                                                                                                                         | 202 | <p>Ludmila Pavlovna Nazarenko<br/>(To 70th birthday)</p>                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Валерий Павлович Пузырёв<br/>(К 70-летию со дня рождения)</p>                                                                                                                                                                                                           | 204 | <p>Valery Pavlovich Puzyrev<br/>(To 70th birthday)</p>                                                                                                                                                                                                                      |

## Дорогие коллеги!

Редакционная коллегия журнала «Бюллетень сибирской медицины» представляет Вам очередной номер, посвященный актуальным вопросам респираторной медицины. Современная пульмонология, как и другие отрасли медицинской науки, давно практикует междисциплинарный подход при выполнении исследований. При этом процесс получения новых научных знаний требует привлечения высоких технологий и объединения интеллектуальных ресурсов и усилий научных школ не только из разных городов России, но и из разных частей света. Все это свидетельствует о глобализации научного познания, результатом которой становится извлечение уникальной по значимости информации, лежащей в основе разработки инновационных методов диагностики и терапии заболеваний органов дыхания.

В то же время восприятие данных современных фундаментальных исследований все чаще требует от читателя определенной степени подготовленности, наличия широкого кругозора и знаний не только в области пульмонологии и фтизиатрии, но также генетики и эпигенетики, микробиологии и молекулярной биологии, иммунологии и фармакологии и т.д. Кроме того, не всегда на первый взгляд очевидно, как эти новые сведения могут помочь практикующему врачу в его реальной клинической практике.

Вот почему при создании данного номера журнала поставлена амбициозная задача – соединить описание высокой научной материи с представлением тех технологий и методов, которые доступны в практическом звене здравоохранения уже сегодня. Быть ориентированными не только на врачей-исследователей и научных сотрудников, но и на практикующих специалистов, стремящихся расширить свои профессиональные знания и получить практические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению заболеваний органов дыхания, – цель данного издания.

Дорогие авторы и читатели, мы искренне ценим Ваше мнение и дорожим возможностью оставаться Вашим партнером долгие годы. Журнал всегда открыт для пожеланий и конструктивной критики. Если Вы сочтете необходимым высказать свои мысли, уточнить детали и предложить для обсуждения результаты собственных исследований, наблюдений, клинических случаев, мы готовы предоставить страницы и сайт журнала как площадку для обсуждения.

Выражаем благодарность всем авторам, принявшим участие в создании тематического выпуска.

**С искренним уважением, ответственный редактор выпуска,  
д-р мед. наук Федосенко Сергей Вячеславович**

УДК 616.23/.24-002.2-082.4:615.816.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-6-19

Для цитирования: Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 6–19

## Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар

Авдеев С.Н.

Научно-исследовательский институт (НИИ) пульмонологии  
Россия, 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32

### РЕЗЮМЕ

Неинвазивная вентиляция легких в течение двух последних десятилетий привела к существенному улучшению ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как в период обострений, так и в стабильный период. В настоящее время неинвазивная вентиляция легких рассматривается как терапия первой линии у пациентов с обострением ХОБЛ и развитием гиперкапнической острой дыхательной недостаточности. Данный метод респираторной поддержки также оказался эффективным у больных после экстубации как для облегчения процесса отлучения от респиратора, так и для профилактики и лечения постэкстубационной дыхательной недостаточности. К другим областям успешного применения неинвазивной вентиляции легких относятся сочетание хронической обструктивной болезни легких с синдромом апноэ во время сна, хронической обструктивной болезни легких и пневмонии, а также ранний послеоперационный период после операций на грудной клетке.

Эффективность неинвазивной вентиляции легких, исходно доказанная в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, также стимулировала интерес к использованию масочной вентиляции в условиях стационара и в амбулаторной практике (для длительной терапии в домашних условиях). В данной статье представлен обзор применения неинвазивной вентиляции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких как во время обострений, так и в стабильный период.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, неинвазивная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность.

### ВВЕДЕНИЕ

С момента появления первых сообщений об успешном использовании масочной неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) прошло более 25 лет [1, 2]. Попытки применения неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением при ХОБЛ предпринимались и раньше (1970–1980 гг.). Но в целом такой опыт оказался не очень удачным, так как в то время обычно использовали устройства для «интермиттирующего дыхания с положительным давлением» (intermittent positive-pressure breathing), ко-

торые плохо переносились пациентами, и обычно были предназначены для аэрозольной терапии [3]. Появление удобных масок для проведения ночной терапии с постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure, CPAP) и новых режимов респираторной поддержки, особенно режима поддержки давлением (pressure support), дали толчок к широкому внедрению НВЛ в клиническую практику у больных с обострением ХОБЛ [4–6]. В 1990–2000 гг. накопление опыта применения НВЛ и обнадеживающие положительные результаты данного метода в нескольких исследованиях позволили закрепить за НВЛ место терапии первой линии при острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных с обострением ХОБЛ (рис. 1) [7–9].

✉ Авдеев Сергей Николаевич, e-mail: serg\_avdeev@list.ru.



Рис. 1. Неинвазивная вентиляция легких при обострении ХОБЛ в ОРИТ

Эффективность НВЛ, исходно доказанная в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), также стимулировала интерес к использованию масочной вентиляции в условиях стационара и в амбулаторной практике (для длительной терапии в домашних условиях). В данной статье представлен обзор применения НВЛ у больных ХОБЛ как во время обострений, так и в стабильный период.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХОБЛ

С точки зрения понимания эффектов респираторной поддержки, очень важной проблемой при ХОБЛ является легочная гиперинфляция, или увеличение легочных объемов, что приводит к уплощению основной дыхательной мышцы – диафрагмы, то есть перемещению ее в менее эффективную позицию на кривой «длина – напряжение», следствием чего является снижение силы и выносливости диафрагмы [10]. Кроме того, у пациентов ХОБЛ легочная гиперинфляция ведет к созданию «внутреннего» положительного давления в конце выдоха (intrinsic positive end-expiratory pressure, iPEEP), что повышает нагрузку на аппарат дыхания и приводит к повышению респираторного усилия. У пациентов с тяжелой ХОБЛ компенсаторные резервы серьезно ограничены, и любые факторы, которые вызывают повышение нагрузки на респираторную мускулатуру во время обострения (бронхоспазм,

задержка бронхиального секрета, усиление гиперинфляции легких), влияют на дальнейшее снижение силы и выносливости дыхательных мышц, приводя к развитию их утомления, снижению альвеолярной вентиляции и нарастанию гиперкапнии (то есть задержке  $\text{CO}_2$ ). НВЛ, используя положительное давление, способно «разгрузить» респираторную мускулатуру и увеличить альвеолярную вентиляцию, таким образом приводя к уменьшению респираторного усилия и работы дыхания, снижению одышки, тахипноэ и уровня  $\text{PaCO}_2$  [11–15].

При сочетании НВЛ и других методов консервативной терапии (кислорода, бронходилататоров, глюкокортикостероидов, антибиотиков) происходит более быстрое разрешение ОДН, в том числе и тяжелых случаев, и уменьшается продолжительность пребывания пациентов ХОБЛ в ОРИТ и стационаре [11, 14, 16, 17].

Наиболее важным преимуществом НВЛ при обострении ХОБЛ является уменьшение летальности больных, что может быть связано со снижением риска развития нозокомиальных пневмоний и других госпитальных инфекций (рис. 2) [18]. Кроме того, по сравнению с инвазивной респираторной поддержкой, проведение НВЛ сопряжено с меньшим риском повреждения и последующего ремоделирования ткани легких, то есть лучшим функциональным резервом больных после респираторной поддержки [19–21].

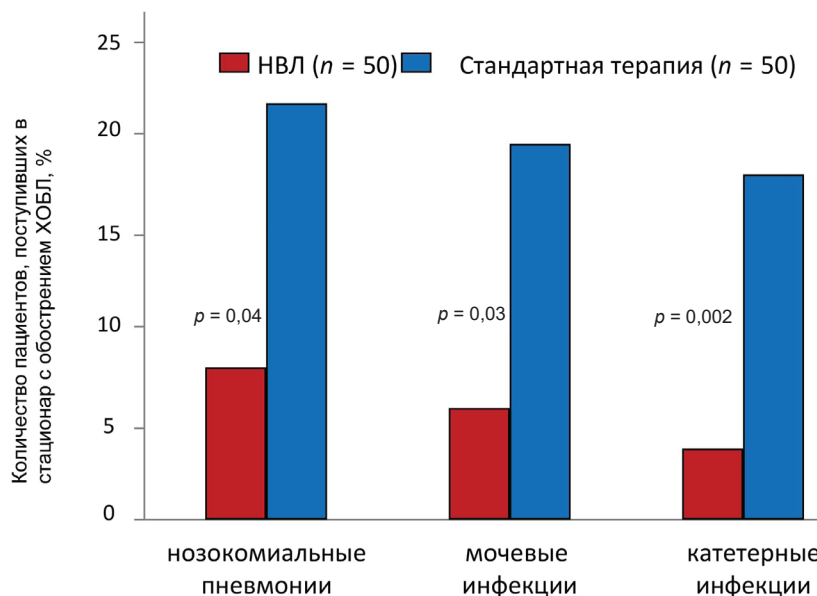


Рис. 2. НВЛ и нозокомиальные инфекции: исследование «случай – контроль» [Girou et al., JAMA 2000]

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ НВЛ

Перед использованием НВЛ необходимо обратить внимание на некоторые важные аспекты метода. Эффективность НВЛ зависит от правильной оценки ее возможностей и ограничений, что, в свою очередь, требует выбора подходящего пациента, участия подготовленного персонала и своевременного выявления неуспеха ее применения для того, чтобы избежать задержки использования других методов респираторной поддержки (обычно интубации трахеи (ИТ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) [5, 19–21].

НВЛ является методом респираторной поддержки, при котором основной интерфейс (маска) может быть легко наложен и так же легко отсоединен от дыхательных путей пациента. Однако такая особенность НВЛ не должна рассматриваться как метод, который может быть использован в любых ситуациях. У больных ХОБЛ с жизненно угрожающими ситуациями (остановка дыхания, остановка кровообращения, шок) применяется традиционная респираторная поддержка – ИТ и ИВЛ. Кроме того, ИВЛ лучше подходит и для таких ситуаций, как развитие желудочно-кишечного кровотечения, обструкция верхних дыхательных путей (например, опухоль, ангионевротический отек) и невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (например, при тяжелых нейромышечных заболеваниях, передозировке наркотиков).

**Показания к НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ**

А. Симптомы и признаки ОДН:

а. Выраженная одышка в покое;

б. ЧД > 25 мин<sup>-1</sup>, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс.

В. Признаки нарушения газообмена:

а.  $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт. ст.,  $\text{pH} < 7,35$ ;

б.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  мм рт. ст.

**Противопоказания к НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ**

А. Остановка дыхания.

В. Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда);

С. Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания);

Д. Избыточная бронхиальная секреция;

Е. Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом;

Г. Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски.

Правильная селекция пациентов является ключевым фактором для достижения успеха НВЛ. При обострении ХОБЛ наиболее подходящими являются больные с гиперкапнией и умеренно выраженным респираторным ацидозом, хотя сочетание респираторного и метаболического ацидоза так же хорошо поддается терапии НВЛ [22]. Тяжелый респираторный ацидоз значительно повышает шансы больного быть интубированным, особенно, если  $\text{pH}$  ниже 7,20 [23–26], но в рутинной практике, как показывает опыт, у некоторых пациентов НВЛ может быть успешна при таких низких цифрах  $\text{pH}$ , как 7,10 [27]. Состояние комы также является противопоказанием к

НВЛ, хотя здесь тоже есть свои исключения: например, больных с гиперкапнической комой (или  $\text{CO}_2$ -наркозом) в некоторых экспертных центрах успешно ведут с помощью НВЛ [28–29]. Эти и другие условия селекции пациентов представлены выше.

Как правило, ни один из данных факторов не является абсолютным противопоказанием к НВЛ, но они должны учитываться при принятии решения об инициации НВЛ, а также при констатации неэффективности метода и необходимости проведения интубации трахеи. К числу известных предикторов успеха или неуспеха НВЛ относятся неврологический статус пациента (шкала Glasgow), общая тяжесть заболевания (шкала APACHE II) и высокое тахипноэ [23, 31].

## ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НВЛ

Профессиональная подготовка и опыт медицинского персонала являются важными факторами при подготовке к проведению НВЛ. Как и при многих видах терапии, операций и технологий, по мере накопления опыта использования НВЛ можно ожидать улучшения результатов данного метода [6]. Исходно НВЛ преимущественно применяли в условиях ОРИТ, так как в случае неудачи терапии НВЛ именно там в первую очередь обеспечивался доступ к проведению ИТ и ИВЛ. Однако по мере накопления опыта и тренировки использование НВЛ может быть без всякого риска перемещено и на «ступень ниже», то есть в отделения, располагающие меньшими возможностями мониторинга, и меньшим соотношением числа медсестер к числу пациентов – в так называемые отделения промежуточной помощи (intermediate care), или специализированные палаты [14, 24, 30, 32]. Кроме того, сегодня использование НВЛ в острых ситуациях не ограничивается только госпитальными условиями, но с успехом применяется и на более ранних этапах, например в отделениях неотложной терапии (приемных отделениях) [33].

Даже, несмотря на то что НВЛ может быть эффективным методом респираторной поддержки у больных с гиперкапнической комой, идеальный пациент должен быть достаточно кооперативным для обеспечения условий наложения и подгонки маски и для синхронизации с респиратором. Ажитированные и некомплаентные больные обычно плохо переносят процедуру НВЛ. Чаще всего в клинической практике используются назальные или лицевые (ороназальные) маски. Тяжесть со-

стояния пациентов может являться фактором, определяющим подходящий тип маски. Так, пациенты с меньшей выраженностью дыхательной недостаточности лучше адаптируются к назальным маскам, при использовании которых утечка выражена больше, в то время как при более тяжелых ситуациях лучше применять ороназальные маски [34]. Современный выбор различных моделей масок позволяет учитывать индивидуальные особенности и предпочтения больных. К другим, менее часто используемым, интерфейсам при обострении ХОБЛ относятся полнолицевые маски, загубники и шлемы [35]. Плотная подгонка маски к лицу больного позволяет минимизировать утечку и улучшить синхронизацию пациента с респиратором. В то же время при чрезмерно плотном контакте маски с кожей больного возможно развитие изъязвлений и некрозов кожи. У пациентов с ажитацией, тревогой, высоким тахипноэ для улучшения синхронизации возможно назначение седативных препаратов, однако следует помнить о риске чрезмерной седации и ухудшении альвеолярной вентиляции [19, 36, 37].

Важным аспектом при проведении НВЛ является выбор респираторов. В первых исследованиях обычно использовали обычные «реанимационные» респираторы, предназначенные для проведения ИВЛ с помощью интубационной трубки [11, 27, 38, 39], однако они плохо компенсировали утечку, и с связи с этим возникали сложности переключения с фазы вдоха на фазу выдоха [40].

Другой тип респираторов – портативные респираторы, специально созданные для НВЛ, которые используют одиночный контур, и эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через специальные отверстия в маске или контуре (порт утечки). Одна из наиболее популярных моделей такого респиратора ViPAP, обеспечивающая два уровня давления в дыхательных путях (bi-level), стала синонимом НВЛ [41]. Такой респиратор создает инспираторное положительное давление (IPAP) и экспираторное положительное давление (EPAP), а различие между ними соответствует уровню поддержки давлением (pressure support). Общими чертами портативных респираторов являются их относительно невысокая стоимость и возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку, однако данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга и тревог, что есть у «реанимационных» респираторов. Современные

«реанимационные» респираторы, благодаря усовершенствованию технологий, также способны уверенно компенсировать выраженную утечку, и используются в условиях ОРИТ для проведения НВЛ у наиболее тяжелых пациентов.

## ИНИЦИАЦИЯ НВЛ

Большинство пациентов, которым проводится НВЛ, относительно неплохо переносят данную процедуру уже на начальном этапе. Однако у ряда больных в течение первых минут или часов НВЛ не приводит к улучшению состояния (клинических показателей и газообмена), или процедура плохо переносится, доля таких больных обычно составляет около 15–20% [9, 11, 42, 43]. Обычно для предсказания успеха НВЛ или ответа на НВЛ достаточно использование сеанса респираторной поддержки в течение 1–2 ч. В обычной практике эффективность терапии НВЛ очевидна и при простом осмотре – наблюдается уменьшение частоты дыхания и работы вспомогательных дыхательных мышц. Объективными маркерами эффективности масочной вентиляции являются изменения показателей газов артериальной крови: повышение рН и снижение  $\text{PaCO}_2$ . Короткий сеанс НВЛ позволяет не только выявить пациентов, которые в дальнейшем могут эффективно вестись с помощью НВЛ, но также и больных с плохим ответом, которые впоследствии потребуют проведения ИТ и ИВЛ [15, 44, 45]. Более длительные попытки использования НВЛ без достижения заметного улучшения лишь отодвигают по времени момент применения ИТ и ИВЛ, что значительно повышает риск утяжеления дыхательной недостаточности и неблагоприятного исхода пациентов.

Неудачи терапии НВЛ в большинстве случаев выявляют довольно рано – в первые часы от инициации респираторной поддержки, однако у некоторых пациентов безуспешность терапии НВЛ проявляется позже, через 24–48 ч, и даже в более поздние сроки после первоначального улучшения [11, 46, 47]. Отсутствие улучшения сферы сознания или респираторного ацидоза через 24 ч от начала НВЛ является еще одним предиктором неуспеха НВЛ. Все приведенные рекомендации могут быть использованы у большинства больных ХОБЛ, у которых планируется проведение НВЛ.

## ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Как уже подчеркивалось, больные с обострением ХОБЛ и развитием ОДН являются подходящими кандидатами для проведения НВЛ. На сегодня это наиболее частое показание для НВЛ

в госпитальных условиях, и именно при данном состоянии в мире накоплен наибольший опыт использования НВЛ [6].

Несмотря на то что общее число пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффективности НВЛ при обострении ХОБЛ, относительно невелико ( $< 1\,000$ ), эффективность метода подтверждена в масштабных когортных исследованиях, крупных мета-анализах и поддерживается многими профессиональными обществами и организациями [8, 47, 48]. В настоящее время общепризнанно, что НВЛ при обострении ХОБЛ снижает потребность в интубации трахеи, число осложнений, связанных с ИТ и ИВЛ, уменьшает длительность пребывания больных в стационаре и снижает летальность. По результатам одного из мета-анализов, основанном на 14 РКИ, использование НВЛ ассоциировано со снижением числа ИТ (относительный риск (ОР) 0,39; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,54) и госпитальной летальности (ОР 0,52; 95%-й ДИ 0,36–0,70) [9]. По данным другого мета-анализа, особенно высокая эффективность НВЛ продемонстрирована у пациентов с обострением ХОБЛ и респираторным ацидозом с  $\text{pH} < 7,30$ : снижение риска ИТ на 34% (95%-й ДИ 22–46%), снижение летальности на 12% (95%-й ДИ 6–18%) и абсолютное снижение продолжительности госпитализации на 5,6 сут (95%-й ДИ 3,7–7,5 сут) [43]. Другими словами, при использовании НВЛ число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat (NNT)) для того, что избежать неудачи терапии и предотвратить ИТ, составляет всего пять, а для предотвращения летального исхода – всего восемь пациентов [49]. Однако польза от применения НВЛ не была показана у пациентов с относительно легкими обострениями ХОБЛ, без развития респираторного ацидоза с исходным  $\text{pH} > 7,35$  [49]. Кроме того, госпитальная летальность довольно высока у пациентов с обострением ХОБЛ, у которых НВЛ оказалась неуспешной, – 27%, в то время как при использовании только НВЛ летальность составляет 9%, а при использовании только ИВЛ – 23% [50].

Также в некоторых проспективных исследованиях показано, что использование НВЛ в период ОДН позволяет в дальнейшем уменьшить число последующих госпитализаций больных и улучшить долговременный прогноз больных ХОБЛ [51]. Использование НВЛ при обострении ХОБЛ с респираторным ацидозом постоянно увеличивается с течением времени, и этот тренд хорошо документирован в крупных обсервационных

исследованиях (рис. 3) [6, 7, 50, 52–54]. Однако имеются большие отличия по практике использования НВЛ в разных странах.

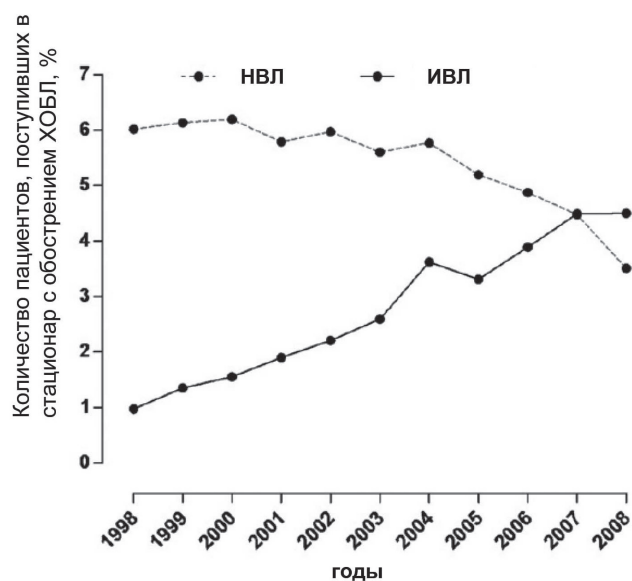


Рис. 3. Анализ 7 511 267 госпитализаций больных с обострением ХОБЛ (1998–2008 гг., США): объемы использования НВЛ и ИВЛ [Chandra et al., 2012]

Так, в странах Европы сегодня НВЛ занимает приблизительно около 50% случаев всей респираторной поддержки у больных ХОБЛ, в то же время в США этот показатель составляет около 15% [6]. Большая вариабельность по применению НВЛ существует также в пределах одной страны, например Франции, или даже региона, как продемонстрировано в американском штате Массачусетс [54, 55]. Тренировки, приобретение опыта и образование являются важными факторами, объясняющими различия по использованию и результатам НВЛ. Тем не менее, можно уверенно констатировать, что опыт использования НВЛ при обострении ХОБЛ в реальной жизни подтверждает результаты клинических исследований об уменьшении числа ИТ, длительности госпитализации и летальности больных.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НВЛ У ПАЦИЕНТОВ ХОБЛ ПОСЛЕ ЭКСТУБАЦИИ

НВЛ может рассматриваться не только как метод респираторной поддержки, позволяющий избежать ИТ, но и быть использован для более раннего отлучения от респиратора тех больных ХОБЛ, которым уже проводится инвазивная респираторная поддержка. Постэкстубационная ОДН возникает у более чем 20% больных ХОБЛ, и повторные ИТ являются хорошо документированным фактором риска неблагоприятного

прогноза [56]. Повышение нагрузки на респираторную мускулатуру, застойная сердечная недостаточность и отек верхних дыхательных путей являются наиболее частыми причинами развития постэкстубационной ОДН, и бороться с ними можно с помощью НВЛ [57].

Можно определить три различные ситуации, при которых возможно использование НВЛ у больных ХОБЛ в постэкстубационный период. Первая ситуация – несколько попыток отлучения от респиратора оказались неудачными. В данном случае возможно экстубировать пациента и сразу перевести на НВЛ, которая продолжает обеспечивать респираторную поддержку. В то же время пациент приобретает способность разговаривать, принимать пищу, восстановить ротоглоточную функцию, и, что особенно важно, может избежать осложнений, связанных с длительной ИВЛ, например вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). Данный подход явился предметом изучения нескольких РКИ и признан успешным именно у пациентов ХОБЛ (но не при другой патологии) [58, 59]. Мета-анализ, основанный на данных 16 исследований, включавших почти 1 000 больных (в основном пациентов ХОБЛ), подтвердил эффективность использования НВЛ как инструмента для раннего отлучения от респиратора [60]. В данном мета-анализе продемонстрировано значительное снижение летальности (ОР 0,53; 95%-й ДИ 0,38–0,80), уменьшение неудачных попыток отлучения (ОР 0,63; 95%-й ДИ 0,42–0,96), снижение длительности пребывания в ОИТ на 5,6 сут (95%-й ДИ 3,3–7,9 сут), длительности пребывания в стационаре на 6,0 сут (95%-й ДИ 2,9–9,2 сут), длительности ИВЛ на 5,6 сут (95%-й ДИ 1,8–9,5 сут). Кроме того, отмечено снижение частоты развития ВАП (ОР 0,25; 95%-й ДИ 0,15–0,43), выполнения трахеотомий (ОР 0,19; 95%-й ДИ 0,08–0,47) и повторных интубаций (ОР 0,65; 95%-й ДИ 0,44–0,97) [60].

НВЛ используется у пациентов после экстубации при развитии потэкстубационной ОДН и повторной ИТ. Это ситуация полностью отличается от первой, так как здесь больной уже успешно экстубирован, а затем при ухудшении его состояния начинают применять НВЛ. Эффективность НВЛ у больных ХОБЛ с постэкстубационной ОДН изучена G. Hilbert и соавт. в исследовании «случай – контроль» [61]. В исследование включали больных ХОБЛ, если в течение 72 ч после экстубации у них возникли признаки ОДН ( $\text{ЧДД} > 25$  в мин, повышение  $\text{PaCO}_2$ , как минимум, на 20% по сравнению с постэкстубационными значениями и  $\text{pH} < 7,35$ ). В группе НВЛ реже

требовалась повторная ИТ (20% против 67%,  $p < 0,001$ ), были меньше общая продолжительность респираторной поддержки ( $(6 \pm 4)$  против  $(11 \pm 8)$  сут,  $p < 0,01$ ) и время нахождения больных в ОРИТ ( $(8 \pm 4)$  против  $(14 \pm 8)$  сут,  $p < 0,01$ ).

И, наконец, третья ситуация – НВЛ используется для профилактики развития постэкстубационной ОДН [62–64], факторами риска которой могут быть: хроническая сердечная недостаточность,  $\text{PaCO}_2$  после экстубации  $> 45$  мм рт. ст., слабые кашлевые толчки и стрidor после экстубации [64]. При использовании НВЛ у таких больных с высоким риском отмечено снижение числа повторных ИТ (ОР 0,42; 95%-й ДИ 0,25–0,70) и летальности в ОРИТ (ОР 0,35; 95%-й ДИ 0,16–0,78) [64].

## ПНЕВМОНИЯ И ХОБЛ

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее частых инфекционных причин смерти у пациентов в ОРИТ, и использование НВЛ при ВП в ряде исследований сопровождалось снижением числа ИТ и длительности пребывания пациентов в стационаре [65]. Однако субгрупповой анализ продемонстрировал, что положительные результаты НВЛ при тяжелой пневмонии в основном присутствовали у пациентов с фоновым заболеванием ХОБЛ и развитием гиперкапнической дыхательной недостаточности ( $\text{pH} \sim 7,28$  и  $\text{PaCO}_2 \sim 73$  мм рт. ст.) [65]. В целом эти данные отражают опыт многих исследований, в которых НВЛ не всегда была эффективной при тяжелой пневмонии. В одном из наиболее крупных исследований результаты использования НВЛ при ВП, осложнившейся ОДН, были намного хуже, чем у пациентов с тяжелой ВП и сопутствующими сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями [66]. В данном исследовании при развитии ОДН *de novo* неудачи терапии НВЛ составили 46%, а при развитии ОДН у больных ХОБЛ – 26% ( $p < 0,01$ ), летальность была очень высокой у пациентов с неудачей терапии НВЛ ( $> 80\%$ ) [66]. Поэтому в настоящее время к использованию НВЛ при тяжелой пневмонии без сопутствующей ХОБЛ относятся достаточно сдержанно.

## РЕЗЕКЦИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ ХОБЛ

Благоприятные эффекты НВЛ продемонстрированы у пациентов ХОБЛ после операций на грудной клетке, в основном резекций легких, когда существует довольно высокий риск развития ателектазов, увеличения работы дыхания и развития ОДН [67]. Однако и здесь получены не-

однозначные результаты. НВЛ как профилактическая процедура, назначаемая в течение недели до и после хирургической операции, приводила к уменьшению числа постоперационных ателектазов и длительности госпитализации [68]. НВЛ оказалась также эффективной при использовании у пациентов ХОБЛ только в постоперационный период. В недавно проведенном исследовании раннее постоперационное использование НВЛ не привело к изменению прогноза больных ХОБЛ по сравнению с обычной практикой, однако число случаев ОДН было достоверно меньше в группе НВЛ (19 vs 25%) [69]. Субгрупповой анализ выявил, что у более тяжелых больных ХОБЛ риск развития респираторных событий был значительно выше (ОР 1,50; 95%-й ДИ 1,03–2,20).

## СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА И ХОБЛ

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и ХОБЛ являются очень распространенными заболеваниями, поэтому нет ничего удивительного, что больные с сочетанием этих двух состояний могут быть госпитализированы по поводу развития гиперкапнической ОДН. Данное сочетание обычно называют «перекрестным» синдромом (overlap syndrome) [70–72]. В острых ситуациях нередко бывает очень сложно выявить первичную причину, ответственную за развитие декомпенсации респираторного состояния, особенно у больных с гиперкапнией и снижением уровня сознания. Часто у таких пациентов также обнаруживают признаки легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности. К счастью, и при ХОБЛ, и при СОАС наиболее эффективной стратегией терапии является НВЛ [73]. В крупном исследовании, включавшем более 700 пациентов с перекрестным синдромом с гиперкапнической ОДН ( $\text{pH} = 7,22$  и  $\text{PaCO}_2 = 86$  мм рт. ст.), успех НВЛ составлял 88%, ИТ потребовалась у 4% больных. Результаты терапии НВЛ были достоверно лучше в подгруппе пациентов с ожирением (выживаемость в стационаре 96% vs 11%,  $p < 0,001$ ), однако у них также чаще требовалось применение НВЛ в домашних условиях (20 vs 9%) [73].

## НВЛ ВО ВРЕМЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР

Использование НВЛ может существенно облегчить проведение эндоскопических процедур, особенно у пациентов, которые не рассматриваются как кандидаты для ИТ. Данный неинвазивный подход позволяет избежать рисков анестезии и глубокой седации больных. НВЛ с успехом

может применяться как для проведения и диагностических (взятие эндобронхиального материала для анализов), так и для терапевтических процедур (удаление бронхиального секрета) [74]. Чаще всего в качестве пособия эндоскопических процедур НВЛ выполняется через ороназальную маску, хотя описаны случаи использования шлемов и назальных масок [75]. Кроме бронхоскопии НВЛ может быть также использована при выполнении транспищеводной эхо-кардиографии и постановки перкутанной гастростомии [76, 77]. Но использование НВЛ не рекомендовано при проведении эзофагогастроскопии, так как эта процедура часто используется во время желудочно-кишечных кровотечений, которые сами по себе являются противопоказанием к НВЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная вентиляция легких в течение двух последних десятилетий привела к существенному улучшению ведения пациентов ХОБЛ как в период обострений, так и в стабильный период. В настоящее время НВЛ рассматривается как терапия первой линии у пациентов с обострением ХОБЛ и развитием гиперкапнической ОДН. Данный метод респираторной поддержки также оказался эффективным у больных после экстубации как для облегчения процесса отлучения от респиратора, так и для профилактики и лечения постэкстубационной дыхательной недостаточности. К другим областям успешного применения НВЛ относят сочетание ХОБЛ с синдромом апноэ во время сна, ХОБЛ и пневмонии, а также ранний постоперационный период после операций на грудной клетке.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования фармацевтическими компаниями и другими спонсорами при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1523–1530.
2. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Non-invasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // *Chest.* 1989; 95: 865–870.
3. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial // *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 612–620.
4. Авдеев С.Н., Третьяков А.В. Использование неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления у больных с острой дыхательной недостаточностью // *Пульмонология.* 1996; 4: 33–37.
5. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Тер. архив.* 2000; 3: 59–65.
6. Soo Hoo G.W. Semin. Respir. Crit. // *Care Med.* 2015; 36: 616–629.
7. Walkey A.J., Wiener R.S. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000–2009: a population-based study // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 10–17.
8. Demoule A., Girou E., Richard J.C., Taillй S., Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units // *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1747–1755.
9. Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E. et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting // *CMAJ.* 2011; 183: E195–E214.
10. Tobin M.J. Respiratory muscles in disease // *Clin. Chest. Med.* 1988; 9: 263–286.
11. Brochard L., Mancebo J., Wosocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
12. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation // *Chest.* 1990; 97: 150–158.
13. Belman M.J., Soo Hoo G.W., Kuei J.H., Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles // *Chest.* 1990; 98 (4): 850–856.
14. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet.* 1993; 341 (8860): 1555–1557.
15. Авдеев С.Н. Сравнительное контролируемое исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких // *Пульмонология.* 1997; 4: 30–31.
16. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806.
17. Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А., Куценко М.А., Чучалин А.Г. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной

- недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких // *Анест. реаниматолог.* 1998; 3: 45–51.
18. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients // *JAMA.* 2000; 284: 2361–2367.
19. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure // *Lancet.* 2009; 374: 250–259.
20. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности // *Пульмонология.* 2005; 6: 37–54.
21. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2008; 6: 5–14.
22. Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation // *PLoS ONE.* 2012; 7 (4): e35245.
23. Confalonieri M., Garuti G., Cattaruzza M.S. et al. Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 348–355.
24. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2000; 355: 1931–1935.
25. Soo Hoo G.W., Hakimian N., Santiago S.M. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy // *Chest.* 2000; 117: 169–177.
26. Scala R., Naldi M., Archinucci I., Coniglio G., Nava S. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness // *Chest.* 2005; 128: 1657–1666.
27. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure // *Crit. Care Med.* 1994; 22 (8): 1253–1261.
28. Дназ G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C. et al. Noninvasive positive pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure // *Chest.* 2005; 127 (3): 952–960.
29. Попова К.А., Авдеев С.Н. Возможность использования неинвазивной вентиляции легких при гиперкапнической коме у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью // *Пульмонология.* 2013; 1: 108–111.
30. McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a ‘real-life’ perspective // *QJM.* 2010; 103 (7): 505–510.
31. Avdeev S., Chuchalin A., Grigorians R., Tretyakov A., Kutsenko M. Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation // *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 185s.
32. Paus-Jenssen E.S., Reid J.K., Cockcroft D.W., Laframboise K., Ward H.A. The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center // *Chest.* 2004; 126 (1): 165–172.
33. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A.Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States // *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1306–1312.
34. Kwok H., McCormack J., Cece R., Houtchens J., Hill N.S. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure // *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 468–473.
35. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency // *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78 (10): 1154–1161.
36. Devlin J.W., Nava S., Fong J.J., Bahhady I., Hill N.S. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure // *Crit. Care Med.* 2007; 35 (10): 2298–2302.
37. Devlin J.W., Al-Qadheeb N.S., Chi A. et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Chest.* 2014; 145 (6): 1204–1212.
38. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasalmask in patients with respiratory failure due to COPD // *Chest.* 1991; 99 (3): 681–684.
39. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C., Jones C.B., Leeper K.V., Wunderink R.G. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest.* 1991; 100 (2): 445–454.
40. Schonhofer B., Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation // *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1029–1036.
41. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P., Smith K.W., Hill N.S. An evaluation of the respironics BiPAP Bi-Level CPAP device for delivery of assisted ventilation // *Respir. Care.* 1990; 35(5): 415–422.
42. Confalonieri M., Calderini E., Terraciano S. et al. Non-invasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia // *Intensive Care Med.* 2002; 28 (9): 1233–1238.
43. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature // *Ann. Intern. Med.* 2003; 138 (11): 861–870.
44. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F., Clini E., Nava S., Vitacca M. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success // *Thorax.* 1995; 50 (7): 755–757.
45. Antyn A., Güell R., Gýmez J. et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbation

- tions of patients with chronic airflow limitation // *Chest*. 2000; 117 (3): 828–833.
46. Moretti M., Cilione C., Tampieri A., Fracchia C., Marchioni A., Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success // *Thorax*. 2000; 55: 819–825.
  47. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure Am // *J. Respir. Crit Care Med*. 2001; 163: 283–291.
  48. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure // *Thorax*. 2002; 57 (3): 192–211.
  49. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2003; 326 (7382): 185.
  50. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185 (2): 152–159.
  51. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A., Grigoryants R., Chuchalin A. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) // *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 312s.
  52. Dres M., Tran T.C., Aegerter P. et al. CUB-REA Group. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Crit. Care Med*. 2013; 41 (8): 1884–1892.
  53. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L., Hanania N.A., Camargo C.A.Jr. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure // *J. Hosp. Med*. 2013; 8 (4): 165–172.
  54. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibáñez-Pérez M.C., Palomar-Rodríguez J.A., Esquinas-Rodríguez A.M. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010 // *Arch. Bronconeumol*. 2013; 49 (8): 330–336.
  55. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A. et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts // *Chest*. 2014; 145 (5): 964–971.
  56. Epstein S.K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 152 (2): 545–549.
  57. Esteban A. Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation // *N. Engl. J. Med*. 2004; 350 (24): 2452–2460.
  58. Ferrer M., Esquinas A., Leon M., Gonzalez G., Alarcon A., Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 168 (12): 1438–1444.
  59. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med*. 1998; 128 (9): 721–728.
  60. Burns K.E., Meade M.O., Premji A., Adhikari N.K. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review // *CMAJ*. 2014; 186 (3): E112–E122.
  61. Hilbert G., Gruson D., Portel L. et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency // *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 1349–1353.
  62. Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M., Bernadich O., Badia J.R., Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (2): 164–170.
  63. Ferrer M., Sellarés J., Valencia M. et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial // *Lancet*. 2009; 374 (9695): 1082–1088.
  64. Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F. et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients // *Crit. Care Med*. 2005; 33 (11): 2465–2470.
  65. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., Porta R.D., Tolley E.A., Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (5, pt. 1): 1585–1591.
  66. Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M. et al. Noninvasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure // *Intensive Care Med*. 2012; 38 (3): 458–466.
  67. Auriant I., Jallot A., Hervé P. et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (7): 1231–1235.
  68. Perrin C., Jullien V., Vignissac N. et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery // *Respir. Med*. 2007; 101 (7): 1572–1578.
  69. Lorut C., Lefebvre A., Planquette B. et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (2): 220–227.
  70. Ioachimescu O.C., Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep ap-

- noea: OLDOSA syndrome // *Respirology*. 2013; 18 (3): 421–431.
71. Owens R.L., Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome // *Respir. Care*. 2010; 55 (10): 1333–1344.
  72. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease // *Clin. Chest. Med.* 1985; 6 (4): 651–661.
  73. Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G. et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (12): 1279–1285.
  74. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired pneumonia // *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R80.
  75. Esquinas A., Zuñi M., Scala R., Chiner E. Bronchoscopy during noninvasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures // *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (3): 105–112.
  76. Ambrosino N., Guarracino F. Unusual applications of non-invasive ventilation // *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 440–449.
  77. Benditt J.O. Novel uses of noninvasive ventilation // *Respir. Care*. 2009; 54: 212–219.

Поступила в редакцию 31.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Авдеев Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии, г. Москва.

(✉) Авдеев Сергей Николаевич, e-mail: serg\_avdeev@list.ru.

УДК 616.23/.24-002.2-082.4:615.816.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-6-19

For citation: Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 6–19

## Noninvasive ventilation in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease

Avdeev S.N.

*Pulmonology Research Institute*

32, Str. 11th Parcovay, 105077, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The use of noninvasive ventilation (NIV) of lungs during the last two decades significantly improved the results of management of severe COPD patients with acute or chronic respiratory failure during both periods of exacerbation and stability. At present, NIV is considered to be the first-line therapy for acute exacerbation of COPD with hypercapnia and respiratory acidosis. This method of airway support turned out to be effective in patients after extubation both for the relief of excommunication from a respirator and for prophylaxis and treatment of postextubation respiratory failure. NIV was proven to be successful in patients with a combination of COPD and obstructive sleep apnea (overlap syndrome), in COPD with pneumonia and in postoperative COPD patients who have undergone lung resectional surgery. The efficacy of NIV under intensive care and intensive therapy unit conditions has stimulated the interest to the use of mask ventilation in hospitals and out-patient departments (for a prolonged domestic therapy). This article presents a review of NIV use in patients with COPD during both periods of exacerbation and stability.

**Key words:** COPD, noninvasive ventilation, acute respiratory failure.

### REFERENCES

1. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask // *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1523–1530.
2. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Non-invasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // *Chest*. 1989; 95: 865–870.
3. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial // *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 612–620.

4. Avdeev S.N. Ispolzovaniye neinvazivnoy ventilyatsii legkikh s dvumya urovnyami polozhitelnogo davleniya u bolnykh s ostroy dykhatelnoy nedostatochnostyu [The use of non-invasive ventilation with two levels of positive pressure in patients with acute respiratory failure] // *Pulmonologiya – Pulmonology*. 1996; 4: 33–37 (in Russian).
5. Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Neinvazivnaya ventilyatsiya legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Non-invasive ventilation in acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Terapevtichesky arkhiv – Therapeutic archive*. 2000; 3: 59–65 (in Russian).
6. Soo Hoo G.W. Semin. Respir. Crit. // *Care Med*. 2015; 36: 616–629.
7. Walkey A.J., Wiener R.S. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000–2009: a population-based study // *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2013; 10: 10–17.
8. Demoule A., Girou E., Richard J.C., Taill   S., Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units // *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1747–1755.
9. Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E. et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting // *CMAJ*. 2011; 183: E195–E214.
10. Tobin M.J. Respiratory muscles in disease // *Clin. Chest. Med*. 1988; 9: 263–286.
11. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 817–822.
12. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation // *Chest*. 1990; 97: 150–158.
13. Belman M.J., Soo Hoo G.W., Kuei J.H., Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles // *Chest*. 1990; 98 (4): 850–856.
14. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet*. 1993; 341 (8860): 1555–1557.
15. Avdeev S.N. Sravnitelnoye kontroliruyemoye issledovaniye primeneniya neinvazivnoy ventilyatsii legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti na fone obostreniya khronicheskogo obstruktivnogo zabolevaniya legkikh [Comparative controlled study of the use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Pulmonologiya – Pulmonology*. 1997; 4: 30–31 (in Russian).
16. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (6): 1799–1806.
17. Avdeyev S.N., Tretyakov A.V., Grigoryants R.A., Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Issledovaniye primeneniya neinvazivnoy ventilyatsii legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti na fone obostreniya khronicheskogo obstruktivnogo zabolevaniya legkikh [A study of the use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Anesteziologiya i reanimatologiya – Anesthesiology and intensive care*. 1998; 3: 45–51 (in Russian).
18. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients // *JAMA*. 2000; 284: 2361–2367.
19. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure // *Lancet*. 2009; 374: 250–259.
20. Avdeev S.N. Neinvazivnaya ventilyatsiya legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti [Non-invasive ventilation in acute respiratory failure] // *Pulmonologiya – Pulmonology*. 2005; 6: 37–54 (in Russian).
21. Avdeev S.N. Neinvazivnaya ventilyatsiya legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti u bolnykh s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Non-invasive ventilation in acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Pulmonologiya – Pulmonology*. 2008; 6: 5–14 (in Russian).
22. Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation // *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): e35245.
23. Confalonieri M., Garuti G., Cattaruzza M.S. et al. Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation // *Eur. Respir. J*. 2005; 25: 348–355.
24. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2000; 355: 1931–1935.
25. Soo Hoo G.W., Hakimian N., Santiago S.M. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy // *Chest*. 2000; 117: 169–177.
26. Scala R., Naldi M., Archinucci I., Coniglio G., Nava S. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness // *Chest*. 2005; 128: 1657–1666.
27. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure // *Crit. Care Med*. 1994; 22 (8): 1253–1261.
28. Дназ G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C. et al. Noninvasive positive pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure // *Chest*. 2005; 127 (3): 952–960.

29. Popova K.A., Avdeyev S.N. Vozmozhnost ispolzovaniya neinvazivnoy ventilyatsii legkikh pri giperkapnicheskoy kome u bolnykh KhOBL s ostroy dykhatelnoy nedostatochnostyu [The possibility of using non-invasive ventilation in hypercapnic coma in patients with COPD with acute respiratory failure] // *Pulmonologiya – Pulmonology*. 2013; 1: 108–111 (in Russian).
30. McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a ‘real-life’ perspective // *QJM*. 2010; 103 (7): 505–510.
31. Avdeev S., Chuchalin A., Grigoriants R., Tretyakov A., Kutsenko M. Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation // *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 185s.
32. Paus-Jenssen E.S., Reid J.K., Cockcroft D.W., Laframboise K., Ward H.A. The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center // *Chest*. 2004; 126 (1): 165–172.
33. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A.Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States // *Respir. Care*. 2009; 54 (10): 1306–1312.
34. Kwok H., McCormack J., Cece R., Houtchens J., Hill N.S. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure // *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 468–473.
35. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency // *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78 (10): 1154–1161.
36. Devlin J.W., Nava S., Fong J.J., Bahady I., Hill N.S. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure // *Crit. Care Med.* 2007; 35 (10): 2298–2302.
37. Devlin J.W., Al-Qadheeb N.S., Chi A. et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Chest*. 2014; 145 (6): 1204–1212.
38. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasalmask in patients with respiratory failure due to COPD // *Chest*. 1991; 99 (3): 681–684.
39. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C., Jones C.B., Leeper K.V., Wunderink R.G. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest*. 1991; 100 (2): 445–454.
40. Schonhofer B., Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation // *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1029–1036.
41. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P., Smith K.W., Hill N.S. An evaluation of the respironics BiPAP Bi-Level CPAP device for delivery of assisted ventilation // *Respir. Care*. 1990; 35 (5): 415–422.
42. Confalonieri M., Calderini E., Terraciano S. et al. Non-invasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia // *Intensive Care Med.* 2002; 28 (9): 1233–1238.
43. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature // *Ann. Intern. Med.* 2003; 138 (11): 861–870.
44. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F., Clini E., Nava S., Vitacca M. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success // *Thorax*. 1995; 50 (7): 755–757.
45. Antyn A., Güell R., Gímez J. et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation // *Chest*. 2000; 117 (3): 828–833.
46. Moretti M., Cilione C., Tampieri A., Fracchia C., Marchioni A., Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success // *Thorax*. 2000; 55: 819–825.
47. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure Am // *J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
48. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure // *Thorax*. 2002; 57 (3): 192–211.
49. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2003; 326 (7382): 185.
50. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159.
51. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A., Grigoriants R., Chuchalin A. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) // *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 312s.
52. Dres M., Tran T.C., Aegerter P. et al. CUB-REA Group. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Crit. Care Med.* 2013; 41 (8): 1884–1892.
53. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L., Hanania N.A., Camargo C.A.Jr. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure // *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (4): 165–172.

54. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibáñez-Pérez M.C., Palomar-Rodríguez J.A., Esquinas-Rodríguez A.M. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010 // *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (8): 330–336.
55. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A. et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts // *Chest.* 2014; 145 (5): 964–971.
56. Epstein S.K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 545–549.
57. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation // *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (24): 2452–2460.
58. Ferrer M., Esquinas A., Leon M., Gonzalez G., Alarcon A., Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444.
59. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (9): 721–728.
60. Burns K.E., Meade M.O., Premji A., Adhikari N.K. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review // *CMAJ.* 2014; 186 (3): E112–E122.
61. Hilbert G., Gruson D., Portel L. et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency // *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1349–1353.
62. Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M., Bernadich O., Badia J.R., Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (2): 164–170.
63. Ferrer M., Sellarás J., Valencia M. et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial // *Lancet.* 2009; 374 (9695): 1082–1088.
64. Nava S., Gregoret C., Fanfulla F. et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients // *Crit. Care Med.* 2005; 33 (11): 2465–2470.
65. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., Porta R.D., Tolley E.A., Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, pt. 1): 1585–1591.
66. Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M. et al. Noninvasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure // *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 458–466.
67. Auriant I., Jallot A., Hervé P. et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1231–1235.
68. Perrin C., Jullien V., Vénissac N. et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery // *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1572–1578.
69. Lorut C., Lefebvre A., Planquette B. et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (2): 220–227.
70. Ioachimescu O.C., Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome // *Respirology.* 2013; 18 (3): 421–431.
71. Owens R.L., Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome // *Respir. Care.* 2010; 55 (10): 1333–1344.
72. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease // *Clin. Chest. Med.* 1985; 6 (4): 651–661.
73. Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G. et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (12): 1279–1285.
74. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired pneumonia // *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R80.
75. Esquinas A., Zuñil M., Scala R., Chiner E. Bronchoscopy during noninvasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures // *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (3): 105–112.
76. Ambrosino N., Guarracino F. Unusual applications of noninvasive ventilation // *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 440–449.
77. Benditt J.O. Novel uses of noninvasive ventilation // *Respir. Care.* 2009; 54: 212–219.

Received March 31.2017

Accepted May 10.2017

Avdeev Sergey N., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Pulmonology Research Institute, Moscow, Russian Federation.

(✉) Avdeev Sergey N., e-mail: serg\_avdeev@list.ru.

УДК 616.248-053.2-08-035:615.015

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-20–31

Для цитирования: Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 20–31

## Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы

Балаболкин И.И.<sup>1</sup>, Булгакова В.А.<sup>1</sup>, Пинелис В.Г.<sup>1</sup>, Тюменцева Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей (ННПЦЗД)  
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

### РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неадекватном лечении может значительно снижать качество жизни пациентов. В данной статье представлен обзор современных научных исследований, посвященных изучению генетической детерминированности ответа на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами,  $\beta_2$ -агонистами короткого действия и антагонистами лейкотриеновых рецепторов у больных бронхиальной астмой. Рассматривается вклад генетических факторов в вариабельность терапевтического ответа пациентов на каждый класс указанных противоастматических лекарственных средств. Приводятся данные об участии аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением бронхиальной астмы и толерантностью к терапии  $\beta_2$ -агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. В исследованиях установлена ассоциация генотипа Gly16Gly гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора со сниженным эффектом бронхолитической терапии  $\beta_2$ -адреномimetиками короткого действия. Показано, что различный ответ на антилейкотриеновые препараты может быть связан с полиморфизмом промотора гена *ALOX5*. На основании обзора исследований сделан вывод о том, что полиморфные варианты генов могут изменять ответ больных бронхиальной астмой на проводимую терапию и их определение может быть использовано для предсказания индивидуальной реакции на конкретные противоастматические медикаментозные средства. Авторы считают, что проведение фармакогенетического тестирования может помочь идентифицировать пациентов, торпидных к лечению.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генотип, полиморфизм,  $\beta_2$ -адренорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, 5-липоксигеназа, Cys-LT (цистеинил-лейкотриены), вариабельность терапевтического ответа.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, клинически проявляемое обратимой бронхиальной обструкцией, возникновение которого связано с воздействием генетических детерминант, прежде всего атопии, и средовых (эпигенетиче-

ских) факторов. В развитии аллергической (атопической) БА ключевая роль принадлежит изменениям в системе врожденного и адаптивного иммунитета, приводящим к формированию Th2 профиля цитокинового ответа, ассоциированного с активацией врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) и дифференцировкой наивных CD4 Т-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты, с последующим развитием IgE-сенситизации и

✉ Булгакова Вилла Ахтямовна, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов [1].

БА характеризуется гетерогенностью клинических проявлений и их течения [2]. С учетом особенностей клинических и морфологических признаков астмы выделяются ее фенотипы (аллергическая, аспириновая, вирусиндуцированная, астма физического напряжения, тяжелая резистентная к терапии астма, ассоциированная с ожирением астма и др.) [3]. Установлено участие патофизиологических процессов на молекулярном уровне (эндотипов) в механизмах развития БА [4]. При проведении геномных исследований обнаружена сильная ассоциация диагноза БА с маркерами на хромосоме 17q21 [5]. К настоящему времени получены данные о связи с БА и сопутствующими этому заболеванию состояниями полиморфизма более 100 генов [6].

Генетические факторы в значительной мере определяют выраженность терапевтического ответа на лекарственные препараты [7]. Установлено, что ответ организма на лечение генетически детерминирован, при этом доля влияния генетических факторов составляет 20–95% [8]. Фармакогенетические методы исследования позволяют выделить генетические различия, связанные с ответом на проводимую терапию у конкретных больных [9]. Необходимость проведения генетического исследования больных БА обуславливается также вариабельностью систем ферментов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и наличия индивидуальной чувствительности к ним. Генотипирование – поиск клинически значимых полиморфизмов генов, осуществляющих кодирование изоферментов цитохрома P450, транспортеров, рецепторов и др., может быть одним из инструментов, определяющих возможность проведения индивидуализированной терапии [10].

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Основными фармакологическими препаратами для лечения БА в настоящее время являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИнГКС), ингибиторы (модификаторы) цистеининовых лейкотриенов и агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов. БА как заболеванию свойственна широкая вариабельность в ответах организма пациентов на используемые для ее терапии указанные лекарственные средства. Это различие ответа на лечение у 60–80% пациентов может быть обусловлено влиянием генетических факторов и ассоциировано с генотипом больных [11]. В генах установлено наличие различных полиморфных локусов,

участвующих в реализации терапевтического эффекта противоастматических лекарственных препаратов. Полиморфные варианты генов могут изменять ответ больных БА на проводимую терапию, и определение их может быть использовано для предсказания индивидуальной реакции на конкретные медикаментозные средства. Проведение фармакогенетического обследования способствует оптимизации лекарственной терапии у больных БА и позволяет избежать нежелательных побочных явлений на используемые для лечения препараты.

Эффективность медикаментозной терапии при БА зависит от распределения и метаболизма лекарственных препаратов в организме, от изменений в органе-мишени (легких), возраста пациента и наследственной предрасположенности к болезни [12–13]. Анализ результатов фармакогенетических исследований детерминации ответа на лекарственные средства у больных БА свидетельствует о генетически обусловленной вариабельности терапевтического ответа на лечение ИнГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов.

### *Ингаляционные глюкокортикостероиды*

ИнГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью [14]. Противовоспалительное действие связано со способностью тормозить синтез цитокинов, липидных медиаторов (лейкотриенов, простагландинов), уменьшать количество тучных клеток в тканях за счет торможения синтеза IL-3, ингибировать экскрецию медиаторов эозинофилами и тормозить процесс участия эозинофилов в формировании аллергического воспаления за счет ингибирования синтеза IL-5, GM-CSF и активации апоптоза эозинофилов. Глюкокортикостероиды обладают способностью тормозить синтез regulated on activation, normal t-cell expressed and Secreted (RANTES) в эпителиальных клетках дыхательных путей и секрецию ими провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов, уменьшать сосудистую проницаемость и продукцию слизи.

В настоящее время в клинической практике применяют формы ИнГКС, содержащие молекулы бекламетазона дипропионата, будесонида, флутиказона пропионата, циклесонида, мометазона фуората [15]. ИнГКС обладают высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и способностью продолжительно сохранять терапевтические концентрации их в тканях. Наибольшей противовоспалительной активностью обладает флутиказона пропионат и будесонид, более

выраженное сродство к рецепторам обнаружено у мометазона фуората, будесонида и флутиказона пропионата.

Воздействие ГКС осуществляется через рецепторы, расположенные в цитоплазме клетки в связанном с белками состоянии. Проникнув через мембрану клетки, ГКС связываются с глюкокортикоидными рецепторами (GR), высвобождающимися из мультипротеинового комплекса и перемещающимися затем в направлении ядра клетки, где участвуют в транскрипции генов. Чувствительность пациентов к экзогенным ГКС зависит от фармакокинетики препарата, его дозы, числа аффинных рецепторов, их функциональной активности (транслокации к ядру и транскрипции генов) [16].

Ген *GR* локализован на хромосоме 5 (5q31-q32) [17]. Описаны несколько полиморфизмов в гене, кодирующем GR (*NR3C1*), связанных с изменением чувствительности к ГКС. Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм *BclI* гена *GR*, играющий важную роль в ответе на ГКС [18, 19].

У пациентов с различными генотипами полиморфизма *BclI* гена *GR* более легкие клинические проявления БА установлены у лиц с генотипом *CC* в сравнении с пациентами, имеющими *G*-аллель (генотипы *CG* и *GG*); при тяжелом течении БА у девочек чаще встречается генотип *GG*, чем при легком течении болезни [20].

Полиморфизм 1220A>G гена *GR*, приводящий к замене аспарагина на серин в позиции 363, ассоциирован с измененной чувствительностью к кортикостероидам [21]. Установлено, что гомозиготность для аллеля *G* в гене *GR* ассоциируется с более выраженным улучшением показателя ОФВ<sub>1</sub> у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА, получившим терапию высокими дозами ИнГКС [22].

S.J. Szefler et al. впервые выявили гетерогенность терапевтического ответа на ИнГКС; по их данным, у 1/3 больных с БА отсутствовал прирост показателя ОФВ<sub>1</sub> и снижение выраженности реакции на метахолин при увеличении дозы препарата [23]. У пациентов с БА разных возрастов отмечена вариабельность терапевтического ответа на лечение ИнГКС: от достижения полного контроля до частичного контроля и уменьшения выраженности ее симптомов. При этом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА положительный эффект лечения ИнГКС наблюдается на 5–7-й день лечения в виде уменьшения симптомов астмы и количества используемых ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Нормализация показателя ОФВ<sub>1</sub> к 3-й нед лече-

ния происходит у 91,8% больных с тяжелым и у 100% со среднетяжелым течением астмы. Через 3 мес лечения ИнГКС частота обострений БА уменьшается в 3,6 раза. Число госпитализаций больных по поводу обострения БА, получавших регулярное лечение ИнГКС, уменьшилось в 2,4 раза, чем среди пациентов, получавших их периодически. У небольшого количества пациентов (1–10 : 10 000 больных БА) отмечается отсутствие терапевтического эффекта на проводимое ими лечение ИнГКС. Такие пациенты считаются стероидрезистентными, или нечувствительными, к глюкокортикостероидам больными БА.

Стероидрезистентные пациенты имеют сниженные иммунные ответы на ГКС со стороны Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов [24]. Для пациентов с тяжелой БА характерна низкая аффинность рецепторов к ГКС [25]. Показана ассоциативная связь полиморфного маркера C589T гена *IL-4* с резистентностью к ИнГКС у больных БА [26]. Идентифицирован вариант гена *FCER2*, кодирующий низкоаффинный рецептор IgE, ассоциированный с обострениями БА на фоне применения ИнГКС: риск обострения у больных, получающих лечение, несмотря на наличие протективного эффекта у этих препаратов, связан с заменой аденина гуанином в интроне 9 этого гена [27].

Выявлена ассоциация между полиморфизмом гена *CRHR1*, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона, с ответом на ИнГКС, оцененным с помощью параметров легочной функции как у взрослых, так и у детей с БА: замена *G* на *T* в интроне 2 гена ассоциирована с увеличением показателя ОФВ<sub>1</sub> в 1,5 раза [28]. Обнаруженный эффект ИнГКС связывают с большой структурной инверсией, затрагивающей хромосомный участок, где находится ген *CRHR1*, но не в связи с полиморфизмом этого гена [29].

При изучении генетических факторов, определяющих индивидуальные вариации терапевтического ответа в отношении применения ИнГКС, помимо ассоциативного анализа проводились также и экспрессивные исследования [30]. Последние выполнены на основе предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к ИнГКС – для 15 генов точность предсказания составила 84%.

Результаты обследования пациентов в нашей клинике показали, что тяжелое течение БА с развитием резистентности к лечению ИнГКС сопровождается выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, сохраняющимися

на фоне терапии, и ассоциировано с генами *ADRB2\*46GG*, *ADRB2\*79GG*, *CYP2D6\*1934GG*, *CYP2D6\*1934GA* [22, 31]. Также установлено, что генотипы *ADRB2\*46AA*, *ADRB2\*46AG*, *ADRB2\*79CC*, *CYP2D6\*1934A* ассоциированы с низким уровнем развития резистентности к терапии ИнГКС у больных атопической БА.

#### Антагонисты $\beta_2$ -адренорецепторов

Селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия находят широкое применение для оказания неотложной помощи при острой БА. Назначение ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов способствует быстрому купированию возникших симптомов БА и восстановлению бронхиальной проходимости. К  $\beta_2$ -агонистам короткого действия относят сальбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербутамин. Дюранты  $\beta_2$ -агонисты (сальметерол, формотерол) находят применение для проведения базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ИнГКС [15].

Терапевтический эффект  $\beta_2$ -агонистов реализуется через  $\beta_2$ -адренорецепторы, которые присутствуют в гладкомышечных, эпителиальных и железистых клетках дыхательных путей, а также представлены на лимфоцитах, макрофагах и других клетках. Активация  $\beta_2$ -адренергических рецепторов вызывает бронходилатирующее действие, тормозит высвобождение медиаторов из провоспалительных клеток, снижает проницаемость капилляров, повышает мукоцилиарный клиренс. При длительном применении высоких доз  $\beta_2$ -агонистов может отмечаться снижение чувствительности к ним рецепторов (десенситизация), приводящее к возникновению толерантности к препарату. Снижение чувствительности адренорецепторов к  $\beta_2$ -агонистам связано с полиморфизмом гена *ADRB2*, изменениями аминокислотной последовательности в этом гене [32, 33]. Ген *ADRB2* располагается на длинном плече хромосомы 5 рядом с кластером генов, кодирующих цитокины и глюкокортикоидный рецептор. Идентифицировано 19 однонуклеотидных (точечных) замен в кодирующей и промоторной области этого гена, из них четыре замены в аминокислотной последовательности в кодирующей части гена *ADRB2*. Существенную значимость имеет замена в 46-м нуклеотиде азотистого основания аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аргинина на глицин в 16-й позиции (Arg16Gly) [32]. Указанная замена находится на участке гена, кодирующем три первых трансмембранных домена рецептора, при этом один из них является лигандсвязывающим. Полиморфизм

Arg16Gly связан с десенситизацией рецептора. Рецептор, имеющийся в структуре Gly16Gly, в большей степени подвержен десенситизации эндогенными катехоламинами в сравнении с рецептором, имеющим в своей структуре Arg16Arg или Arg16Gly [33].

У пациентов с БА выявлена вариабельность ответа на применение  $\beta_2$ -агонистов [34]. Отсутствие терапевтического ответа на ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты у больных БА связывают с аллелем Gly (генотипы Arg/Gly и Gly/Gly) в положении 16 гена *ADRB2* [35].

Наиболее выраженный ответ на однократное введение  $\beta_2$ -адреномиметика выявлен в группе пациентов, гомозиготных по Arg в положении 16 (Arg16Arg), по сравнению с гомозиготами по Gly в данном положении (генотип Gly16Gly) [36], что совпадает с результатами обследования 208 детей с различными формами атопической БА в нашей клинике [37]. У этих больных выявлена ассоциация генотипа Gly16Gly гена *ADRB2* с недостаточным эффектом бронхолитической терапии  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия; также установлено участие аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как  $\beta_2$ -адреномиметиками, так и ИнГКС.

Существует мнение, что количество рецепторов Gly16 у больных БА может быть снижено вследствие возможного воздействия эндогенных катехоламинов, что, вероятно, и является причиной низкого бронхоспазмолитического ответа на начальную дозу  $\beta_2$ -агониста [36].

Полиморфизм гена *ADRB2* в локусе 16 рассматривается как значимый генетический предиктор тахифилаксии к  $\beta_2$ -агонистам [38]. Установлено, что аллель *ADRB2\*16Gly* ассоциирован с ночной и более тяжелой БА и у этих пациентов отмечена большая зависимость от ГКС [39]. По мере увеличения тяжести течения астмы количество пациентов с хорошим ответом на  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия уменьшается, а число пациентов с недостаточным ответом на лечение ими увеличивается [40]. Выявление у больных БА полиморфных вариантов гена  $\beta_2$ -адренорецептора дает возможность прогнозировать эффективность лечения  $\beta_2$ -агонистами короткого действия.

#### Модификаторы лейкотриенов

В развитии аллергического воспаления дыхательных путей при БА принимают участие различные провоспалительные клетки и медиаторы, среди них цистеинил-лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>).

Существуют три основных фермента, участвующие в синтезе лейкотриенов: 5-оксипогеназа, LTC4-синтаза, отвечающая за продукцию цистеинил-лейкотриена C4, и LTA4-гидролаза, участвующая в синтезе цистеинил-лейкотриена B4. В образовании всех типов цистеинил-лейкотриенов участвует 5-липооксигеназа (ALOX5). Установлено, что при ингибировании данного фермента лекарственными препаратами происходит улучшение ряда показателей у больных БА [41].

Ген 5-липооксигеназы (ALOX5) кодирует фермент арахидонат 5-липоксигеназу, который является ключевым ферментом в биосинтезе лейкотриенов и липоксинов [42]. Цистеинил-лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты под воздействием 5-липоксигеназы. Лейкотриены (ЛТ) обладают выраженным провоспалительным действием и вызывают бронхоспазм, повышенное образование слизи, стимулируют приток эозинофилов и других провоспалительных клеток в дыхательные пути, повышают проницаемость кровеносных сосудов. [41]. Большинство патологических эффектов ЛТ при БА реализуется через активацию специфических цистеиниловых рецепторов (Cys-LT), экспрессируемых на тучных клетках, моноцитах, макрофагах, эозинофилах, базофилах, гладкомышечных клетках, Т- и В-лимфоцитах, эндотелиальных клетках и бронхиальных фибробластах. Предупредить развитие воспалительной реакции, опосредуемой ЛТ, можно, заблокировав CysL-R-рецепторы (убрав точку приложения действия ЛТ, обуславливающую бронхоспазм) или ингибировав 5-липоксигеназу (изначально предотвратив продукцию активных ЛТ) [43].

Ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон) прерывает цепочку выработки ЛТ на начальных этапах. Механизм терапевтического действия антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) связан с противодействием эффектам ЛТ на уровне их рецепторов. Так, монтелукаст является специфическим конкурентным антагонистом рецепторов типа 1 цистеинил-лейкотриенов (Cys-LT1 рецепторов) в дыхательных путях [44]. Наличие специфического и обратимого антагонизма к ЛТ рецепторам является определяющим для достижения противовоспалительного и бронходилатирующего эффектов у пациентов с БА. Монтелукаст способствует также снижению и такого маркера воспаления дыхательных путей, как оксид азота в выдыхаемом воздухе (NOexh) [45].

По данным контролируемого исследования 336 пациентов 6–14 лет, страдающих БА, с ис-

ходным значением ОФВ<sub>1</sub> 50–85% от должной величины терапия монтелукастом в течение 8 нед способствовала значительному приросту ОФВ<sub>1</sub>. Также отмечено снижение частоты обострений БА, уменьшение потребности в ингаляционных  $\beta_2$ -симпатомиметиках и повышение качества жизни этих пациентов [46].

Результаты исследования 689 больных персистирующей БА в возрасте 2–5 лет показали, что применение монтелукаста способствовало значительному снижению частоты дневных и ночных симптомов астмы, а также снизило потребность в использовании ГКС [47].

При исследовании эффективности монтелукаста у 549 пациентов в возрасте 2–5 лет с вирусиндуцированной БА установлено, что его применение снижает частоту эпизодов обструкции бронхов на 32%. При этом среднее количество обострений астмы за 1 год уменьшилось в 1,6 раз; также отмечено увеличение продолжительности ремиссии болезни и снижение частоты применения глюкокортикостероидов [48].

Результаты исследования о влиянии монтелукаста на клинические проявления и показатели аллергического воспаления у 41 пациента 6–15 лет с атопической БА, проведенного в нашей клинике, показали положительный терапевтический эффект у 35 (85,4%) больных, который проявлялся исчезновением симптомов, уменьшением потребности в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах, улучшением бронхиальной проходимости, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты обострений [49]. При этом у 64,4% пациентов с БА, пролеченных монтелукастом, выявлено снижение содержания NOexh ( $p < 0,02$ ; медиана 7 ppb; 25-й перцентиль – 5,3 ppb; 75-й перцентиль – 25 ppb). Сочетанное использование монтелукаста с ИнгГКС позволило снизить дозу последних в два раза [49].

При своей высокой эффективности и безопасности модификаторы ЛТ (антилейкотриеновые препараты) могут быть гетерогенны по терапевтическому эффекту, что связывается с возможным полиморфизмом генов, участвующих в их метаболизме.

В гене ALOX5 выявлен полиморфизм вариабельного числа tandemных повторов (VNTR) шестинуклеотидного мотива [5'-GGGCGG-3'], варьирующего 2–8 раз. [42]. Показано, что разный ответ на антилейкотриеновые препараты может быть связан с полиморфизмом переменного числа tandemных повторов (VNTR) промотора ALOX5 [50]. Этот полиморфизм обусловлен вариабельностью числа мотивов связывания

транс-фактора Sp1 GGGCGG. Наиболее часто промотор гена содержит пять таких мотивов, и снижение их числа приводит к уменьшению активности промотора. Если число мотивов падает до трех, то активность промотора снижается, и это оказывает влияние на ответ на лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Позже было подтверждено, что промоторные полиморфизмы ALOX5 имеют четкое влияние на эффективность лечения монтелукастом атопической БА и генетическое исследование может выявить тех пациентов, которые способны эффективно ответить на терапию. Лечение монтелукастом снижает риск возникновения обострений БА у носителей мутантного варианта (четыре копии повтора по сравнению с гомозиготами дикого типа) гена 5-липоксигеназы (ALOX5) [51]. В другом исследовании выявлена обратная зависимость: монтелукаст снижает количество обострений БА, улучшает показатели ОФВ<sub>1</sub> и способствует снижению частоты приема  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с генотипами, гомозиготными по аллелю с пятью повторами (5/5) или гетерозиготными – с четырьмя повторами (4/5), но не 4/4 [52].

Обнаружена несинонимическая замена G1999A (Arg312Gly) гена *SLCO2B1* (кодирует переносчика органических анионов), ассоциированная с варьированием симптомов БА и сывороточного уровня монтелукаста. Оба эти показателя выше у индивидуумов, гомозиготных по 312R, чем гетерозиготных. Продукт гена *SLCO2B1* экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, в связи с этим можно полагать, что он связан с фармакокинетикой монтелукаста и таким путем влияет на его терапевтический ответ [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакогенетическое исследование позволит врачу оценить характер генетических различий с учетом результативности медикаментозного лечения, на этой основе провести оптимальный подбор лекарственных препаратов и осуществить индивидуализированный подход к продолжению терапии пациента [54]. Использование результатов фармакогенетического тестирования при назначении лечения может способствовать снижению финансовых затрат на одного больного [55].

Среди причин вариабельности ответа на фармакотерапию у пациентов с бронхиальной астмой существенное значение имеет генетическая изменчивость, проявляемая полиморфизмом генов. Диагностический поиск клинически значимых полиморфных вариантов генов рецепторов GR, ADR $\beta_2$ , ALOX5, определяющих чувствительность

к основным классам фармакотерапии атопической бронхиальной астмы, может помочь идентифицировать пациентов, торпидных к лечению.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена в рамках реализации научно-исследовательской программы ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России, комплексная тема № 01201156060.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B., Jutel M., Ong P.Y., Poulsen L.K., Schmid-Grendelmeier P., Simon H.U., Seys S.F., Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (5): 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
2. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
3. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
4. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
5. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S., Depner M., von Berg A., Bufe A., Rietschel E. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma // *Nature.* 2007; 448 (7152): 470–473. DOI: 10.1038/nature06014.
6. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // *Discov Med.* 2011; 11 (56): 35–45.
7. Miller S.M., Ortega V.E. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (5): 443–452. DOI: 10.1007/s11882-013-0372-x.
8. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549. DOI: 10.1056/NEJMr020526.
9. Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. eCollection 2015.

10. Кукес В.Г., Олефир В.Р., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Маринин В.Ф., Раменская Г.В., Хохлов А.А., Журавлева М.В., Демченкова Е.Ю., Жестовская А.С., Руднев С.Г., Сычев Д.А., Румянцев Н.А., Александрова Т.В. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (5): 14–17.
11. Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (4): 1054–1070.
12. Silverman E.S., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Baron R.M., Bolk S., Weiss S.T. and Drazen J.M. The pharmacogenetics of asthma: a candidate gene approach // *The Pharmacogenomics J.* 2001; 1 (1): 27–37.
13. Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (6): 383–392. DOI: 10.1038/tpj.2011.46.
14. Barnes P.J. Glucocorticoids // *Chem. Immunol. Allergy*. 2014; 100: 3116. DOI: 10.1159/000359984. Epub 2014 May 22.
15. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 144.
16. van Rossum E.F., van den Akker E.L. Glucocorticoid resistance // *Endocr. Dev.* 2011; 20: 127–136. DOI: 10.1159/000321234.
17. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Miłanowski M., Wieteska L., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes // *Exp. Ther. Med.* 2013; 5 (2): 572–580. DOI: 10.3892/etm.2012.809.
18. Pietras T.I., Panek M., Tworek D., Oszejka K., Wujcik R., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study // *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (6): 3953–3958. DOI: 10.1007/s11033-010-0512-5.
19. Cuzzoni E.I., de Iudibus S., Bartoli F., Ventura A., Decorti G. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651–655. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04130.x.
20. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н., Ащепкова О.М., Журавская Е.Э., Трофимова Н.В., Новик Г.А., Ларионова В.И. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BclI полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2007; 86 (4): 19–24.
21. DeRijk R.H.I., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81 (2): 103–122.
22. Тюменцева Е.С. Структура и взаимодействие наследственных факторов предрасположенности к развитию атопических болезней у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2011; 5: 24–28.
23. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Dolovich M., Drazen J.M., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J.E., Ford J.G., Israel E., Kiley J., Kraft M., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Mauger E., Peters S.P., Sorkness C.A. Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (3): 410–418.
24. Adcock I.M., Ford P.A., Bhavsar P., Ahmad T., Chung K.F. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 171–178.
25. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (3): 264–268. DOI: 10.1513/pats.200402-014MS.
26. Stevens A., Ray D.W., Zeggini E., John S., Richards H.L., Griffiths C.E. M., Donn R. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (2): 892–897.
27. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., Xu J., Richter B.G., Klanderman B.J., Litonjua A.A., Lazarus R., Rosenwasser L.J., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1285–1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
28. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer L.J., Lazarus R., Silverman E.K., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altshuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S.T. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (13): 1353–1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
29. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A., Klanderman B., Weiss S.T. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (8): 733–737. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fe6ebf.
30. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E., Bradfield J., Zink F., Mouy M., Helgadóttir H., Gudmundsdóttir A.S., Andrason H., Adalsteinsdóttir A.E., Kristjánsson K., Birkiðsson I., Arnason T., Andresdóttir M., Gislason D., Gislason T., Gulcher J.R., Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (41): 14789–14794. DOI: 10.1073/pnas.0409904102.
31. Балаболкин И.И., Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Пинелис В.Г., Журкова Н.В., Тюменцева Е.Е., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С. Генетические маркеры эффективности бронхоспазмолитической терапии детей, страдающих атопической бронхиальной астмой // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008; 2: 53–58.

32. Васьяковский Н.В., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Серебров В.Ю., Петровский Ф.И., Деев И.А. Роль полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора в развитии бронхиальной астмы // *Медицинская генетика*. 2006; 1: 10–14.
33. Green S.A., Turki J., Innis M. and Liggett S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // *Biochemistry*. 1994; 33 (32): 9414–9419.
34. Turner S.W., Khoo S.K., Laing I.A., Palmer L.J., Gibson N.A., Rye P., Landau L.I., Goldblatt J., le Souëf P.N.  $\beta_2$ -adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children // *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34 (7): 1043–1048. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02001.x.
35. Finkelstein Y., Bournissen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J. Asthma*. 2009; 46 (9): 900–905. DOI: 10.3109/02770900903199961.
36. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S., Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (12): 3184–3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
37. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С., Балаболкин И.И., Пинелис В.Г. Полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (3): 35–39.
38. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Boushey H.A., Deykin A., Fahy J.V., Sorkness C.A., Chinchilli V.M., Craig T.J., DiMango E., Kraft M., Leone F., Martin R.J., Peters S.P., Szeffler S.J., Liu W., Israel E. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (5): 519–526.
39. Pillai S.G., Chiano M.N., White N.J., Speer M., Barnes K.C., Carlsen K., Gerritsen J., Helms P., Lenney W., Silverman M., Sly P., Sundy J., Tsanakas J., von Berg A., Whyte M., Varsani S., Skelding P., Hauser M., Vance J., Pericak-Vance M., Burns D.K., Middleton L.T., Brewster S.R., Anderson W.H., Riley J.H. A genome-wide search for linkage to asthma phenotypes in the genetics of asthma international network families: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 2p // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14 (3): 307–316. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2007; 15 (6): 714. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201532.
40. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Генетика атопических болезней у детей // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010; 4: 15–22.
41. Mashima R., Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives // *Redox Biol.* 2015; 6: 297–310. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.006.
42. In K.H., Silverman E.S., Asano K., Beier D., Fischer A.R., Keith T.P., Serino K., Yandava C., de Sanctis G.T., Drazen J.M. Mutations in the human 5-lipoxygenase gene // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1999; 17 (1–2): 59–69. DOI: 10.1007/BF02737597.
43. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10 (4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
44. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paediatr Drugs*. 2002; 4 (2): 123–139. DOI: 10.2165/00128072-200204020-00005.
45. Ghiro L., Zanconato S., Rampon O., Piovan V., Pasquale M.F., Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir J.* 2002; 20 (3): 630–634.
46. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA*. 1998; 279 (15): 1181–1186.
47. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., LeSouef P., Santanello N., Michele T.M., Reiss T.F., Nguyen H.H., Bratton D.L. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. 2001; 108 (3): E48.
48. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-894OC.
49. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ляпунов А.В., Лукина О.Ф., Горюнов А.В., Гончарова Н.В., Реутова В.С. Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой // *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 35–38.
50. Drazen J.M., Yandava C.N., Dubé L., Szczerback N., Hippensteel R., Pillari A., Israel E., Schork N., Silverman E.S., Katz D.A., Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment // *Nat. Genet.* 1999; 22 (2): 168–170. DOI: 10.1038/9680.
51. Lima J.J., Zhang S., Grant A., Shao L., Tantisira K.G., Allayee H., Wang J., Sylvester J., Holbrook J., Wise R., Weiss S.T., Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (4): 379–385. DOI: 10.1164/rccm.200509-1412OC.
52. Telleria J.J., Blanco-Quiros A., Varillas D., Armentia A., Fernandez-Carvajal I., Jesus Alonso M., Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in mod-

- erate persistent asthma // *Respir. Med.* 2008; 102 (6): 857–861. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.011.
53. Mougey E.B., Lang J.E., Wen X., Lima J.J. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast // *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51 (5): 751–760. doi: 10.1177/0091270010374472.
54. Makeeva O.A., Markova V.V., Roses A.D., Puzyrev V.P. An epidemiologic-based survey of public attitudes towards predictive genetic testing in Russia // *Personalized Medicine*. 2010; 7 (3): 291–300. DOI 10.2217/pme.10.23.
55. Stallings S.C., Huse D., Finkelstein S.N., Crown W.H., Witt W.P., Maguire J., Hiller A.J., Sinsky A.J., Ginsburg G.S. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics // *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (6): 853–862. DOI: 10.2217/14622416.7.6.853.

Поступила в редакцию 22.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Балаболкин Иван Иванович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, гл. науч. сотрудник, отделение пульмонологии и аллергологии, ННПЦЗД, г. Москва.

**Булгакова Виля Ахтямовна**, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, отдел прогнозирования и планирования научных исследований, ННПЦЗД, г. Москва.

**Пинелис Всеволод Георгиевич**, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга, ННПЦЗД, г. Москва.

**Тюменцева Елена Станиславовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

(✉) Булгакова Виля Ахтямовна, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

УДК 616.248-053.2-08-035:615.015

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-20–31

For citation: Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 20–31

## Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma

Balabolkin I.I.<sup>1</sup>, Bulgakova V.A.<sup>1</sup>, Pinelis V.G.<sup>1</sup>, Tyumentseva E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health  
2/1, Lomonosovsky Av., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

### ABSTRACT

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Ineffective treatment can significantly reduce the quality and duration of life of the patients. The article presents a review of current research devoted to the study of genetic determinism of the response to the treatment with inhaled corticosteroids,  $\beta_2$ -agonists of short-effect and antagonists of leukotriene receptors in patients with bronchial asthma. The contribution of genetic factors to the variability of therapeutic response in patients in each class of these anti-asthmatic drugs is discussed in this article.

Data describing Gly16 allele participation in phenotype formation with poor bronchial asthma course and decreased effectiveness of  $\beta_2$ -agonists therapy and inhaled glucocorticosteroids are also presented. The association of Gly16 genotype gene of  $\beta_2$ -adrenergic receptor with the decreased effect of broncholith therapy of  $\beta_2$ -adrenomimetic receptor of short effect has been determined in this study. It was shown that *ALOX5* gene promotor polymorphism is linked with variations of response to antileukotriene drugs. Thus, it can be concluded that multiform gene variants can change the bronchial asthma patients' response to the conducted therapy and the genetic information can be used to determine the probable prognoses of individuals' reactions to definite anti-asthmatic remedies. The authors consider the pharmacogenetic test to help to identify the patients that are torpid to the treatment.

**Key words:** bronchial asthma, genotype, polymorphism,  $\beta_2$ -adrenoreceptor, glucocorticoid receptors, 5-lipoxygenase, Cys-LT (cysteinyl leukotriene), variability therapeutic response.

## REFERENCES

- Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B., Jutel M., Ong P.Y., Poulsen L.K., Schmid-Grendelmeier P., Simon H.U., Seys S.F., Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (5): 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
- Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
- Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
- Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
- Moffatt M.F., Kabisch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S., Depner M., von Berg A., Bufer A., Rietschel E. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma // *Nature.* 2007; 448 (7152): 470–473. DOI: 10.1038/nature06014.
- March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // *Discov Med.* 2011; 11 (56): 35–45.
- Miller S.M., Ortega V.E. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (5): 443–452. DOI: 10.1007/s11882-013-0372-x.
- Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549. DOI: 10.1056/NEJMra020526.
- Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. eCollection 2015.
- Kukes V.G., Olefir V.R., Prokofev A.B., Shikh E.V., Marinin V.F., Ramenskaya G.V., Khokhlov A.L., Zhuravleva M.V., Demchenkova E.Yu., Zhestovskaya A.S., Rudnev S.G., Sychev D.A., Rummyantsev N.A., Aleksandrova T.V. Razvitie personalizirovannoy meditsiny v Rossii: vzglyad klinicheskogo farmakologa [The development of personalized medicine in Russia: the view of clinical pharmacologist] // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya – Clinical pharmacology and therapy.* 2016; 25 (5): 14–17 (in Russian).
- Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (4): 1054–1070.
- Silverman E.S., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Baron R.M., Bolk S., Weiss S.T. and Drazen J.M. The pharmacogenetics of asthma: a candidate gene approach // *The Pharmacogenomics J.* 2001; 1 (1): 27–37.
- Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (6): 383–392. DOI: 10.1038/tpj.2011.46.
- Barnes P.J. Glucocorticoids // *Chem. Immunol. Allergy.* 2014; 100: 311–316. DOI: 10.1159/000359984. Epub 2014 May 22.
- Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Bronkhial'naya astma u detey [Bronchial asthma in children]. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2015: 144 (in Russian).
- van Rossum E.F., van den Akker E.L. Glucocorticoid resistance // *Endocr. Dev.* 2011; 20: 127–136. DOI: 10.1159/000321234.
- Panek M., Pietras T., Fabijan A., Miłanowski M., Wieteska L., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes // *Exp. Ther. Med.* 2013; 5 (2): 572–580. DOI: 10.3892/etm.2012.809.
- Pietras T.I., Panek M., Tworek D., Oszejka K., Wujcik R., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study // *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (6): 3953–3958. DOI: 10.1007/s11033-010-0512-5.
- Cuzzoni E.I., de Iudicibus S., Bartoli F., Ventura A., Decorti G. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651–655. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04130.x.
- Zhdanova M.V., Bogdanova M.A., Voytovich A.N., Ashchepkova O.M., Zhuravskaya E.E., Trofimova N.V., Novik G.A., Larionova V.I. Osobennosti techeniya bronkhial'noy astmy u detey s razlichnymi genotipami BclI polimorfizma gena glyukokortikoidnogo retseptora [Features of bronchial BA in children with various genotypes of BCL1 – polymorphism of the glucocorticoid receptor] // *Pediatrica im. G.N. Speranskogo – Journal «Pediatrics» named after G.N. Speransky.* 2007; 86 (4): 19–24 (in Russian).
- DeRijk R.H.I., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81 (2): 103–122.
- Tyumentseva E.S. Struktura i vzaimodeystvie nasledstvennykh faktorov predispolozhennosti k razvitiyu atopicheskikh bolezney u detey [Efficacy genetic markers of broncholytic therapy in children with atopic bronchial asthma] // *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal – Russian Pediatric Journal.* 2011; 5: 24–28 (in Russian).

23. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Dolovich M., Drazen J.M., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J.E., Ford J.G., Israel E., Kiley J., Kraft M., Lazarus S.C., Lemanske R.F.Jr., Mauger E., Peters S.P., Sorkness C.A. Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (3): 410–418.
24. Adcock I.M., Ford P.A., Bhavsar P., Ahmad T., Chung K.F. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 171–178.
25. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (3): 264–268. DOI: 10.1513/pats.200402-014MS.
26. Stevens A., Ray D.W., Zeggini E., John S., Richards H.L., Griffiths C.E. M., Donn R. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (2): 892–897.
27. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., Xu J., Richter B.G., Klanderman B.J., Litonjua A.A., Lazarus R., Rosenwasser L.J., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1285–1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
28. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer L.J., Lazarus R., Silverman E.K., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altshuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S.T. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (13): 1353–1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
29. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A., Klanderman B., Weiss S.T. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (8): 733–737. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fe6ebf.
30. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E., Bradfield J., Zink F., Mouy M., Helgadottir H., Gudmundsdottir A.S., Andrason H., Adalsteinsdottir A.E., Kristjansson K., Birkisson I., Arnason T., Andresdottir M., Gislason D., Gislason T., Gulcher J.R., Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (41): 14789–14794. DOI: 10.1073/pnas.0409904102.
31. Balabolkin I.I., Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Pinelis V.G., Zhurkova N.V., Tyumentseva E.E., Bayazitdinova G.M., Aver'yanova N.S. Geneticheskie markery effektivnosti bronkhospazmoliticheskoy terapii detey, stradayushchikh atopicheskoy bronkhial'noy astmoy [Efficacy genetic markers of broncholytic therapy in children with atopic bronchial asthma] // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, allergology, infectology.* 2008; 2: 53–58 (in Russian).
32. Vas'kovskiy N.V., Ogorodova L.M., Freydn M.B., Serebrov V.Yu., Petrovskiy F.I., Deev I.A. Rol' polimorfizma gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo retseptora v razvitii bronkhial'noy astmy [The role of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism in bronchial asthma development] // *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics.* 2006; 1: 10–14 (in Russian).
33. Green S.A., Turki J., Innis M. and Liggett S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // *Biochemistry.* 1994; 33 (32): 9414–9419.
34. Turner S.W., Khoo S.K., Laing I.A., Palmer L.J., Gibson N.A., Rye P., Landau L.I., Goldblatt J., le Souëf P.N.  $\beta_2$  adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children // *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34 (7): 1043–1048. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02001.x.
35. Finkelstein Y., Bournissen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta- agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J. Asthma.* 2009; 46 (9): 900–905. DOI: 10.3109/02770900903199961.
36. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S., Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (12): 3184–3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
37. Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Zhurkova N.V., Voznesenskaya N.I., Bayazitdinova G.M., Aver'yanova N.S., Balabolkin I.I., Pinelis V.G. Polimorfizm gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo retseptora i effektivnost' bronkholiticheskoy terapii u detey s bronkhial'noy astmoy [Polymorphism of the gene of  $\beta_2$ -adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma] // *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2007; 4 (3): 35–39 (in Russian).
38. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Boushey H.A., Deykin A., Fahy J.V., Sorkness C.A., Chinchilli V.M., Craig T.J., DiMango E., Kraft M., Leone F., Martin R.J., Peters S.P., Szeffler S.J., Liu W., Israel E. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (5): 519–526.
39. Pillai S.G., Chiano M.N., White N.J., Speer M., Barnes K.C., Carlsen K., Gerritsen J., Helms P., Lenney W., Silverman M., Sly P., Sundry J., Tsanakas J., von Berg A., Whyte M., Varsani S., Skelding P., Hauser M., Vance J., Pericak-Vance M., Burns D.K., Middleton L.T., Brewster S.R., Anderson W.H., Riley J.H. A genome-wide search for linkage to asthma phenotypes in the genetics of asthma international network families: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 2p // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14 (3): 307–316. Erratum in: *Eur J Hum*

- Genet.* 2007; 15 (6): 714. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201532.
40. Balabolkin I.I., Tyumentseva E.S. Genetika atopicheskikh bolezney u detey [Genetic aspects of atopic diseases in children] // *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2010; 4: 15–22 (in Russian).
  41. Mashima R., Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives // *Redox Biol.* 2015; 6: 297–310. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.006.
  42. In K.H., Silverman E.S., Asano K., Beier D., Fischer A.R., Keith T.P., Serino K., Yandava C., de Sanctis G.T., Drazen J.M. Mutations in the human 5-lipoxygenase gene // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1999; 17 (1–2): 59–69. DOI: 10.1007/BF02737597.
  43. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10 (4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
  44. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paediatr Drugs.* 2002; 4 (2): 123–139. DOI: 10.2165/00128072-200204020-00005.
  45. Ghiro L., Zanonato S., Rampon O., Piovon V., Pasquale M.F., Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir J.* 2002; 20 (3): 630–634.
  46. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA.* 1998; 279 (15): 1181–1186.
  47. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., LeSouef P., Santanello N., Michele T.M., Reiss T.F., Nguyen H.H., Bratton D.L. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics.* 2001; 108 (3): E48.
  48. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-894OC.
  49. Balabolkin I.I., Smirnov I.E., Lyapunov A.V., Lukina O.F., Goryunov A.V., Goncharova N.V., Reutova B.C. Effektivnost' lecheniya montelukastom detey s bronkhial'noy astmoy [Efficiency of montelukast treatment of the children, suffering from bronchial asthma] // *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current pediatrics.* 2006; 5 (5): 35–38 (in Russian).
  50. Drazen J.M., Yandava C.N., Dubé L., Szczerback N., Hippensteel R., Pillari A., Israel E., Schork N., Silverman E.S., Katz D.A., Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment // *Nat. Genet.* 1999; 22 (2): 168–170. DOI: 10.1038/9680.
  51. Lima J.J., Zhang S., Grant A., Shao L., Tantisira K.G., Allayee H., Wang J., Sylvester J., Holbrook J., Wise R., Weiss S.T., Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (4): 379–385. DOI: 10.1164/rccm.200509-1412OC.
  52. Telleria J.J., Blanco-Quiros A., Varillas D., Armentia A., Fernandez-Carvajal I., Jesus Alonso M., Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma // *Respir. Med.* 2008; 102 (6): 857–861. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.011.
  53. Mougey E.B., Lang J.E., Wen X., Lima J.J. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast // *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51 (5): 751–760. doi: 10.1177/0091270010374472.
  54. Makeeva O.A., Markova V.V., Roses A.D., Puzyrev V.P. An epidemiologic-based survey of public attitudes towards predictive genetic testing in Russia // *Personalized Medicine.* 2010; 7 (3): 291–300. DOI 10.2217/pme.10.23.
  55. Stallings S.C., Huse D., Finkelstein S.N., Crown W.H., Witt W.P., Maguire J., Hiller A.J., Sinsky A.J., Ginsburg G.S. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics // *Pharmacogenomics.* 2006; 7 (6): 853–862. DOI: 10.2217/14622416.7.6.853.

Received March 22.2017

Accepted May 10.2017

**Balabolkin Ivan I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Chief Scientific Researcher, Department of Pulmonology and Allergology, National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation.

**Bulgakova Vilya A.**, DM, Chief Scientific Researcher, Department of Forecasting and Planning of Scientific Research, National Scientific and Practical Center of Children's, Moscow, Russian Federation.

**Pinelis Vsevolod G.**, DM, Professor, Chief Scientific Researcher, Laboratory of Neurobiology and of the Fundamentals of Brain Development, National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation.

**Tyumentseva Elena S.**, DM, Professor, Department of Molecular and Cellular Genetics of Medico-biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Bulgakova Vilya A.**, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

УДК 616-056.43-018.73-092.19-085.37

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-32–46

Для цитирования: Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 32–46

## Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии

Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е.

Государственный научный центр (ГНЦ) «Институт иммунологии»  
Россия, 115478, г. Москва, Кашифское шоссе, 24

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время повышение барьерной проницаемости слизистых оболочек респираторной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рассматривается как один из факторов предрасположенности к аллергии, определяющий вероятность возникновения аллергического ответа. Безусловно, для обсуждения данной проблемы необходимо понимание механизмов взаимодействия слизистых оболочек различных систем между собой, объясняющих единство их функций. Особый интерес при аллергических заболеваниях представляют особенности влияния микробиома, а также нарушения его состояния на формирование иммунного ответа при контакте с аллергенами. Рассмотрены структура эпителиального барьера дыхательных путей, ЖКТ, механизмы проведения аллергена через барьерные системы с последующим взаимодействием с ассоциированными с барьерными тканями клетками. Обсуждается возможная роль барьерной функции слизистых оболочек при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ).

**Ключевые слова:** барьерная функция слизистых оболочек, аллергены, микробиом, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, atopический дерматит.

### ВВЕДЕНИЕ

Понятие местного, или мукозального (от лат. *mucosa* – слизистая оболочка), иммунитета сформировано в 1930-х гг. прошлого столетия выдающимся отечественным ученым А.М. Безредкой [1]. Мукозальная система иммунитета человека включает три основные составляющие: лимфоидные ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной и мочеполовой систем, которые подвергаются наиболее интенсивной антигенной нагрузке. Физиологическая роль лимфоидной ткани, ассоциированной с желудком и кишечником, заключается в созда-

нии иммунной толерантности (неотвечаемости) к пищевым аллергенам и защите организма от патогенных микроорганизмов [2]. Представления об иммунной системе, ассоциированной с дыхательным аппаратом, сложились в 1980-е гг. в рамках общего учения об иммунной системе слизистых оболочек. Установлено, что в защите слизистых оболочек важную роль играет местная иммунная система, которая обладает рядом анатомических особенностей и функционирует в значительной мере независимо от системного иммунитета [1].

Повышение барьерной проницаемости на данный момент рассматривается как один из основных вариантов предрасположения к аллергии, который определяет вероятность возникнове-

✉ Амантурлиева Мирамгуль Есенгельдыевна,  
e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru.

ния аллергического ответа. Барьерная функция осуществляется комплексом неспецифических факторов (продольное течение воздуха или жидкости, перистальтические движения, движения ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов и др.), специфических (выработка иммуноглобулинов и др.) и неспецифических (продукция лизоцима, лактоферрина, интерферона, антимикробных пептидов и др.) иммунных меха-

низмов (табл. 1) [1]. У больных с атопией установлено повышение проницаемости к аллергенам всех барьерных тканей, через которые аллерген может проникнуть в организм: кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, ЖКТ. Повышение проницаемости тканевых барьеров обусловлено как генетически опосредованными механизмами, так и средовыми воздействиями, установленное благодаря многочисленным исследованиям.

Т а б л и ц а 1

| Барьерная функция кожи и слизистых оболочек |                                           |                                                             |                                        |                               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|
| Показатель                                  | Кожа                                      | Кишечник                                                    | Легкие                                 | Глаза/Нос/Ротовая полость     |
| Механическая                                | Эпителиальные клетки плотного контакта    |                                                             |                                        |                               |
|                                             | Продольное течение воздуха или жидкости   |                                                             | Движение слизи с помощью ресничек      | Слезы, назальные реснички     |
| Химическая                                  | Жирные кислоты                            | Низкий pH                                                   | Легочный сурфактант                    | Энзимы слез и слюны (лизоцим) |
|                                             |                                           | Энзимы (пепсин)                                             |                                        |                               |
|                                             | β-дефензины, лангеллицидины, кателицидины | α-дефензины (криптидины), REGIII, лектицидины, кателицидины | α-дефензины (криптидины), кателицидины | Гистатины β, дефензины        |
| Микробиологическая                          | Нормальная микрофлора                     |                                                             |                                        |                               |

П р и м е ч а н и е. Адаптировано из Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease. New York: 6th ed. Garland Science, 2001: 800.

При поступлении антигена очень быстро происходит его нейтрализация на месте входных ворот, не позволяя развиваться адаптивному иммунному ответу. Врожденный иммунитет играет основную роль в удалении апоптотических и некротизированных клеток и реконструкции поврежденных тканей. Распознавание осуществляют паттерн-распознающие рецепторы: TLR (TOLL-like receptors), NLR (NOD-like receptors) и RIL (RIG-receptors), которые экспрессируются на дендритных клетках, макрофагах, эпителиоцитах, кератиноцитах и эпителиальных клетках [3]. Многие аллергены, включая аллергены клещей домашней пыли, содержат разные биохимически активные молекулы, которые повышают проницаемость эпителиального барьера, но, кроме того, могут облегчать и развитие сенсибилизации к поступающему через тканевой барьер аллергену за счет стимуляции образования провоспалительных цитокинов и активации клеток, участвующих в иммунном ответе. Ранее полагали, что главным фактором повышения эпителиальной проницаемости является протеолитическая активность аллергена клещей домашней пыли. Однако позже оказалось, что нарушение функции эпителиального барьера и продукция провоспалительного хемокина могут не зависеть от их протеазной активности. Аллерген клеща домашней пыли также

может разрушать адгезивный белок окклюдин и позволять аллергену проникать через эпителиальный барьер. Подобным образом цистеин- и серинпротеиназы пылевых зерен и грибов способны разрушать плотные контакты. Поэтому сложный и изменчивый состав естественного материала клещей домашней пыли может быть ответствен за избирательное повышение проницаемости барьерной ткани к аллергенам клещей и облегчение сенсибилизации к этим аллергенам. В настоящее время механизм предрасположения к аллергии, обусловленный повышенной барьерной проницаемостью, рассматривается как основа аллергической патологии [4–8].

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПОКРОВА И ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЗАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Несмотря на разнообразие функций слизистых оболочек, они имеют общие черты строения и выполняют единую барьерную функцию, начиная со слизистой респираторного тракта, которая контактирует с многочисленными антигенами окружающей среды и заканчивая ЖКТ, пред-

ставляющим собой сложный мир взаимодействия микробиоты, пищевых антигенов и слизистой оболочки. Изменения в одной системе ведут к неминуемым переменам в другой. Следовательно, слизистые оболочки дыхательных путей и ЖКТ не только выполняют общую для них функцию, а также взаимосвязаны между собой, что описано в отечественной и зарубежной литературе.

### Дыхательные пути

Рассматривая барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей, необходимо учитывать особенности их строения: отделы (проводящий и собственно дыхательный) дыхательного тракта с их многочисленным разнообразием клеток (реснитчатые, бокаловидные, базальные, хемочувствительные и др.), которые выстилают воздухоносные пути. Наиболее важными составляющими барьерной функции эпителия являются следующие три системы. Во-первых, мукоцилиарная система, обеспечивающая захват и удаление

из воздухоносных путей ингалированных чужеродных частиц. Во-вторых, межклеточные плотные (окклюдин, клаудин-соединительные молекулы адгезии и др.) и адгезивные соединения, расположенные ниже плотных контактов, которые контролируют и определяют параклеточную проницаемость эпителиального слоя. В-третьих, секретируемые, в том числе антимикробные, продукты (рис. 1), микробиом дыхательных путей, врожденные лимфоидные клетки, а также эозинофилы, недавно ценившиеся как клетки защиты, дополнительно формируют разные уровни защиты и ответа к любому возможному вторжению. Поэтому важно, чтобы данные системы работали согласованно, так как от этого зависит ограничение допуска в организм через воздухоносные пути чужеродного материала [4, 9]. Мукоцилиарная система осуществляет в первую очередь неспецифический механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей от разнообразных внешних факторов.

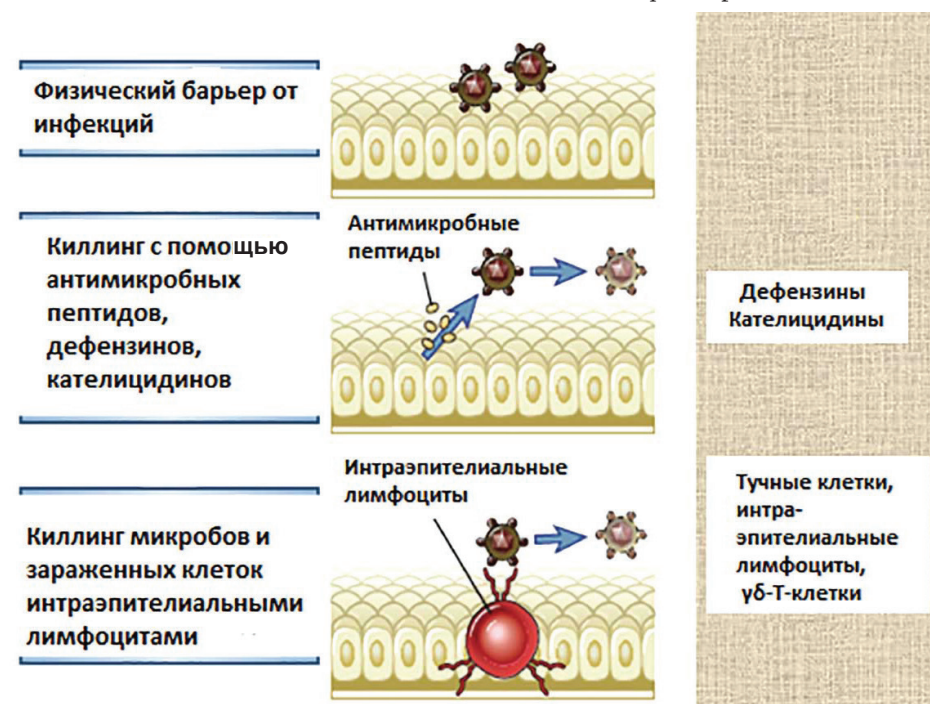


Рис. 1. Роль эпителиального барьера (адаптировано из Abbas A., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th Edition. Elsevier, 2012: 305)

В нормальных условиях мукоцилиарный клиренс и активный пул альвеолярных макрофагов вместе с секретируемыми IgA, муцином и другими факторами противомикробной защиты являются эффективной оборонительной системой нижних дыхательных путей. На фоне хронических заболеваний с персистирующим воспалением (например, бронхиальная астма) некоторые из этих линий обороны не функционируют, способ-

ствуя развитию и поддержанию бактериальной обсемененности в респираторном тракте. Мукостаз и нарушение дренажной функции бронхов на фоне локального и системного иммунодефицита создают благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микроорганизмами [10, 11]. При изучении нарушений мукоцилиарного клиренса при хроническом полипозном риносинусите и аллергическом

рините выявлено накопление антигенов, способствующих воспалению. Это ухудшение главным образом возникает в результате воспалительных или экологических стимулов, таких как аллергены и продукты жизнедеятельности микробов [9]. Прочные, или плотные, адгезивные контактные соединения расположены в апико-латеральной области эпителиальных клеток и имеют прямое отношение к обеспечению барьерной функции проводящего отдела воздухоносных путей. Прочные контакты определяют транспорт растворов и ионов. Адгезивные контакты обеспечивают межклеточную адгезию и способствуют образованию плотных соединений между ними. Окислительные стрессы, вирусы и многие другие внешние и внутренние факторы имеют точкой приложения своего действия апико-латеральный соединительный комплекс [4].

N. Zhang et al. уделили большое внимание в своей статье эозинофильным внеклеточным ловушкам, которые рассмотрены в качестве участников врожденных иммунных реакций, непосредственно затрагивающих барьерную функцию эпителия. Вопрос о роли эозинофильных внеклеточных ловушек в развитии патологий респираторного тракта остался открытым и стал предметом дальнейших исследований. Также авторами рассмотрен вопрос о роли рецепторов вкуса, которые экспрессируются эпителиальными клетками верхних дыхательных путей, во врожденном иммунитете. Активация рецептора горького вкуса приводит к стимуляции мукоцилиарного клиренса и прямого антибактериального эффекта. Другое исследование показало, что активация рецептора вкуса к сладкому может подавить T2R-опосредованную секрецию антимикробных пептидов, подразумевая регуляторную роль этих рецепторов во врожденном иммунитете верхних отделов респираторного тракта [9].

Иммунологическая защита слизистой оболочки верхних дыхательных путей определяется в первую очередь секреторными антителами. Местно продуцируемые иммуноглобулины представлены главным образом (65–96%) димерами (Mr 385 кД), содержащими соединительные J-цепи (“joining” chain), и более крупными полимерами IgA, которые получили общее название «полимерный IgA» (pIgA) [12–14]. Полимерный IgA способен более эффективно нейтрализовать вирусы, бактериальные токсины, ферменты и агглютинировать бактерии по сравнению с мономерной формой IgA [15]. Секреторный IgA (sIgA) блокирует адгезию широкого спектра микроорганизмов к эпителиальным клеткам поверхно-

сти слизистой оболочки [16, 17]. Эффект sIgA в большой степени зависит от состояния нормальной микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистой оболочки, и содержания во внешних секретах антимикробных веществ, таких как лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим и др. IgA принимает участие в регуляции иммунного ответа, усиливая антибактериальную активность фагоцитов [18]. Антитела SIgA и SIgM осуществляют свои биологические функции в слое слизистого секрета муцина, подавляя колонизацию эпителия инфекционными агентами и сдерживая приток растворимых антигенов. Этот тип секреторного иммунитета слизистых представляет собой первую линию гуморальной защиты и обозначается термином «иммунное исключение», поскольку он предупреждает попадание чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма и их взаимодействие с иммунной системой ограничивается поверхностью слизистых и кожных покровов [1]. В 2010 г. Е.В. Безрукова, Б.А. Молотиллов рассмотрели динамику клинической картины и показателей локального иммунитета при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при сочетанных формах сенсibilизации у больных поллинозом и показали, что до лечения в период ремиссии выявлен дефицит sIgA в слюне. После проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) в период лечения отмечалось повышение sIgA [18]. Несомненно, барьерная функция слизистых оболочек дыхательных путей включает множество уровней защиты, которые не только предотвращают проникновение чужеродных организмов и веществ в субэпителиальное пространство, но также обнаруживают и сообщают иммунной системе организма о надвигающейся опасности.

### **Желудочно-кишечный тракт**

Первым отделом ЖКТ является ротовая полость, слизистая оболочка которой – основные входные ворота для многих инфекций и первая линия защиты дыхательных путей, последующих отделов ЖКТ, постоянно подвергающихся воздействию разнообразных микроорганизмов, антигенов, аллергенов. В то же время слизистая оболочка полости рта выполняет иммунные функции как часть мукозальной подсистемы, которая, в свою очередь, входит в общую иммунную систему. В эпителиальном пласте, собственно слизистой оболочке полости рта, подслизистом слое слизистой оболочки полости рта находятся клеточные элементы и гуморальные факторы, спо-

способные реагировать на разнообразные антигены, механические, химические и другие воздействия [3]. Биологическое значение слизистой оболочки ротовой полости рассматривается в следующих аспектах. Во-первых, определяется физико-химическими, врожденными иммунными факторами и Т-регуляторными клетками, которые предотвращают сильное клинически выраженное воспаление. Во-вторых, слизистые оболочки первыми встречаются с антигенами внешней среды, и антигенная нагрузка на них особенно велика. В-третьих, это колонизационная резистентность, выражающаяся в совокупности механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микробиоте, которая рассматривается как неспецифический микробиологический и иммунологический барьер защиты от различных факторов агрессии, обеспечивающий предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами. В-четвертых, органы ротовой полости и их секреты содержат ферментные и неферментные факторы антиоксидантной защиты организма. Из всего выше перечисленного складывается барьерная функция слизистой оболочки ротовой полости [3, 19]. При рассмотрении слизистой оболочки следующих отделов ЖКТ следует отметить, что данный гистогематический барьер представлен единой ферментной системой, которая выполняет две основные функции – защитную и регулируемую. Кишечная цитопротекция включает преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный слизистый барьер. Основными компонентами преэпителиального защитного барьера являются слизи; иммуноглобулины А1 и А2, связанные с гликопротеинами слизи; гликокаликс с его нормальными реологическими параметрами, обеспечивающими резистентность эпителия к бактериальным и химическим агентам; ряд низкомолекулярных кишечных метаболитов, обеспечивающих колонизационную резистентность слизистой оболочки в отношении условно патогенных и патогенных микроорганизмов [20]. Колонизация комменсалов уменьшает IgE-базофильную ось и увеличивает стимуляцию TLR, что способствует повышению толерантности. Дисбактериоз и уменьшение стимуляции TLR играют ведущую роль в увеличении Th2-типа ответа и IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Следовательно, изменение микробиома кишечника приводит к нарушению баланса микроорганизмов в дыхательных путях, коже, других отделах ЖКТ (рис. 2) [21]. Эпителиальный (внутренний) защитный барьер включает апикальные клеточные

мембраны и тесные межклеточные соединения, блокирующие пассаж в клетку макромолекул и препятствующие их межклеточному проникновению. В состав постэпителиального барьера входит кровоток, обеспечивающий фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование преэпителиального и эпителиального барьеров [20].

Лимфоидная ткань ЖКТ является самым большим органом системы иммунитета в организме. Площадь слизистой оболочки тонкой кишки составляет 300 м<sup>2</sup>, а число лимфоцитов – 1 012 на 1 м. Условно выделяют индуктивную и эффекторную зоны лимфоидной ткани кишечника. Индуктивная зона состоит из Пейеровых (Peyer) бляшек, глоточных и небных миндалин, лимфоидных фолликулов аппендикса, солитарных фолликулов и брыжеечных лимфатических узлов. В индуктивной зоне происходит распознавание, представление антигена и формирование популяции антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов. Эффекторная зона состоит из лимфоцитов собственной пластинки (*lamina propria*) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, в этой зоне осуществляется синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами и цитокинов – моноцитами (макрофагами), Т-клетками и естественными киллерами, а также эпителиальными клетками слизистой оболочки. Важным компонентом мукозальной системы иммунитета являются интраэпителиальные лимфоциты, которые участвуют в регулировании кишечного гомеостаза, поддержании барьерной функции эпителия, отвечают за противомикробную защиту, регулируют адаптивный и врожденный иммунный ответ. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов являются Т-клетками CD8+, несут  $\alpha\beta$ - или  $\gamma\delta$ -Т-клеточные рецепторы. Содержание Т-клеток, несущих  $\gamma\delta$ -антигенраспознающий рецептор, в слизистой тонкого кишечника составляет 40% по сравнению с 10% таких клеток, находящихся в коже, и 10–20% – в слизистых оболочках бронхолегочного и уrogenитального трактов [2, 22–24].

Таким образом, в ЖКТ имеются механизмы, участвующие в сохранении постоянства внутренней среды организма. Нарушение этих механизмов может быть причиной развития патологических процессов во всем организме.

## МИКРОБИОМ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Микрофлора играет важную роль в поддержании здоровья человеческого организма на оптимальном уровне. Микробиом – это сообщество

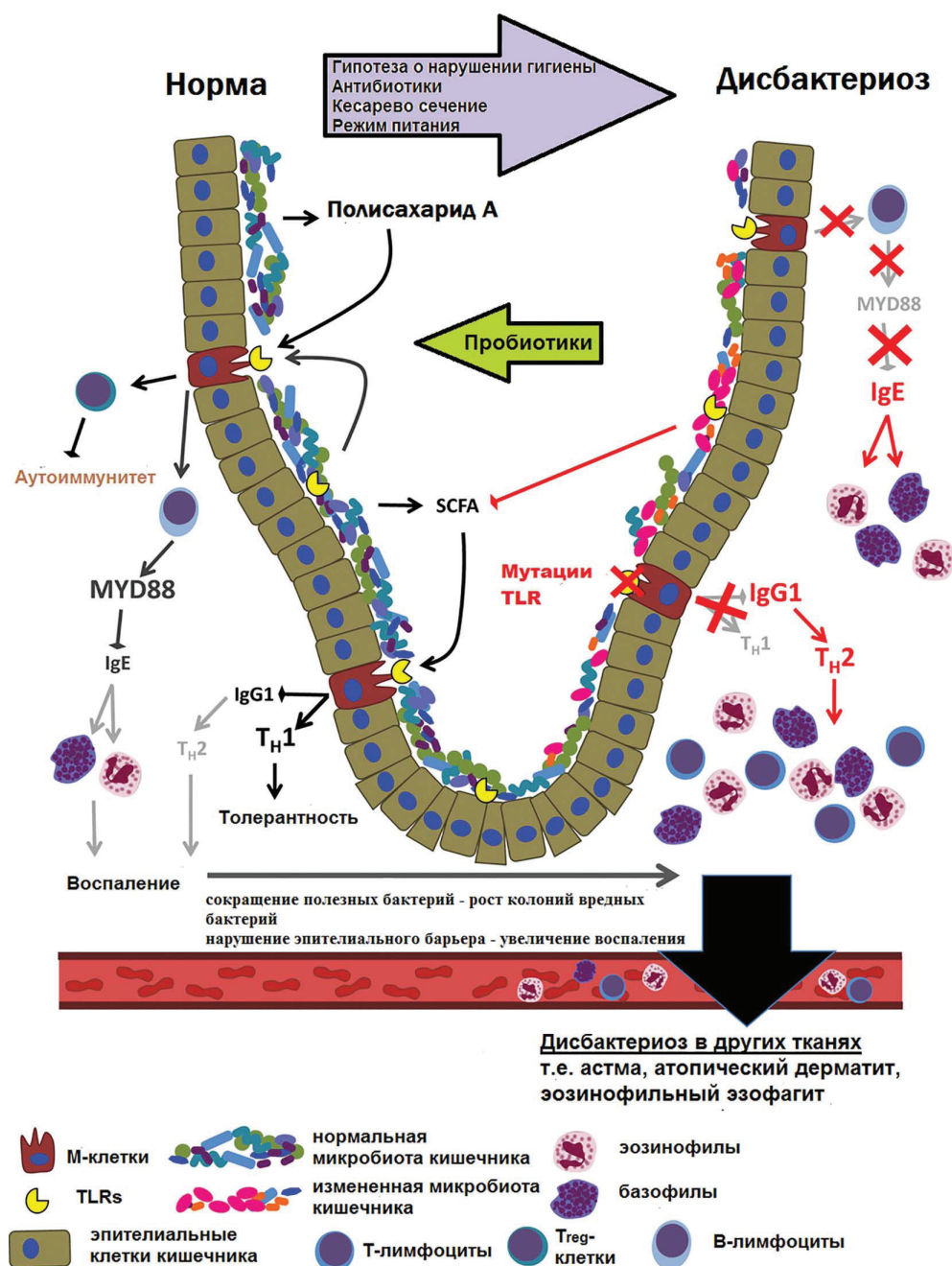


Рис. 2. Бактерии-комменсалы и их роль в развитии толерантности (адаптировано из [21])

всех микроорганизмов, живущих при человеке (на слизистой ротовой полости, глотки, носа, ЖКТ, уретры, влагалища, на коже и др.). В настоящее время микрофлора рассматривается как метаболически активный орган [25].

Состояние микробного пейзажа слизистой оболочки ротовой полости в значительной степени зависит от мукозального иммунитета, что обусловлено бактерицидными свойствами ротовой жидкости. Она включает большое количество антибактериальных протеинов – лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы, иммуноглобулинов,

агглютининов и муцина; пептидов антимикробного действия – гистатинов, дефензинов и кателицидина (LL-37); клетки врожденного иммунитета: нейтрофильные гранулоциты и участники адаптивного иммунитета – лимфоидные клетки [26–28]. Все защитные факторы взаимосвязаны и находятся в динамическом равновесии. Микроорганизмы слизистой оболочки полости рта легко переходят в сообщающиеся полости и органы и взаимодействуют с их биотой. Поэтому при снижении защитных свойств ротовой жидкости, в результате которого происходит замещение

условно-патогенной микробиоты патогенной, происходит развитие дисбиоза слизистой оболочки полости рта различной степени тяжести, часто взаимосвязанного с аналогичными изменениями микробиоценоза в других областях слизистой оболочки. Провоцирующими факторами воспалительных процессов в слизистых оболочках ротовой полости могут быть также и механические травмы, табакокурение в пожилом и старческом возрасте, нарушение трофики тканей, обусловленное снижением слюноотделения, нарушением процессов дифференцировки и ороговения эпителия, что делают ткань чрезвычайно чувствительной, легкоранимой, плохо регенерирующей [3]. В 1970 г. В.А. Епишев проводил исследования полости рта при хроническом гастрите. Установлено, что изменения в ротовой полости зависят от формы и длительности основного заболевания [29]. Н.В. Шабашова в 2010 г. изучала микробиоценоз при кариесе у 130 подростков (исключались инфекционные, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы, также больные не получали иммунодепрессивную, антимикробную и кислото-ингибирующую терапию). В исследовании показано, что на фоне хронического гастродуоденита и кариеса наблюдалось возрастание в полости рта количества и видов условно-патогенных микроорганизмов, обладающих повышенной антилизоцимной активностью, сопровождающееся увеличением образования каталазида LL37 и IL-8 [3]. Е.И. Ильина и соавт. установили, что при дисбактериозе в пищеварительном тракте у больных стоматитами повышается высеваемость ферментативно-активных микробных ассоциаций. Примечательно, что слизистая оболочка ротовой полости, постоянно контактирующая с множеством микроорганизмов, постоянно за счет дефензинов препятствует росту «опасных» микроорганизмов. Поэтому при наличии воспалительных процессов в слизистых оболочках происходит значительная активация клеток внутриэпителиальной иммунной системы, что препятствует развитию клинически видимого воспаления мягких тканей. Но, с другой стороны, чрезмерная активация может привести к неминусовому повреждению слизистой оболочки [30, 31].

Безусловно, слизистая оболочка полости рта и органы ЖКТ взаимосвязаны между собой, благодаря анатомическим, физиологическим, иммунным характеристикам различных отделов ЖКТ и его начального отдела – ротовой полости. Слизистая оболочка является источником рефлексов, которые оказывают влияние на секреторную и моторную деятельность ЖКТ. Таким образом,

слизистая оболочка рта является эффекторным полем обратного влияния «патологических» рефлексов с внутренних органов. Многочисленные исследования показали, что при нарушении функции кишечника одновременно наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта [31, 32].

Особый интерес при аллергическом заболевании дыхательных путей представляют микробы слизистой оболочки. Большинство бактерий находятся в балансе на поверхности респираторного тракта, чем больше экспрессия, разнообразие, тем дыхательные пути более здоровые. Нормальная микрофлора не только ограничивает пространство для других патогенных микробов, таким образом предотвращая инфекции; она также выделяет ряд соединений, которые способны убивать бактерии [9].

Носовая полость и пазухи не стерильны, но колонизированы нормальной бактериальной флорой, которая тормозит рост потенциально вредных микроорганизмов. В норме на слизистой оболочке носа и реже на слизистой гортани может располагаться *Staphylococcus aureus*, встречающийся у 30% здоровых людей. Заболевания дыхательных путей в сторону отклонения Th2 часто характеризуются изменением микробиома, где *S. aureus* играет специфическую роль. Показано, что присутствие во внутрислизистой оболочке *S. aureus* связано с более высоким спонтанным выделением IL-5, который в свою очередь отвечает за активацию эозинофилов и базофилов, тем самым способствуя развитию и поддержанию аллергического воспаления [9, 33].

Проблема идентификации микроорганизмов в нижних дыхательных путях и альвеолах обусловлена сложностью при заборе материала, связанной с исключением его контакта с материалом верхних дыхательных путей, содержащим разнообразные микроорганизмы. Кроме того, образцы из легких у здорового человека могут иметь низкое содержание микробных биомасс, что делает практически невозможным применение классических культуральных методов для идентификации микробиотических сообществ нижних дыхательных путей. Поэтому вопрос о влиянии микробиоты нижних дыхательных путей на развитие и течение бронхиальной астмы (БА) остается открытым. Ряд микробиологических исследований в этой области демонстрируют отличия состава микробиоты дыхательных путей у пациентов с БА от относительно здоровых добровольцев. Так, например, у пациентов с БА установлено увеличение количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* в респираторном тракте. Потен-

циально значимыми патогенами в развитии и прогрессировании хронических обструктивных болезней легких, по мнению M. Hilty et al., являются *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* В настоящее время изучение состава сообщества микроорганизмов респираторного тракта представляет собой крайне актуальную проблему. С одной стороны, идентификация микробиома необходима для определения роли микроорганизмов в поддержании здоровья органов дыхания и развитии заболеваний бронхолегочной системы человека. С другой стороны, глубинная характеристика микробиоты легких человека (как здорового, так и при различных хронических респираторных заболеваниях) позволит оценить влияние микробиотических сообществ, ассоциированных с респираторным трактом, на особенности течения болезни. Дисбаланс микрофлоры респираторного тракта может увеличивать заболеваемость аллергией, способствуя развитию и хроническому течению воспалительного заболевания [10].

На протяжении последних лет стоял вопрос, в какой мере микробиом может влиять на иммунную систему, и этот вопрос перед собой поставили Lora V. Hooper et al. В статье приведены результаты многочисленных исследований, одним из которых являются сведения о том, что микробиота осуществляет восстановление поврежденного кишечного эпителия через MyD88-зависимый процесс, где сигнал передается в основном через миелоидные клетки, необходимые для повышения пролиферации эпителиальных клеток. Тем не менее ряд вопросов остается открытым. Во-первых, хотя и очевидно, что иммунная система формирует состав сообщества на видовом уровне, пока не ясно, влияет ли иммунная система на генетическом и физиологическом уровне на отдельные виды микробов. Во-вторых, важно определить, в какой степени иммунная система также контролирует микробный состав сообщества и местоположения в других системах органов, таких как дыхательные пути, урогенитальный тракт и кожа. Наконец, как влияют условно-патогенные микроорганизмы на дифференцировку иммунных клеток, таких как Th17- и Treg-клетки [34].

## **РОЛЬ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК В СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, состоящий во введении в

организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответствен за клинические проявления заболевания. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена – специфическая гипосенсибилизация. Именно такое название этого метода, предложенного в 1911 г. Noon и Freeman для лечения сенной лихорадки, существовало долгое время [35, 36]. Пыльцу тимopheевки вводили до сезона цветения и во время него. В дальнейшем для лечения аллергической астмы и ринита начали использовать и другие виды аллергенов (как сезонных, так и круглогодичных). Предпосылкой для поиска новых способов введения аллергенов стала необходимость в более безопасных и простых для выполнения методах АСИТ. В последующем стали рассматривать способ приема экстракта аллергена *per os*, или сублингвально, что позволяет замедлить его абсорбцию и осуществить презентацию различным факторам иммунной системы. В 1986 г. Британский Комитет по безопасности медицинских препаратов сообщил о нескольких летальных исходах после подкожной иммунотерапии, что вызвало серьезное беспокойство в отношении безопасности АСИТ. Кроме того, в тот же период на фармацевтическом рынке появились более дешевые и эффективные фармакологические лекарственные средства для лечения респираторной аллергии. На этом фоне интерес к неинъекционным способам иммунотерапии вновь возрос, и в 1986 г. были опубликованы результаты первых рандомизированных контролируемых испытаний с сублингвальным введением аллергенов. С 1990-х гг. СЛИТ широко продемонстрирована на рынке медицинских услуг. Вакцины для нее представляли собой препараты из одиночных аллергенов, что соответствовало воззрениям того времени. Прошли годы, и СЛИТ усовершенствовали, разработали документы, касающиеся производства препаратов аллергенов и методов их стандартизации, поскольку было важно не только приготовить экстракты, одинаковые по своему составу независимо от партии, но и создать исходный экстракт-основу с требуемой аллергической и (или) биологической активностью [37].

На сегодняшний день существует огромное разнообразие препаратов для СЛИТ, которые продемонстрировали высокую эффективность и хороший профиль безопасности. В России представлены «Сталораль – аллерген пыльцы березы» производства Stallergenes (Франция), стандартизированный экстракт аллергена пыльцы березы,

«Сталораль – аллерген клещей», в основе которого использован аллерген на основе запатентованной культуры *Stalmite*® APF, разработанной французской компанией *Stallergenes*, а также таблетированная форма аллергенов смеси луговых трав «Оралейр». В России также зарегистрирована смесь злаковых трав «Лайс Грасс», аллергены клещей домашней пыли «Лайс Дерматофагоидес» (*Lofarma S.p.A.*, Италия). В будущем планируется регистрация препаратов для СЛИТ, разработанных компанией *ALK-Abello*: «Гразакс» (смесь луговых трав), «Акаризакс» (аллерген клещей), «Рагвизакс» (аллерген амброзии), которые будут представлены в таблетированной форме.

Слизистая оболочка ротовой полости отличается следующими особенностями: наличием многослойного плоского эпителия и множества поверхностно лежащих мелких кровеносных сосудов, отсутствием или слабым развитием мышечной пластинки слизистой оболочки, а также отсутствием в некоторых участках подслизистой основы. Слизистая полости рта является естественным местом иммунологической толерантности (дендритные клетки (ДК), *FcR1*, *IL-10*, *IDO*-индоламино-2,3-диоксигеназа). Наличие ДК и моноцитов, способных продуцировать *IL-10* и *TGF-β*, является основной причиной поддержания толерантности. Существует все больше доказательств того, что ДК являются важными клетками-мишенями для СЛИТ, использующими слизистую оболочку как основной путь поступления. Несмотря на постоянный контакт с миллионами бактерий, колонизирующих эту область, в ней редко развиваются острые тяжелые инфекции, что указывает на существующие здесь сложные механизмы, которые способны ослабить воспалительный процесс [38].

В исследовании *J.P. Allam et al.* показано, что Т-клетки, выделенные из слизистой оболочки полости рта человека, в отличие от клеток кожи, выделяют *TGF-β*, *IL-10*, интерферон- $\gamma$  и *IL-17* (особенно в вестибулярной области) и экспрессируют *TLR-2,4*. Миндалины и окружающие лимфоидные ткани могут быть также важным местом для местной индукции толерантности к пищевым и ингаляционным аллергенам. В отличие от кишечника, где аллергены захватываются М-клетками и направляются к ДК, аллергены в слизистой оболочке ротовой полости захватываются ДК напрямую. Кроме того в миндалинах, являющихся лимфоидассоциированными тканями слизистой оболочки ротовой полости, ДК непосредственно контактируют с Т-клетками в лимфоидных фолликулах. Это отличает их от ки-

шечника, который имеет четкое разделение слизистой оболочки на индуктивную и эффекторную зоны, что и лежит в основе понимания механизма действия перорального метода специфической иммунотерапии [38].

В настоящее время в литературе имеются поллярные заключения клиницистов по вопросу эффективности пероральной АСИТ. Работы как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют об уменьшении симптомов аллергии после пероральной алерговакцинации, указывается целесообразность ее проведения при легких формах течения атопических заболеваний, а также в детской практике. В то же время в пяти исследованиях отмечена меньшая эффективность перорального метода, когда лечение проводили пыльцевыми или эпидермальными аллергенами. Более низкую эффективность пероральных пыльцевых алерговакцин авторы связывали с их быстрым разрушением в ЖКТ и, соответственно, уменьшением степени всасываемости [2, 22]. Именно с этим связаны современное преобладание сублингвального способа доставки лечебных аллергенов и практически полный отказ от пероральной АСИТ.

АСИТ воздействует на все звенья патогенеза аллергических заболеваний, предупреждая обострение и способствуя достижению длительной клинической ремиссии. Большинство побочных эффектов СЛИТ – местные реакции, которые появляются во время начала лечения и исчезают в течение нескольких дней или недель. В 2008 г. *J.P. Allam et al.* исследовали распределение клеток Лангерганса и тучных клеток в слизистой оболочке ротовой полости и пришли к следующим результатам: высокая плотность тучных клеток обнаружена в десне, в то время как низкая плотность тучных клеток – на языке и нёбе. Однако в подъязычной области тучные клетки находятся в пределах железы, что может объяснить отек подъязычного сосочка у некоторых пациентов, получающих СЛИТ. Высокая плотность клеток Лангерганса обнаружена в вестибулярной области и низкая плотность в подъязычной области. Высокая экспрессия *FcεRI* отмечена в преддверии ротовой полости [39–41].

СЛИТ лучше переносится, чем подкожная иммунотерапия. Ее преимущество заключается в высоком уровне безопасности, что позволяет рекомендовать данную терапию к самостоятельному использованию пациентами. При комплексном анализе 104 статей по СЛИТ (66 исследований), в которых предоставлена информация о безопасности и толерантности у 4 378 пациентов,

получивших около 1 181 000 доз СЛИТ, реакции слизистой оболочки полости рта (табл. 2.) наблюдались у 75% пациентов [37, 42, 43].

Т а б л и ц а 2

| Местные побочные эффекты СЛИТ     |                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Органы мишеней                    | Симптомы                            |
| Слизистая полости рта и (или) уха | Изменение вкусового восприятия      |
|                                   | Зуд губ                             |
|                                   | Отек губ                            |
|                                   | Зуд слизистой оболочки полости рта  |
|                                   | Отек слизистой оболочки полости рта |
|                                   | Зуд в ушах                          |
|                                   | Отек языка                          |
|                                   | Ожог языка                          |
|                                   | Язвы в ротовой полости              |
|                                   | Язвы на языке                       |
|                                   | Раздражение горла                   |
| Желудочно-кишечный тракт          | Тошнота                             |
|                                   | Болезненные ощущения в животе       |
|                                   | Рвота                               |
|                                   | Боль в животе                       |
|                                   | Диарея                              |

Примечание. Адаптировано из [43].

В исследовании N. Novak et al. описаны возможные местные и системные механизмы СЛИТ (рис. 3).

В первом варианте аллергены захватываются FcεRI и (или) другими структурами, которые экс-

прессируются ДК слизистой оболочки ротовой полости. Последние при физиологических условиях одновременно стимулируются микробными антигенами в слизистой оболочке ротовой полости, что способствует индукции протолерогенных механизмов ДК слизистых ротовой полости, а также регулирует экспрессию коингибиторной молекулы (B7H1, B7H3) или секрецию ИЛ-10.

Второй вариант основывается на ослабленном созревании и замедленной регуляции CD83 и CCR7 ДК слизистой ротовой полости после взаимодействия аллергена в ходе миграции в лимфоидную ткань, что может обеспечивать признак местного контакта ДК слизистой оболочки ротовой полости с Т-клетками, несмотря на классический контакт с Т-клетками в лимфоидной ткани. ДК слизистой оболочки ротовой полости в первую очередь способны регулировать Т-клеточные подтипы, включая экспрессию Т-клетками Foxp3, который увеличивается в слизистой ротовой полости во время СЛИТ. Третий вариант рассматривает увеличение в крови ИЛ-10, ИЛ-18 и сигнальной активационной молекулы лимфоцитов (SLAM), которые экспрессируются мононуклеарными клетками периферической крови, а также сывороточного уровня IgG, количества Foxp3 экспрессируемого Т-клетками во время СЛИТ.

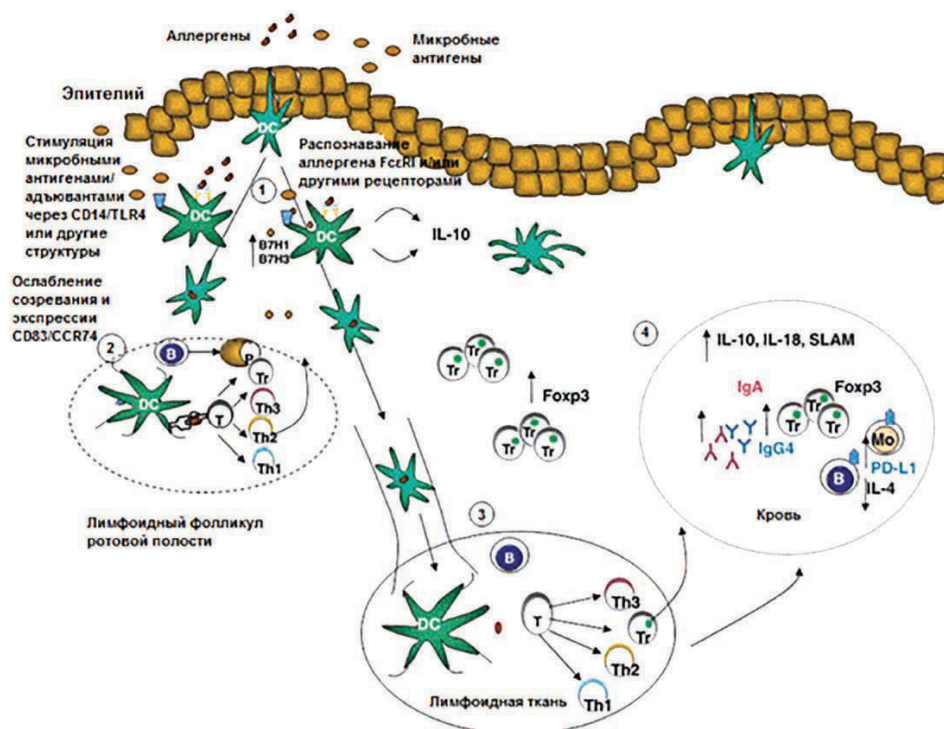


Рис. 3. Возможные местные и системные механизмы сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (адаптировано из [44])

Более того, экспрессия лиганда запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) регулируется В-клетками и моноцитами в периферической крови у пациентов, которые получили СЛИТ, особенно в сезон аллергенов, в то время как продукция ИЛ-4 в этот период снижается. В целом данные процессы могут протекать параллельно с индукцией толерантности и клинической эффективности СЛИТ [44]. Факторы риска для возникновения тяжелых побочных эффектов не установлены, но есть предположение, что пациенты, которые ранее имели системные реакции на подкожную иммунотерапию, подвержены повышенному риску. На основании анализа клинических испытаний и данных постмаркетинговых наблюдений экспертами WAO была утверждена номенклатура MedDRA для разработки клинически обоснованной классификации местных реакций СЛИТ (табл. 3). Необходимо отметить, что данная классификация учитывает желудочно-кишечные явления, связанные со СЛИТ, которые расцениваются как местные реакции, если присутствуют только симптомы в ротовой полости, или как системные в случае наличия симптомов других систем [36, 41].

При рассмотрении данной проблемы на меморандуме Всемирной организации по аллергии 2009 г. осталось большое количество нерешенных проблем, одними из которых были следующие вопросы: служат ли инфекционные процессы или повреждения слизистой рта и глотки (язвочки, гингивит, парадонтоз и т.д.) факторами риска развития системных реакций на СЛИТ? В каких клинических ситуациях от СЛИТ стоит воздержаться (инфекция дыхательных путей, обострение астмы и гастроэнтерит в недавнем прошлом) [37]?

Таким образом, СЛИТ широко признается аллергологами во всем мире в качестве альтернативы обычной подкожной иммунотерапии. Исследования последних лет обеспечили более глубокое понимание местных и системных иммунологических особенностей в ответ на СЛИТ. Также на сегодняшний момент сведения, полученные за последние годы, показали, что вопрос о роли барьерной функции слизистых оболочек при возникновении побочных эффектов при проведении СЛИТ остается открытым и требует дальнейшего исследования.

Т а б л и ц а 3

| Классификация местных реакций при проведении СЛИТ                                                                          |                                                                                                             |                                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Показатель                                                                                                                 | Степень тяжести                                                                                             |                                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                                            |
|                                                                                                                            | 1-я степень                                                                                                 | 2-я степень                                                                                                     | 3-я степень                                                                        | Неизвестно                                                                                                 |
| Отек слизистой полости рта, языка или губ<br>Раздражение горла<br>Боли в животе<br>Рвота<br>Диарея<br>Изжога<br>Отек языка | Незначительные<br>Или<br>Не требует назначения симптоматического лечения<br>И<br>Не требует прерывания СЛИТ | Умеренно выраженные<br>Или<br>Требуется назначения симптоматического лечения<br>И<br>Не требует прерывания СЛИТ | Симптомы соответствующие 2-й степени<br>И<br>Прерывание СЛИТ из-за местной реакции | Лечение прервано, но нет объективных и (или) субъективных данных о тяжести симптомов от пациента или врача |

П р и м е ч а н и е. Любая местная реакция может быть немедленной (менее 30 мин или отсроченной). Адаптировано из [43].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цыпкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей // *Российский аллергологический журнал*. 2011; 2: 22–25.

2. Выхристенко Л.Р. Механизмы пероральной толерантности к аллергенам // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 4: 16–24.
3. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (4): 4–12.
4. Гуцин И.С. Трансэпителиальный запуск аллергического ответа // *Российский аллергологический журнал*. 2016; 3: 3–10.
5. Гуцин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей // *Иммунология*. 2015; 36 (1): 45–50.
6. Гуцин И.С. Аллергическая проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // *Пульмонология*. 2006; 3: 5–13.

7. Гуцин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия // *Российский аллергологический журнал*. 2007; 2: 3–16.
8. Гуцин И.С. Преодоление аллергенами тканевого барьера – решающая форма предрасположения к аллергии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 9: 8–13.
9. Zhang N., Crombruggen K. Van, Gevaert E., Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases // *Allergy*. 2016; 71 (3): 295–304.
10. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А., Куликов Е.С., Деев И.А., Кириллова Н.А. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 3–4: 71–76.
11. Sehti S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
12. Рязанцева С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // *Вестник оториноларингологии*. 2000; 3: 60–64.
13. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa // *Eur. Arch. Otorhinolaryng.* 1995; 252 (1): 8–21.
14. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. et al. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryng et Pathol Respiratoriae*. 1998; 4 (1–2): 74–83.
15. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // *Иммунология*. 1997; 4: 7–13.
16. Brandtzaeg P. Two types of IgA immunocytes in man // *Nature New Biol.* 1973; 243: 126: 142–143.
17. Pipkorn U., Karlsson G., Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (6): 172–178.
18. Безрукова Е.Б., Молотиллов Б.А. Динамика клинической картины и показателей локального иммунитета при проведении аллерген-специфической иммунотерапии при сочетанных формах сенсибилизации у больных поллинозом // *Российский аллергологический журнал*. 2010; 3: 14–18.
19. Шабашова Н.В. Микробиоценоз и внутриэпителиальная иммунная система желудочно-кишечного тракта человека // *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2011; 2: 166–178.
20. Мануйлов А.М., Болоков М.С., Гурмиков Б.Н. Роль барьерной функции желудочно-кишечного тракта в клинической практике. Обзор литературы // *Новые технологии*. 2012; 4: 302–307.
21. Muir A.B., Benitez A.J., Dods K., Spargel J.M., Fillon S.A. Fillon Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy // *Allergy*. 2016, 71 (9): 1256–1263.
22. Выхристенко Л.Р. Методы мукозальной специфической алерговакцинации // *Имунопатология, аллергия, инфектология*. 2001; 4: 63–86.
23. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat Rev Immunol.* 2003; 4 (3): 331–341.
24. Sheridan B.S., Lefrancois L. Intra-epithelial lymphocytes: to serve and protect // *Curr. Gastroenterol. Rept.* 2010; 12 (6): 513–521.
25. Павлова К.С. Уход за кожей как способ восстановления микробиома у больных атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2014; 1: 17–22.
26. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Островский А.Д. и др. Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения // *Иммунология*. 2013; 34 (2): 91–94.
27. Hibino K., Samaranayake L.P., Hagg U., Wong R.W., Lee W. The role of salivary factors in persistent oral carriage of Candida in humans // *Arch. Oral. Biol.* 2009; 54 (7): 678–683.
28. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis // *Oral. Pathol. Med.* 2003; 32 (10): 586–594.
29. Епишев В.А. Состояние полости рта при хронических гастритах. Ташкент: Мед. УзССР, 1972: 162.
30. Ильина Е.И., Хазанова В.В., Савкина Г.Д. Состояние толстого кишечника у больных с хроническими формами стоматитов // *Стоматология*. 1973; 1: 11–13.
31. Банченко Г.В. Сочетанные поражения слизистой оболочки полости рта и внутренних органов. М.: Медицина, 1979: 190.
32. Болезни органов пищеварения; под. ред. Мсевича Ц.Г., Рысса. М.: Медицина, 1975: 688.
33. Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Principles and practice of infectious disease; G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R (Eds); 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005: 2701.
34. Lora V., Hooper Dan R. Littman and Andrew J. Macpherson, Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. 2012; 336: 1268–1273.
35. Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал*. 2004; 2: 32–38.
36. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Доктор. Ру*. 2010; 53 (2): 16–19.
37. Philippe J. Bousquet, Linda S. Cox, Stephen R. Durham и др. Сублингвальная иммунотерапия Меморандум Всемирной организации по аллергии 2009 // *Астма*. 2010; 11 (1): 5–57.
38. Novak N., Allam J.-P. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (s95): 22–24.

39. Allam J.-P., Stojanovski G., Friedrichs N., Peng W., Bieber T., Wenzel J., Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new applications sites of allergens in sublingual immunotherapy? // *Allergy*. 2008; 63 (6): 720–727.
40. Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е. Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии // *Пульмонология*. 2006; 2: 38–43.
41. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // *Медицинский совет*. 2013; 3: 10–19.
42. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современные возможности // *Астма и аллергия*. 2015; 3: 16–20.
43. Passalacqua G., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Canonica G.W., Casale T.B. et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 93–98.
44. Novak N., Bieber T., Allam J.-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011. 66 (6): 733–739.

Поступила в редакцию 26.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва.

Амантурлиева Мирангуль Есенгельдыевна, клинический ординатор, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва.

(✉) Амантурлиева Мирангуль Есенгельдыевна, e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru.

УДК 616-056.43-018.73-092.19-085.37

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-32-46

For citation: Kurbacheva O.M., Amanturlieva M.E. The role of barrier function of mucous membranes in allergic diseases and sublingual allergen – specific immunotherapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 32–46

## The role of barrier function of mucous membranes in allergic diseases and sublingual allergen-specific immunotherapy

Kurbacheva O.M., Amanturlieva M.E.

National Research Center (NRC) Institute of Immunology  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russian Federation

### ABSTRACT

Currently one of the factors of allergy predisposition is the increase in barrier permeability of the mucous membranes of the respiratory system and the gastrointestinal tract (GIT). It defines the probability of an emergence of an allergic response. To understand the mechanisms of the interaction of the mucous membranes of different systems that explain their common function is undoubtedly necessary for discussion of this problem. The features of microbiome influence and the changes of the microbiome state during the formation of the immune response to the contact with allergens are of particular interest. The structure of the epithelial barrier of the airways and GIT, and mechanisms of allergen transport through barrier systems with the subsequent interaction with the cells (?) associated with barrier fabrics have been considered. The possible role of the barrier function of mucous membranes in conducting sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) is discussed.

**Key words:** barrier function of mucous membranes, allergens, microbiome, sublingual allergen, specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis.

### REFERENCES

1. Tsyvkina A.A., Luss L.V., Tsarev S.V. Mukozal'nyy immunitet pri patologii verhnih dyhatel'nyh putej [Mucosal immunity in the upper airways dysfunction] // *Rossiyskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2011; 2: 22–25 (in Russian).
2. Vykhrystsenko L.R. Mehanizmy peroral'noj tolerantsnosti k allergenam [Mechanisms of oral tolerance to allergens] // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015; 4: 16–24. doi: 10.14427/jipai.2015.4.16 (in Russian).

3. Shabashova N.V., Danilova E.U. Mestnyj immunitet i mikrobiota rotovoj polosti (obzor) [Mucosal immunity and oral microbiota (Review)] // *Problemy medicinskoj mikologii – Problems in Medical Mycology*. 2015; 17 (4): 4–12 (in Russian).
4. Gushchin I.S. Transjepitelial'nyj zapusk allergicheskogo otveta [Transepithelial initiation of allergic response] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2016; 3: 3–10 (in Russian).
5. Gushchin I.S. IgE-oposredovannaja giperchuvstvitel'nost' kak otvet na narushenie bar'ernoj funkcii tkanej [IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue disfunction] // *Immunologiya – Immunology*. 2015; 36 (1): 45–50 (in Russian).
6. Gushchin I.S. Allergicheskaja pronicaemost' bar'ernyh tkanej - strategicheskaja problema allergologii [Allergic permeability barrier of tissue is a strategic problem of Allergy] // *Pul'monologija – Pulmonology*. 2006; 3: 5–13 (in Russian).
7. Gushchin I.S. Jepidermal'nyj bar'er i allergija [Epidermal barrier and allergy] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2007; 2: 3–16 (in Russian).
8. Gushchin I.S. Preodolenie allergenami tkanevogo bar'era – reshajushhaja forma predispolozhenija k allergii [Overcoming allergens tissue barrier is the decisive form of predisposition to allergies] // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija – Journal of Pathophysiology and Experimental Therapy*. 2009; 9: 8–13 (in Russian).
9. Zhang N., Crombruggen K. Van, Gevaert E., Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases // *Allergy*. 2016; 71 (3): 295–304. doi: 10.1111/all.12809.
10. Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Karnaushkina M.A., Kulikov E.S., Deev I.A., Kirillova N.A. The Sostav soobshhestva mikroorganizmov v dyhatel'nyh putjah u zdorovyh lic i bol'nyh bronhial'noj astmoj [Airways Microbial Community Composition in Healthy Individuals and Bronchial Asthma Patients] // *Vestnik rossijskoj akademii medicinskib nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 3–4: 71–76 (in Russian).
11. Sehti S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365. doi: 10.1056/nejm-ra0800353.
12. Rjazanceva S.V., Hmel'nickaja N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoj obolochki v zashhite LOR-organov ot potencial'no patogennyh dlja organizma antigennyh faktorov [The role of mucosa in protection of respiratory tract from potentially pathogenic for the organism of antigenic factors] // *Vestnik otorinolaringologii – Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2000; 3: 60–64 (in Russian).
13. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa // *Eur. Arch. Otorhinolaryng.* 1995; 252 (1): 8–21. doi: 10.1007/bf02484429.
14. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. et al. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa // *Folia Otorhinolaryng et Patbol Respiratoriae*. 1998; 4 (1–2): 74–83.
15. Beljakov I.M. Immunnaja sistema slizistyh [The immune system of the mucous] // *Immunologija – Immunology*. 1997; 4: 7–13 (in Russian).
16. Brandtzaeg P. Two types of IgA immunocytes in man // *Nature New Biology*. 1973; 243 (126): 142–143. doi: 10.1038/newbio243142a0.
17. Pipkorn U., Karlsson G., Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (6): 172–178. doi: 10.1016/0091-6749(88)90143-1.
18. Bezrukova E.V., Molotilov B.A. Dinamika klinicheskoy kartiny i pokazatelej lokal'nogo immuniteta pri provedenii allergen-spezificheskoy immunoterapii pri sochetannyh formah sensibilizacii u bol'nyh pollinozom [Dynamics of clinical symptoms and immunity local parameters during allergen - specific immunotherapy in patients with pollinosis and combined forms of sensibilization] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2010; 3: 14–18 (in Russian).
19. Shabashova N.V. Mikrobiocenoz i vnutrijepitelial'naja immunnaja sistema zheludочно-kishechnogo trakta cheloveka [Microbiocenosis and intraepithelial immune system of human gastrointestinal tract] // *Vestnik Severo-Zapadnogo Medicinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova – Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2011; 2: 166–178 (in Russian).
20. Manuilov A.M., Bolokov M.S., Gurmikov B.N. Rol' bar'ernoj funkcii zheludочно-kishechnogo trakta v klinicheskoy praktike. Obzor literatury [The role of barrier function of gastrointestinal tract in clinical practice. Literature review] // *Novye tekhnologii – New Technologies*. 2012; 4: 302–307 (in Russian).
21. Muir A.B., Benitez A.J., Dods K., Spergel J.M., Fillon S.A. Fillon Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy // *Allergy*. 2016, 71 (9): 1256–1263.
22. Vykhristsenko L.R. Metody mukozal'noj specificheskoy allergovakcinacii [Methods of mucosal specific allergovaccination in atopic diseases treatment] // *Immunopatologija, allergologija, infektologija – Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2001; 4: 63–86 (in Russian).
23. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 4 (3): 331–341. doi: 10.1038/nri1057.
24. Sheridan B.S., Lefrancois L. Intra-epithelial lymphocytes: to serve and protect // *Curr. Gastroenterol. Rept.* 2010; 12 (6): 513–521. doi: 10.1007/s11894-010-0148-6.
25. Pavlova K.S. Uhod za kozhej kak sposob vosstanovlenija mikrobioma u bol'nyh atopicheskimi dermatitom [Skin care as a way to recover microbiome in patients with atopic dermatitis] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2014; 1: 17–22 (in Russian).

26. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Ostrovsky A.D., Abramova E.S., Budikhina A.S., Arshinova S.S. Ocenka mukozal'nogo immuniteta u pacientov s disbakteriozom slizistoj obolochki rta do i posle primenenija kompleksnogo lechenija [Assessment of mucosal immunity in patients with dysbiosis mucous membranes of the mouth prior to and after the application of complex treatment] // *Immunologija – Immunology*. 2013; 34 (2): 91–94 (in Russian).
27. Hibino K., Samaranayake L.P., Hagg U., Wong R.W., Lee W. The role of salivary factors in persistent oral carriage of *Candida* in humans // *Arch.Oral. Biol.* 2009; 54 (7): 678–683. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.04.003
28. Tanida T., Okamoto T., Okamoto A., Wang H., Hamada T., Ueta E., Osaki T. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis // *Oral Patbol. Med.* 2003; 32 (10): 586–594. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00015.x
29. Epishev V.A. Sostojanie polosti rta pri hronicheskikh gastritah [Condition of the oral cavity in chronic gastritis]. Tashkent: Med. UzSSR, 1972: 162 (in Russian).
30. Ilyina E.A., Khazanov V., Savkin G.D. Sostojanie tolstogo kishechnika u bol'nyh s hronicheskimi formami stomatitov [Status of large intestine of patients with thrush infection] // *Stomatologija – Stomatologiya*. 1973; 1: 11–13 (in Russian).
31. Panchenko G.V. Sochetannye porazhenija slizistoj obolochki polosti rta i vnutrennih organov [Concomitant lesions of the mucous membrane of the mouth and internal organs]. M.: Medicine Publ., 1979: 190 (in Russian).
32. Diseases of the digestive system / under the editorship. Mavica C.G., Ryssa. M.: Medicine Publ., 1975: 688 (in Russian).
33. Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Principles and practice of infectious disease; G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R (Eds); 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005: 2701.
34. Lora V., Hooper Dan R. Littman and Andrew J. Macpherson, Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. 2012; 336: 1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.
35. Kurbacheva O.M. Allergen-spezificheskaja immunoterapija [Allergen-specific immunotherapy] // *Rossijskij allergologicheskij zhurnal – Russian Allergology Journal*. 2004; 2: 32–38 (in Russian).
36. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Allergen-spezificheskaja immunoterapija [Allergen-specific immunotherapy] // *Doktor. Ru – Doctor.Ru*. 2010; 53 (2): 16–19.
37. Philippe J. Bousquet, Linda S. Cox, Stephen R. Durham et. al. Sublingval'naja immunoterapija Memorandum Vsemirnoj organizacii po allergii 2009 [the Memorandum of the World Allergy Organization 2009] // *Astma – Asthma*. 2010; 11 (1): 5–57.
38. Novak N., Allam J.-P. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (s95): 22–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02626.x.
39. Allam J.-P., Stojanovski G., Friedrichs N., Peng W., Bieber T., Wenzel J., Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new applications sites of allergens in sublingual immunotherapy? // *Allergy*. 2008; 63 (6): 720–727. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01611.x.
40. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Shul'zhenko A. E. Bezopasnost' allergen-spezificheskoi immunoterapii [Safety of allergen-specific immunotherapy] // *Pul'monologija – Pulmonology*. 2006; 2: 38–43 (in Russian).
41. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Kozulina I.E. Allergen-spezificheskaja immunoterapija: istorija, metody i novye vozmozhnosti [Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new opportunities] // *Medicinskij sovet – Medical Council*. 2013; 3: 10–19 (in Russian).
42. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Allergen-spezificheskaja immunoterapija: sovremennye vozmozhnosti [Allergen-specific immunotherapy: modern opportunities] // *Astma i allergija – Asthma and Allergy*. 2015; 3: 16–20 (in Russian).
43. Passalacqua G., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Canonica G.W., Casale T.B. et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 93–98. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.
44. Novak N., Bieber T., Allam J.-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2011; 66 (6): 733–739. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02535.x.

Received February 26.2017

Accepted May 10.2017

Kurbacheva Oksana M., DM, Professor, NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation.  
 Amanturliева Miramgul E., Allergy Resident, NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation.

(✉) Amanturliева Miramgul E., e-mail: amanturlieva.miramgul@mail.ru.

УДК 616.24-002-073.43

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-47–59

Для цитирования: Чуяшенко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С., Просекина Н.М., Перова Т.Б. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 47–59

## Ультразвуковое исследование легких при пневмонии

Чуяшенко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С., Просекина Н.М., Перова Т.Б.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия широко обсуждается диагностическая информативность ультразвука при многочисленном спектре заболеваний органов грудной клетки (пневмония, периферические объемные образования, заболевания плевры, пневмоторакс). Преимущества ультразвукового исследования – отсутствие лучевой нагрузки, получение изображения в реальном времени, отчетливая визуализация субплевральных отделов легких и реберно-диафрагмальных синусов – дают возможность использовать ультразвук в педиатрической практике для частого мониторинга динамики пневмонии. Применение ультразвукового исследования в диагностическом алгоритме у пациентов взрослого контингента с пневмонией в отечественной клинической практике широко не используется.

В статье подробно излагаются методика ультразвукового исследования органов грудной клетки, ультразвуковая анатомия, ультразвуковая картина в зависимости от морфологического субстрата патологического образования, его локализации, протяженности.

Представлен обзор библиографических данных об ультразвуковой семиотике пневмоний в зависимости от типа воспалительного инфильтрата (гипо- и гиперэхогенные структуры различной формы, протяженности, артефакты, А-линии, В-линии). Обоснована необходимость использования ультразвука для мониторинга течения пневмонии с целью оценки эффективности терапии.

Указано, что до настоящего времени не раскрыты полностью возможности ультразвукового исследования в зависимости от морфологической формы воспаления, нет данных о сопоставлении ультразвукового исследования, рентгенографии и компьютерной томографии. Не установлена периодичность ультразвукового мониторинга воспалительных заболеваний легких.

Ввиду безопасности и широкой доступности метода в сочетании с использованием режима цветного доплеровского картирования ультразвуковое исследование может занять надлежащее место в алгоритме лучевой диагностики у больных воспалительными заболеваниями легких.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, пневмония, мониторинг динамики воспаления, доплерография легких, консолидация, гипоехогенный участок, артефакты, А-линии, В-линии.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий одним из широко изучаемых вопросов ультразвуковой диагностики является оценка диагностической информативности ультразвука при заболеваниях легких [1–4]. Подтверждением этому служит BLUE про-

токол – ургентная сонография легких при острой респираторной недостаточности, разработанный в Германии D. Lichtenstein в 2008 г. [1, 2]. О востребованности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике различных заболеваний легких, таких как пневмоторакс, отек легких, пневмония, эмфизема, периферические объемные образования, заболевания плевры, свидетельствуют многочисленные публикации последних десятилетий [1, 3, 5–8].

✉ Чуяшенко Елена Васильевна, e-mail: chuyashenko.lena@mail.ru.

Данные нозологические формы требуют в критической ситуации экстренной диагностики, которая возможна при ультразвуке легких [9–13].

Одним из основных преимуществ данного метода является отсутствие лучевой нагрузки. Несмотря на то что за рубежом компьютерная томография считается «золотым стандартом» для выявления пневмонии и других легочных поражений у взрослых [14–16], Goran Roic (2016) полагает, что она не может быть использована в первую очередь в стандартах оказания медицинской помощи педиатрическому контингенту больных с подозрением на пневмонию из-за высокой дозы облучения [6, 17, 18].

В публикациях Д.В. Сафонова и соавт. (2014) отмечается преобладание точности УЗИ легких по сравнению с рентгенографией легких при пневмонии у детей [19]. Авторы также приводят данные о том, что УЗИ может конкурировать в некоторых случаях с точностью компьютерной томографии, например в диагностике абсцесса легкого. В связи с этим ультразвуковое исследование используется в педиатрической практике для частого мониторингирования динамики пневмонии [17–20].

За рубежом ультразвук используется не только в педиатрической практике, но и у взрослых пациентов [17, 21–24]. Так, достаточно широко применяется ультразвуковое мониторингирование патологических процессов в легких, включая кардиогенный отек, пневмоторакс, плевральный выпот, пневмонии, периферические объемные образования, ателектаз [7, 9, 25–29]. Применение же ультразвукового исследования в диагностическом алгоритме у пациентов с пневмонией в отечественной клинической практике не нашло должного применения.

Несмотря на эффективность использования ультразвука для диагностики пневмонии, в литературе нет единой точки зрения о диагностической информативности данного метода лучевой диагностики при воспалительных процессах в легких, а многие вопросы остаются нераскрытыми и являются предметом дискуссии [30]. Так, Т.И. Дианова, Д.В. Сафонов (2015), L. Gargani и соавт. (2013), M. Trezzi и соавт. (2013), F. Cortellaro и соавт. (2016) столкнулись с проблемой интерпретации причины артефакта В-линий (признак уплотнения интерстициальной стромы легких), поскольку данные артефакты обнаружены авторами не только при пневмонии, но и в случае фиброзных изменений интерстиция при пневмосклерозе, бронхолегочной дисплазии или легочно-венозной гипертензии в легких при сердечной недостаточности [10, 31–33].

По мнению Е.Б. Ольховой, Д.В. Хаспекова, Г.С. Буваевой (2004), помимо пневмонии, безвоздушным фрагментом легочной ткани может быть ателектаз на фоне аспирации инородных тел, который визуализируется аналогичным образом [34]. Поэтому эхографически дифференцировать безвоздушные участки легочной паренхимы по этиологическому признаку затруднительно. W. Guyi, J. Xiaoying (2016), C. Gwrg и соавт. (2013), P. Nazerian и соавт. (2013) предложили критерии дифференцировки ателектаза, пневмонии и легочной эмболии с помощью доплерографии на основании различий в васкуляризации легочной ткани. Авторы считают, что сосудистые показатели, такие как индекс пульсации, соотношение между начальной и пиковой систолической скоростью кровотока, могут быть полезными для дифференциальной диагностики между уплотнениями в легких различной этиологии. Степень реактивной вазоконстрикции оценивалась на основе анализа спектрального сигнала кровотока в сегментных ветвях легочной артерии с учетом сопротивления средней величины нескольких сосудов [9, 14, 35, 36].

Так, при ателектазе легких, вызванном нарушением бронхиальной проходимости, сохраняется кровоток с высоким сопротивлением [36]. Плевропневмония как участок воспалительной инфильтрации имеет кровоток умеренного импеданса [9]. Легочная эмболия с учетом отсутствия какого-либо кровотока является аваскулярным участком по данным доплерографии [14]. С учетом этих данных гемодинамические изменения, наблюдаемые в региональной легочной артерии при пневмонии, могут быть объяснены реактивной вазоконстрикцией вследствие локальной гипоксии.

Симптом воздушной бронхографии является специфическим признаком для диагностики пневмонии, означающий, что в результате реактивной вазоконстрикции риск возникновения гипоксии меньше, потому что воздух все еще может частично заполнить альвеолы во время вдоха. При ателектазе легких, вызванном механической обструкцией, полная обструкция дыхательных путей приводит к региональной гипоксии и тяжелой реактивной вазоконстрикции. Неоваскуляризация является характерным признаком консолидации опухоли, на долю которого приходится поток крови с низким сопротивлением [28, 35, 37].

Существуют различные трактовки феномена «воздушной бронхографии» при ультразвуковом исследовании легких [15, 20, 34, 38, 39]. Г.С. Буваева и соавт. (2004) при проведении ультразвуко-

вого исследования выделили феномен «воздушной бронхограммы» у 51,1% больных в острой фазе заболевания, наличие которого считает положительным прогностическим признаком, свидетельствующим о тенденции к восстановлению воздушности легочной ткани. Однако данная точка зрения остается дискуссионной, так как при проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки симптом «воздушной бронхографии» свидетельствует о явно выраженном воспалительном субстрате.

S. Mongodi, G. Via (2016) охарактеризовали данный феномен как динамические гиперэхогенные линейные (древовидные) воздушные бронхограммы, представленные бронхами, наполненными воздухом и выделениями [40]. S.A. Alzahrani и соавт. (2017) утверждают, что обнаружение ультразвуком динамического воздуха (симптом бронхографии) является полезным для дифференциации диагностики обструктивного ателектаза от пневмонии [15]. Но эти результаты весьма сомнительны с учетом интерпретации рентгенограмм, где симптом воздушной бронхографии также является дифференциальным критерием данных нозологических форм. В целом авторы мета-анализа едины во мнении, что использование ультразвука легких может значительно уменьшить лучевую нагрузку и позволит получать более точную диагностическую информацию по сравнению с рентгенограммами у реанимационных пациентов с легочной консолидацией [15].

В современных литературных источниках приводятся данные о сопоставлении ультразвукового исследования, рентгенографии и компьютерной томографии при исследовании пневмонии. На основании мета-анализа данных лучевых методов диагностики у пациентов с дыхательной недостаточностью M.A. Chavez и соавт. (2014) установили, что при диагностике пневмонии чувствительность ультразвукового исследования составляет 97%, а специфичность 94%. Признавая роль компьютерной томографии как «золотого стандарта», авторы в то же время подчеркивают определенные проблемы при использовании данного метода (транспортировка тяжелых пациентов, диагностика у беременных женщин и детей, частое мониторирование динамики) и утверждают, что ультразвуковое исследование в опытных руках является высокоточным диагностическим инструментом [41].

Параллельно в Китае Q.J. Hu, Y.C. Shen (2014) опубликовали результаты аналогичного исследования, во многом совпадающие с данными M.A. Chavez и соавт. (2014). Авторы утверждают,

что хотя компьютерная томография является диагностическим инструментом с высокой чувствительностью и специфичностью, но не всегда доступна в узкопрофильных больницах, а с учетом высокой дозы облучения недопустима для диагностики у беременных и детей.

В последние десятилетия ультразвук показал высокую диагностическую эффективность в оценке патологических состояний легких. Данный метод облегчает диагностику и мониторинг воспалительного инфильтрата непосредственно у постели больного, что делает его альтернативным рентгенографии в условиях отделения реанимации. Ультразвуковое исследование, по данным Q.J. Hu и соавт. (2014), является удобным, недорогим, неинвазивным и надежным методом диагностики легочных заболеваний [18].

Более низкие показатели диагностической эффективности сопоставления данных компьютерной томографии, рентгенографии и ультразвука легких в феврале 2017 г. представили S.A. Alzahrani и соавт. – чувствительность 85% и специфичность 93%, что ниже от ранее представленных данных M.A. Chavez и соавт. (2014). Полученные результаты авторы связывают с сомнительными данными при обнаружении глубоких альвеолярных поражений, а также наложения анатомических структур, хотя при использовании доплерографии и правильной интерпретации сонографической картины открывается возможность оценки региональной васкуляризации воспалительного инфильтрата, что полезно в дифференциальной диагностике и невозможно при рутинной рентгенографии. A. Reissig и соавт. (2012) в своих исследованиях пневмонии предложили следующие рамки мониторинга динамики: 1-е, 5-, 8-, 13-, 16-е сут лечения, что, по мнению авторов, позволяет более точно диагностировать положительную или отрицательную динамику [39].

Наряду с противоречивыми данными о результативности ультразвукового исследования пневмонии не раскрыты полностью возможности УЗИ в зависимости от морфологической формы воспаления, локализации процесса. Также требуют уточнения контрольные точки мониторинга динамики воспалительного инфильтрата. В то же время ввиду безопасности и широкой доступности метода в сочетании с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) ультразвуковое исследование может занять надлежащее место в алгоритме лучевой диагностики у больных воспалительными заболеваниями легких.

На сегодняшний день достаточно полно разработана методика ультразвукового исследования органов грудной клетки. Для исследования легких наиболее часто применяются датчики конвексного типа с частотой 4 МГц и линейного типа с частотой 8 МГц [41]. Однако при использовании линейных датчиков возникают трудности с получением изображения в межреберных промежутках за счет существенного ограничения площади обследования. Тем не менее плевра и поверхностно расположенные изменения в легких видны значительно лучше, чем при рентгенологическом исследовании. У взрослого пациента глубина исследуемого поля, как правило, составляет 16–18 см [30].

Сканирование чаще всего проводится полипозиционно из субкостального, межреберного, парастернального, паравerteбрального и надключичного доступов в положении пациента сидя и лежа. Выбор доступа сканирования, положение больного, используемый датчик и частоты определяются индивидуально [20, 24, 38] (рис. 1).

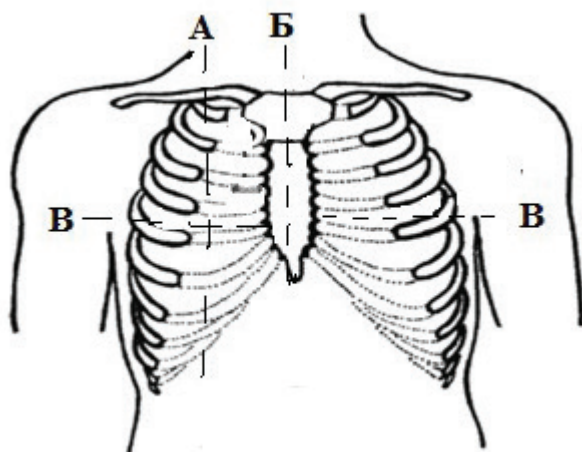


Рис. 1. Линии ультразвукового сканирования при исследовании легких: А – среднеключичная линия; Б – стернальная линия; В – межреберная линия

В норме при ультразвуковом исследовании легких визуализируются следующие структуры: гипоэхогенный слой подкожной жировой клетчатки, ребра, которые из-за плотной костной структуры отражают ультразвуковые волны и создают акустические тени. Сразу под ребрами плевральная линия, которая является границей между мягкими тканями грудной стенки и легким (париетальная и висцеральная плевры), затем собственно воздушная легочная ткань, которая представлена реверберационными артефактами (А-линиями и единичными В-линиями) (рис. 2) [10, 24, 42].

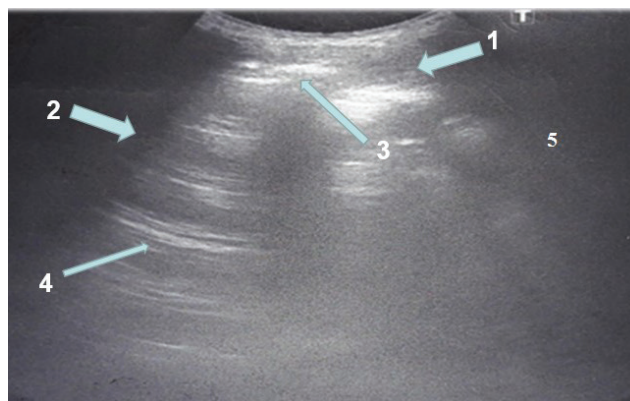


Рис. 2. Ультразвуковое исследование легких у здорового пациента: 1 – подкожная жировая клетчатка; 2 – акустическая тень ребра; 3 – гиперэхогенная линия плевры; 4 – гиперэхогенные А-линии – феномен отражения ультразвукового луча от воздуха в альвеолах; 5 – единичные В-линии, реверберационные ультразвуковые сигналы вертикально направленные

До настоящего времени предметом дискуссии является причина визуализации гиперэхогенной линии – это собственно плевра или артефакт ультразвукового изображения из-за феномена отражения ультразвукового луча от воздуха в альвеолах и мягкими тканями грудной стенки [6, 12, 28, 43]. Несмотря на эти дебаты, визуализация плевральной линии с успехом используется в оценке состояния органов дыхания. Наличие этой линии является одним из признаков отсутствия пневмоторакса. Плевральная линия движется синхронно с дыханием, и эти движения получили название скольжения легких. Наряду с плевральной линией обычно наблюдается несколько гиперэхогенных горизонтальных линий на равных промежутках от плевральной линии и друг от друга, которые являются результатом реверберации. Эти линии называют А-линии (см. рис. 2). В совокупности со скольжением легких эти реверберационные артефакты представляют собой картину нормального или избыточного содержания воздуха в альвеолах [7, 12, 25, 26].

При уменьшении воздушности легочной паренхимы вследствие накопления жидкостного субстрата в альвеолах или развития фиброза разница в акустическом импедансе между измененной легочной паренхимой и окружающими тканями уменьшается, что позволяет ультразвуковому лучу частично проникать в легочную паренхиму в зоне междольковых перегородок с формированием реверберационных ультразвуковых вертикально направленных сигналов, которые получили название В-линии (рис. 3) [10, 44, 45]. В литературе встречаются различные термины для обозначения В-линии при исследовании легких: ультразвуковые артефакты по типу хвоста коме-

ты, артефакт хвоста кометы, артефакт, легочные ракеты [6, 43, 46], ультразвуковое изображение хвоста кометы [47], хвост кометы, изображение хвоста кометы [46, 48].

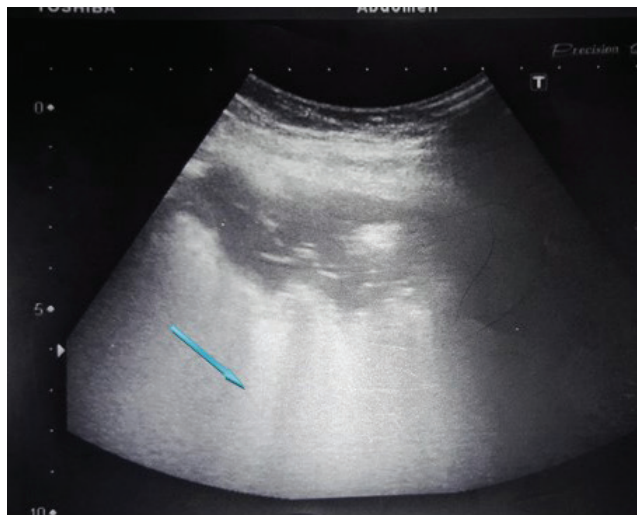


Рис. 3. Множественные вертикальные артефакты, представляющие собой В-линии (хвост кометы)

Множественные В-линии считаются ультразвуковым признаком уплотнения интерстициальной стромы легких, и их количество увеличивается по мере уменьшения аэрации легких и увеличения плотности легочной ткани [29, 43]. Если аэрация легких продолжает уменьшаться, то это может привести к консолидации (уплотнению) легочной ткани, что сопровождается появлением возможности ультразвуковой визуализации собственно легочной паренхимы.

Механизмы формирования В-линий при исследовании легких до конца не выяснены. В соответствии с современными представлениями о природе В-линий они образуются от множества мелких субплеврально расположенных реверберационных поверхностей на границе между воздушными альвеолами и содержащими интерстициальную жидкость междольковыми перегородками [29, 33, 42]. Воздух и жидкость представляют собой элементы с очень высоким градиентом акустического сопротивления. В результате попадания ультразвука на границу между заполненными жидкостью междольковыми промежутками и воздушными альвеолами возникают множественные реверберации, которые визуализируются на экране в виде вертикальных линейных артефактов. Таким образом, основным физическим элементом для формирования В-линий выступает утолщенная междольковая перегородка [33, 42]. Однако в практике могут наблюдаться не только обозначенные выше, но и другие структур-

ные изменения, которые способны генерировать В-линии. Таковыми являются увеличение содержания жидкости в паренхиме легких (отек легких, пневмония) [29, 33, 42], увеличение тканевого компонента легочной паренхимы (опухолевый компонент), снижение вентиляции и воздушности легких (ателектаз, воспалительная инфильтрация) [6, 27].

В-линии могут наблюдаться и в норме, особенно в нижнелатеральных и наддиафрагмальных отделах легких. Частота их выявления в норме 14–28% [49]. При выполнении компьютерной томографии на данных участках определялось локальное уплотнение междольковых перегородок за счет компрессии печенью извне. Поэтому количество ультразвуковых артефактов легких по типу «хвоста кометы» менее пяти считается клинически незначимым. Таким образом, В-линии встречаются как при различных патологических состояниях в легких, так и в норме, представляя собой неспецифический признак. Поэтому данный артефакт требует целенаправленного исследования с обязательным учетом всего комплекса клинико-инструментальных и лабораторных данных [29, 42].

При ультразвуковой оценке паренхимы легкого у больных пневмонией дифференцируются его безвоздушные участки, оцениваются края данных участков, наличие деструктивных очагов в легочной паренхиме, феномен «воздушной бронхограммы» [6, 39]. Воздушная бронхограмма (рис. 4) визуализируется в виде линейных гиперэхогенных сигналов, представляющих собой отражение ультразвука от воздуха в бронхах и радиально расходящихся от корня к периферии.

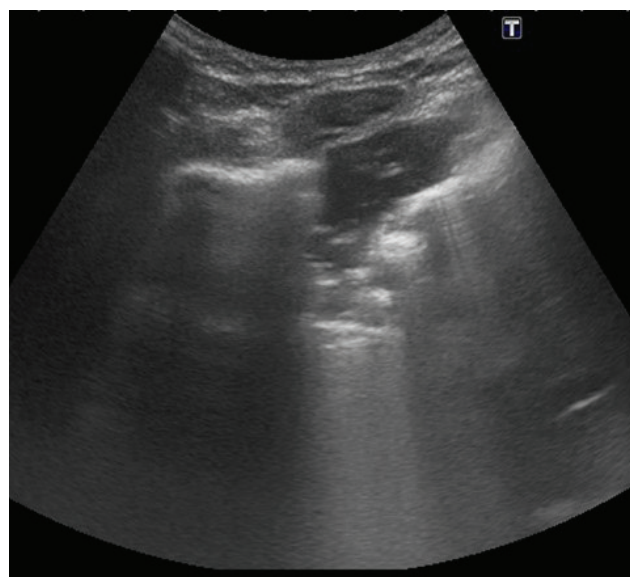


Рис. 4. Симптом воздушной бронхографии

Количество и распределение элементов воздушной бронхограммы зависит от степени тяжести пневмонии и служит одним из важных критериев ее обратного развития. Чувствительность ультразвуковой визуализации пневмонии в В-режиме при наличии синдрома воздушной бронхографии составляет около 90% [39, 40, 50].

Как показано в публикациях V.A. Caiulo и соавт. (2013), воздушная бронхография доказывает бронхиальную проходимость и исключает ателектаз. По результатам исследования данных авторов наличие указанного симптома выявлено у 78% больных [24].

Помимо безвоздушного участка и синдрома воздушной бронхографии встречаются такие артефакты, как хвост кометы, которые, как упоминалось выше, служат ультразвуковым признаком интерстициальных изменений в легких различной этиологии, в том числе воспалительной [29, 33].

При цветовом доплеровском картировании в пораженном фрагменте в острую инфильтративную стадию воспаления проявления гиперемии визуализируются в виде цветowych локусов, которые прослеживаются на фоне снижения воздушности легочной ткани и уплотнения легочной паренхимы [28, 35, 51]. В литературе обсуждаются варианты ультразвуковой картины в зависимости от морфологического субстрата воспаления [18, 39, 52].

Так, паренхиматозная пневмония, а именно плевропневмония (долевая, сегментарная, полисегментарная), по данным Michael Blaivas (2012), Т.И. Диановой, Д.В. Сафонова (2015), встречается в 98% исследуемых случаях пациентов. L. Long и соавт. (2017) описывают ультразвуковую картину плевропневмонии как безвоздушную зону треугольной формы, занимающую объем от сегмента до доли, с нечеткими контурами и симптомом воздушной эхобронхограммы (рис. 5) [31, 38, 50]. У 30% больных при долевых поражениях выявляются утолщение плевральных листков и выпот в плевральной полости [5, 17].

В литературе имеется ограниченное количество источников с описанием ультразвуковой картины очаговой пневмонии. Данный вид воспалительной инфильтрации описан как субплевральный воспалительный субстрат с однородной либо неоднородной гипоехогенной структурой не более 20 мм (рис. 6) [19].

По данным V.P. Shah и соавт. (2013), участки консолидации до 1 см с симптомом бронхографии расцениваются как уплотнения легких в рамках очаговой пневмонии. В то же время авторы считают, что ультразвуковое исследование обладает малой чувствительностью при воспалитель-

ном инфильтрате с небольшой протяженностью и компьютерная томография грудной клетки может быть более точным эталоном, особенно при очень малых консолидациях легких [20]. V.A. Caiulo и соавт. (2013) интерпретировали очаговую пневмонию как участок с несколькими сливающимися В-линиями [24].

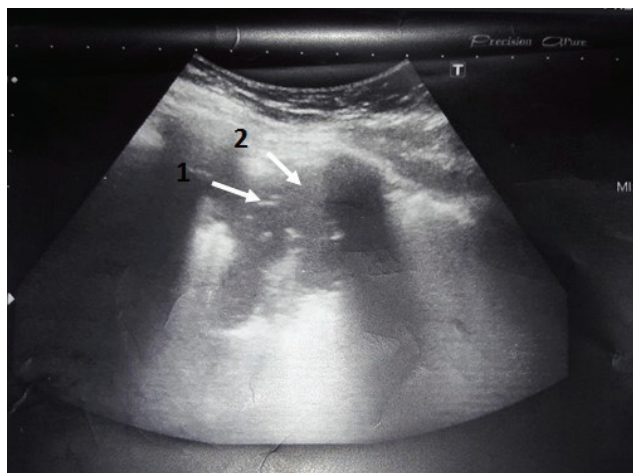


Рис. 5. Эхограмма сегментарной пневмонии с элементами воздушной бронхограммы (1) в гипоехогенном воспалительном инфильтрате (2)

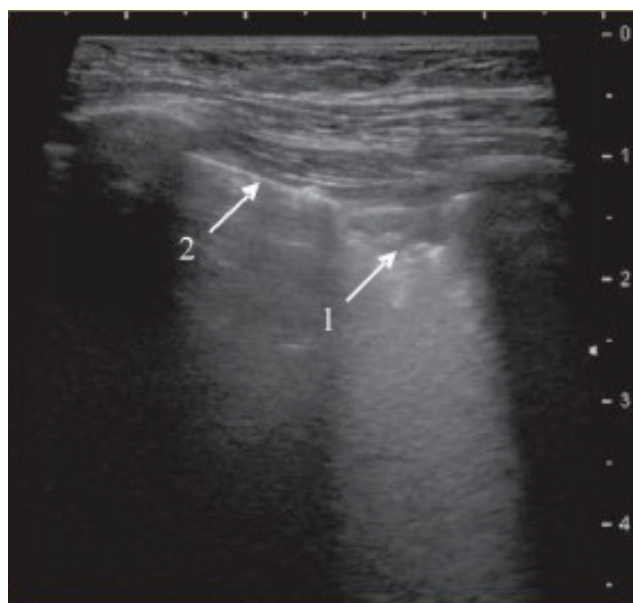


Рис. 6. Эхограмма очаговой пневмонии в виде мелкого однородного гипоехогенного очага (1) с неровным контуром, окруженного воздушной легочной тканью (2) [31]

Интерстициальная пневмония, в отличие от паренхиматозной, проявляется развитием острого воспаления в интерстициальной ткани, включая альвеолярную стенку, без первичной экссудации в респираторных отделах. Воздушность альвеол сохраняется, и воспалительный инфильтрат не фор-

мируется, поэтому ультразвук не проникает вглубь сохранившего воздушность легкого. Соответственно, пристеночная гиперэхогенная линия от его поверхности не исчезает, а только видоизменяется, что и является основным ультразвуковым критерием этой формы пневмонии. Поверхность легкого в зоне интерстициального воспаления выглядит как более широкая и менее четкая пристеночная гиперэхогенная линия без типичных артефактов «повторного эха», но со множественными артефактами хвоста кометы (рис. 7) [10].

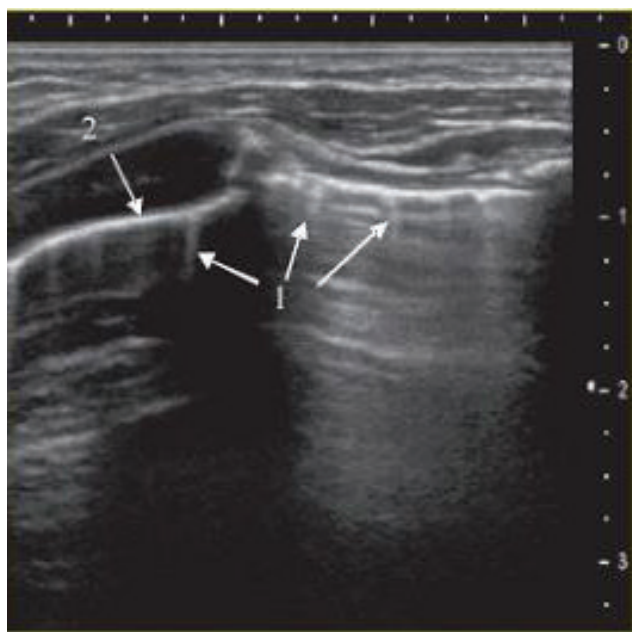


Рис. 7. Эхограмма интерстициальной пневмонии: множественные артефакты хвоста кометы (1) позади пристеночной гиперэхогенной линии воздушного легкого (2) [31]

По мере уменьшения отека интерстиция интенсивность артефактов снижается, и картина хвоста кометы исчезает [29, 42]. Пристеночная гиперэхогенная линия становится более ровной, а при окончательном восстановлении нормальной воздушности легкого вновь появляются артефакты повторного эха, при этом ультразвуковой луч отражается от воздуха в легких, возвращается к датчику. Датчик регистрирует отраженный сигнал, а ультразвуковое изображение регистрируется в виде эхоположительной линии. Затем отраженный сигнал вновь возвращается к датчику, отразившись от воздуха в легких. Таким образом, сигнал дважды проходит расстояние и дважды отражается, а ультразвуковой прибор фиксирует этот процесс как усиление первого сигнала. В результате постоянно повторяющегося процесса на сонограмме видны концентрические линии, получившие название «повторного эха». С уче-

том восстановления воздушности легочной ткани в исследуемой области визуализация более глубоких отделов легких становится невозможной [23, 31, 38, 53].

Помимо уплотнения легочной ткани, артефактов по типу «хвоста кометы», феномена «воздушной бронхографии» ультразвуковой метод позволяет визуализировать очаги деструкции – в безвоздушном участке определяется неправильной формы зона пониженной эхогенности, иногда с гиперэхогенными сигналами в центре. Е.Б. Ольхова и соавт. [34] выделяют мелкие и крупные очаги деструкции с формированием абсцессов, визуализируемые при помощи УЗИ. Мелкие очаги деструкции диаметром 8–14 мм прослеживаются у 75% больных с деструкцией в субплевральных отделах легочной паренхимы, у 25% пациентов наблюдаются мультифокальные очаги деструкции диаметром до 2 см. Диаметр крупных очагов может составлять 5–8 см. При цветовом доплеровском картировании сосудистый рисунок и феномен «воздушной бронхограммы» в данных участках не определяются [4, 15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день достаточно четко определены как положительные, так и дискуссионные аспекты ультразвукового исследования легких у больных пневмонией. Если говорить о преимуществах метода, можно выделить такие основные аспекты, как проведение исследования непосредственно у постели пациента, отсутствие лучевой нагрузки, многократное мониторирование в динамике воспалительного инфильтрата. Но, несмотря на это, данный метод имеет много методических и интерпретационных проблем: недоступность визуализации легких у пациентов с ожирением, невозможность визуализации центральных отделов легких, экранирование воспалительного инфильтрата анатомическими структурами (ключица и лопатка). Кроме того, возможность визуализации зависит от интенсивности и протяженности воспалительного субстрата – очаги менее 20 мм недоступны для визуализации. Поэтому выполнение ультразвукового исследования должно сочетаться с полным комплексом анамнестических и клинико-лабораторных данных.

Как упоминалось ранее, при ультразвуковом исследовании патологии легких встречается большое количество различных артефактов, с учетом которых и формируется соответствующая ультразвуковая картина. Однако отдельные нозологические формы – очаговая и интерсти-

циальная пневмония — требуют более детального изучения и точной интерпретации. Открытым остается вопрос трактовки понятия «воздушной бронхографии», поскольку в отдельных публикациях он расценивается как признак положительной динамики, хотя с учетом рентгенологической картины данный признак свидетельствует о выраженном воспалительном процессе.

Наряду с противоречивыми данными о результативности ультразвукового исследования пневмонии, не раскрыты полностью возможности УЗИ в зависимости от морфологической формы воспаления, локализации процесса. Продолжает представлять интерес сопоставление результатов компьютерной томографии, рентгенографии и ультразвуковых данных. Не установлена периодичность ультразвукового мониторингирования воспалительных заболеваний легких. Ввиду безопасности и широкой доступности метода в сочетании с использованием режима ЦДК ультразвуковое исследование по мере решения существующих проблем может занять надлежащее место в алгоритме лучевой диагностики у больных воспалительными заболеваниями легких.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Чуашенко Е.В. — разработка дизайна и интерпретация данных. Завадовская В.Д. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Агеева Т.С. — проверка критически важного интеллектуального содержания. Просекина Н.М., Перова Т.Б. — разработка дизайна и интерпретация данных.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
2. Lichtenstein D.A. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill // *Chest.* 2015; 147: 1659–1670.
3. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В. Диагностические возможности трансторакального ультразвукового исследования легких // *Международный журнал экспериментального образования.* 2008; 3–8.
4. Харнас С.С. Новые технологии в диагностике и лечении больных хирургическими заболеваниями легких и плевры. М.: Медицина, 2005: 96.
5. Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике плеврального выпота // *Ультразвуковая диагностика.* 1996; 3: 62.
6. Volpicelli G. Lung Sonography // *Ultrasound Med.* 2013; 32: 165–171.
7. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 224–232.
8. Trezzi M., Torzillo D., Ceriani E., Costantino G., Caruso S., Damavandi P.T., Genderini A., Cicardi M., Montano N., Cogliati C. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients // *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8: 409–415.
9. Guyi W., Xiaoying J. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Critical Care.* 2016; 13054–016.
10. Cortellaro F., Ceriani E., Spinelli M., Campanella C., Bossi I., Coen D., Casazza G., Cogliati C. Lung ultrasound for monitoring cardiogenic pulmonary edema // *Intern. Emerg. Med.* 2016; 1–7.
11. Ye X., Xiao H., Chen B., Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2015; 10 (6).
12. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
13. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K., Kondili E., Plataki M., Patrianakos A., Akoumianaki E., Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1488–1493.
14. Nazerian P., Vanni S., Volpicelli G., Gigli C., Zanolletti M., Bartolucci M., Ciavattone A., Lamorte A., Veltri A., Fabbri A., Grifoni S. Accuracy of point-of-care multi-organ ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism // *Chest.* 2013.
15. Alzahrani S.A., Al-Salamah M.A., Al-Madani W.H., Elbarbary M.A. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia // *Crit. Ultrasound J.* 2017; 9 (1): 6.
16. Unluer E., Karagoz A., Senturk G., Karaman M., Olow K., Bayata S. Bedside lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia // *Hong Kong Am. J. Emerg. Med.* 2013; 20 (2): 98.
17. Goran R. Lung ultrasound in the diagnosis of pediatric pneumonia // *Acta Academica.* 2016; 82–83.
18. Hu Q.J., Shen Y.C., Jia L.Q., Guo S.J., Long H.Y., Pang C.S., Yang T., Wen F.Q. Diagnostic performance of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia: a bivariate meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (1): 115–121.
19. Сафонов Д.В., Дианова Т.И., Родионов В.А., Герасимова Л.А. Рентген-ультразвуковые сопоставления и

- динамический эхографический контроль при пневмонии у детей // *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2014; 1591–1605.
20. Shah V.P., Tunik M.G., Tsung J.W. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults // *JAMA Pediatr.* 2013; 167: 119–125.
  21. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children // *Radiol. Med.* 2008; 113: 190–198.
  22. Yilmaz H.L., Wzkaya A.K., Sari Gwkay S., Tolu Kendir W., Genol H. Point-of-care lung ultrasound in children with community acquired pneumonia // *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 0735-6757(17)30085-2.
  23. Boursiani C., Tsolia M., Koumanidou C., Malagari A., Vakaki M., Karapostolakis G., Mazioti A., Alexopoulou E. Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children // *Pediatr. Emerg. Care.* 2017; 33 (1): 62–66.
  24. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S., Fisicaro A., Moramarco F., Latini G., Picano E., Mele G. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children // *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (3): 280–287.
  25. Parlamento S., Copetti R. Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED // *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27: 379–384.
  26. Cortellaro F., Colombo S., Coen D., Duca P.G. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department // *Emerg. Med.* 2012; 29: 19–23.
  27. Smargiassi A., Inchingolo R., Soldati G. et al. // *Multi-discip. Respir. Med.* 2013; 8 (1): 55.
  28. Cardinale L., Ardisson F., Garetto I., Marci V., Volpicelli G., Solitro F., Fava C. Imaging of benign solitary fibrous tumor of the pleura: a pictorial essay // *Rare Tumors.* 2010; 2: e1.
  29. Gargani L., Frassi F., Soldati G., Tesorio P., Gheorghiadu M., Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides // *Heart Fail.* 2008; 10: 70.
  30. Interrigi M.C., Trovato F.M., Catalano D., Trovato G.M. Emergency thoracic ultrasound and clinical risk management // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 151–160.
  31. Дианова Т.И., Сафонов Д.В. Ультразвуковой мониторинг и возрастные эхографические особенности внебольничных пневмоний у детей // *Современные технологии в медицине*. 2015; 7 (2): 113–119.
  32. Gargani L., Picano E., Caramella D., Abramo A., Giunta F., Forfori F., Baldi G., D'Errico L. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study // *Intensive Care Med.* 2013; 39: 74–84.
  33. Miglioranza M.H., Gargani L., Sant'anna R.T., Rover M.M., Martins V.M., Mantovani A., Weber C., Moraes M.A., Feldman C.J., Kalil RAK., Sicari R., Picano E., Leiria T.L. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013.
  34. Ольхова Е.Б., Хаспеков Д.В., Буваева Г.С. Диагностическая ценность ультразвукового исследования легких и плевральных полостей при неотложных состояниях у детей // *Медицинская визуализация*. 2004; 4: 95–101.
  35. Gwrg C., Seifart U., Konrad Gwrg G.Z. Color doppler sonographic mapping of pulmonary lesions // *Ultrasound Med.* 2013; 22: 1033–1039.
  36. Lichtenstein D., Lascols N., Prin S., Meziure G. The “lung pulse”: an early ultrasound sign of complete atelectasis // *Intensive Care Med.* 2003; 29: 2187–2192.
  37. Казакевич В.И., Сафонов Д.В. Методологические аспекты ультразвукового исследования при опухолевой патологии легких // *Российский онкологический журнал*. 2011; 5: 52–57.
  38. Long L., Zhao H.T., Zhang Z.Y., Wang G.Y., Zhao H.L. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (3): e5713.
  39. Reissig A., Copetti R., Mathis G., Mempel C., Schuler A., Zechner P., Aliberti S., Neumann R., Kroegel C., Hoyer H. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multi-center, diagnostic accuracy study // *Chest.* 2012; 142 (4): 965–972.
  40. Mongodi S., Via G., Girard M., Rouquette I., Misset B., Braschi A., Mojoli F., Bouhemad B. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia // *Chest.* 2016; 149 (4): 969–980.
  41. Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E., Naithani N., Gilman R.H., Steinhoff M.C., Santosham M., Black R.E., Price C., Gross M., Checkley W. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis // *Respir. Res.* 2014; 15: 50.
  42. Noble V.E., Murray A.F., Capp R., Sylvia-Reardon M.H., Steele D.J.R., Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution // *Chest.* 2009; 135: 1433–1439.
  43. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014; 4 (12): 25.
  44. Jambrik Z., Monti S., Coppola V. et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water // *Am. J. Cardiol.* 2004; 10: 1265–1270.
  45. Soldati G., Copetti R., Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water // *Ultrasound Med.* 2009; 28: 163–174.
  46. Bedetti G., Gargani L., Corbisiero A. et al. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2006; 4: 34.
  47. Agricola E., Bove T., Oppizzi M. et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema. A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water // *Chest.* 2005; 127(5): 11690–1695.

48. Алехин М.Н. Ультразвуковое исследование легких для диагностики внесосудистой жидкости // *Креативная кардиология*. 2015; 1: 27–37.
49. Reissig A., Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts // *Ultrasound Med.* 2003; 22: 173–180.
50. Michael Blaivas. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia // *Ultrasound in Medicine*. 2012; 6: 823–826.
51. Забылина Е.В., Перовицкова Н.К., Смирнова А.А. Ультразвуковая биолокация: от промышленных целей до пульмонологии // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2009; 1: 3–8.
52. Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких. М: Видар-М, 2011: 120.
53. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., Francois B., Normand S., Bonnivard M., Clavel M., Pichon N., Preux P-M., Maubon A., Gastinne H. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography // *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1757–1763.

Поступила в редакцию 20.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Чуяшенко Елена Васильевна, аспирант, СибГМУ, г. Томск.

Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Агеева Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск.

Просякина Наталия Михайловна, канд. мед. наук, врач-высшей категории ультразвуковой диагностики, СибГМУ, г. Томск.

Перова Татьяна Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Чуяшенко Елена Васильевна, e-mail: chuyashenko.lena@mail.ru.

УДК 616.24-002-073.43

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-47–59

For citation: Chuyashenko E.V., Zavadovskaya V.D., Ageeva T.S., Prosekina N.M., Perova T.B. Ultrasound examination of pneumonia-infected lungs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 47–59

## Ultrasound examination of pneumonia-infected lungs

Chuyashenko E.V., Zavadovskaya V.D., Ageeva T.S., Prosekina N.M., Perova T.B.

Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Tract, 634050, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

In the last few decades the content of diagnostic information provided by ultrasound examination of the chest in a wide spectrum of diseases (pneumonia, peripheral tumors, pleural diseases, pneumothorax) has been widely discussed. The advantages of ultrasound examination (the lack of radiation exposure, image in real time, the distinct visualization of pulmonary subpleural portions and costal diaphragmatic sinuses) provide the possibility to use ultrasound in pediatric practice for frequent monitoring of pneumonia dynamics. The use of ultrasound examination in the diagnostic algorithm in adult patients with pneumonia is not widely used in Russian clinical practice.

The article gives the details about the technique of ultrasound examination of the chest, ultrasound anatomy, the impact of the morphological substrate of the pathological formation on the ultrasound picture, and its localization and length. The review of bibliography data about ultrasound semiotics of pneumonia depending on the type of inflammatory infiltrate (hypo and hyperechoic structure of various shapes, length, artifacts, A-line, -line). The necessity of ultrasound use for monitoring pneumonia in order to assess the therapy efficacy has been proven (this is a very strong statement, I would say it “has been supported”).

It is indicated that the possibility of ultrasound examination depending on morphological forms of inflammation has not been disclosed and there are no data about the comparison of ultrasound, X-ray and computed

tomography. The recommended frequency of the ultrasound monitoring of different inflammatory lung diseases has not yet been determined (this makes it sound like there are no results).

This article indicates that ultrasound examination can take its important place as an option in the diagnosis in patients with inflammatory lung diseases due to the safety and wide availability of this method in combination with the CDK.

**Key words:** ultrasonography, pneumonia, monitoring the dynamics of inflammation, Doppler pulmonary consolidation, hypoechoic portion, artifacts, A-line, B-line.

## REFERENCES

1. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
2. Lichtenstein D.A. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill // *Chest.* 2015; 147: 1659–1670.
3. Shakhov B.E., Safonov D.V. Diagnosticheskie vozmozhnosti transtorakal'nogo ul'trazvukovogo issledovaniya legkih [Diagnostic capabilities of transthoracic ultrasound examination of the lungs] // *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya – International Journal of Experimental Education.* 2008; 3–8 (in Russian).
4. Kharnas S.S. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii bol'nyh hirurgicheskimi zabolevaniyami legkih i plevry [New technologies in the diagnosis and treatment of patients with surgical diseases of the lungs and pleura]. M.: Medicina Publ., 2005: 96 (in Russian).
5. Repik V.I. Ul'trazvukovoe issledovanie v diagnostike plevral'nogo vypota [Ultrasound in the diagnosis of pleural effusion] // *Ul'trazvukovaya diagnostika – Ultrasound Diagnostics.* 1996; 3: 62 (in Russian).
6. Volpicelli G. Lung Sonography // *Ultrasound Med.* 2013; 32: 165–171.
7. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 224–232.
8. Trezzi M., Torzillo D., Ceriani E., Costantino G., Caruso S., Damavandi P.T., Genderini A., Cicardi M., Montano N., Cogliati C. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients // *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8: 409–415.
9. Guyi W., Xiaoying J. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Critical Care.* 2016; 13054–016.
10. Cortellaro F., Ceriani E., Spinelli M., Campanella C., Bossi I., Coen D., Casazza G., Cogliati C. Lung ultrasound for monitoring cardiogenic pulmonary edema // *Intern. Emerg. Med.* 2016; 1–7.
11. Ye X., Xiao H., Chen B., Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2015; 10 (6).
12. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
13. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K., Kondili E., Plataki M., Patrianakos A., Akoumianaki E., Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1488–1493.
14. Nazerian P., Vanni S., Volpicelli G., Gigli C., Zanobetti M., Bartolucci M., Ciavattone A., Lamorte A., Veltri A., Fabbri A., Grifoni S. Accuracy of point-of-care multi-organ ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism // *Chest.* 2013.
15. Alzahrani S.A., Al-Salamah M.A., Al-Madani W.H., Elbarbary M.A. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia // *Crit Ultrasound J.* 2017; 9 (1): 6.
16. Unluer E., Karagoz A., Senturk G., Karaman M., Olow K., Bayata S. Bedside lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia // *Hong Kong Am. J. Emerg. Med.* 2013; 20 (2): 98.
17. Goran R. Lung ultrasound in the diagnosis of pediatric pneumonia // *Acta Academica.* 2016; 82–83.
18. Hu Q.J., Shen Y.C., Jia L.Q., Guo S.J., Long H.Y., Pang C.S., Yang T., Wen F.Q. Diagnostic performance of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia: a bivariate meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (1): 115–121.
19. Safonov D.V., Dianova T.I., Rodionov V.A., Gerasimova L.A. Rentgen-ul'trazvukovye sopostavleniya i dinamicheskij ehkhograficheskij kontrol' pri pnevmonii u detej [X-ray ultrasound comparison and dynamic echographic control for pneumonia in children] // *Politematicheskij setevoj ehlektronnyj nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta – Polytechnical Network Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University.* 2014; 1591–1605 (in Russian).
20. Shah V.P., Tunik M.G., Tsung J.W. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults // *JAMA Pediatr.* 2013; 167: 119–125.
21. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children // *Radiol. Med.* 2008; 113: 190–198.
22. Yilmaz H.L., Wzkaya A.K., Sari Gwkay S., Tolu Kendir W., Genol H. Point-of-care lung ultrasound in children with community acquired pneumonia // *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 0735-6757(17)30085-2.
23. Boursiani C., Tsolia M., Koumanidou C., Malagari A., Vakaki M., Karapostolakis G., Mazioti A., Alexopoulou E.

- Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children // *Pediatr. Emerg. Care*. 2017; 33 (1): 62–66.
24. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S., Fisicaro A., Moramarco F., Latini G., Picano E., Mele G. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children // *Pediatr. Pulmonol*. 2013; 48 (3): 280–287.
25. Parlamento S., Copetti R. Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED // *Am. J. Emerg. Med*. 2009; 27: 379–384.
26. Cortellaro F., Colombo S., Coen D., Duca P.G. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department // *Emerg. Med*. 2012; 29: 19–23.
27. Smargiassi A., Inchingolo R., Soldati G. et al. // *Multidiscip. Respir. Med*. 2013; 8 (1): 55.
28. Cardinale L., Ardisson F., Garetto I., Marci V., Volpicelli G., Solitro F., Fava C. Imaging of benign solitary fibrous tumor of the pleura: a pictorial essay // *Rare Tumors*. 2010; 2: e1.
29. Gargani L., Frassi F., Soldati G., Tesorio P., Gheorghide M., Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides // *Heart Fail*. 2008; 10: 70.
30. Interrigi M.C., Trovato F.M., Catalano D., Trovato G.M. Emergency thoracic ultrasound and clinical risk management // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2017; 13: 151–160.
31. Dianova T.I., Safonov D.V. Ul'trazvukovoj monitoring i vozrastnye ehkhograficheskie osobennosti vnebol'nichnyh pnevmonij u detej [Ultrasonic monitoring and age-related echographic features of community-acquired pneumonia in children] // *Sovremennye tekhnologii v medicine – Modern Technologies in Medicine*. 2015; 7 (2): 113–119 (in Russian).
32. Gargani L., Picano E., Caramella D., Abramo A., Giunta F., Forfori F., Baldi G., D'Errico L. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study // *Intensive Care Med*. 2013; 39: 74–84.
33. Miglioranza M.H., Gargani L., Sant'anna R.T., Rover M.M., Martins V.M., Mantovani A., Weber C., Moraes M.A., Feldman C.J., Kalil RAK., Sicari R., Picano E., Leiria T.L. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2013.
34. Ol'khova E.B., Khaspekov D.V., Buvaeva G.S. Diagnosticheskaya cennost' ul'trazvukovogo issledovaniya legkih i plevral'nyh polostej pri neotlozhnyh sostoyaniyah u detej [Diagnostic value of ultrasound examination of the lungs and pleural cavities in urgent conditions in children] // *Meditsinskaya vizualizatsiya – Medical Visualization*. 2004; 4: 95–101 (in Russian).
35. Gwrg C., Seifart U., Konrad Gwrg G.Z. Color doppler sonographic mapping of pulmonary lesions // *Ultrasound Med*. 2013; 22: 1033–1039.
36. Lichtenstein D., Lascols N., Prin S., Meziure G. The “lung pulse”: an early ultrasound sign of complete atelectasis // *Intensive Care Med*. 2003; 29: 2187–2192.
37. Kazakevich V.I., Safonov D.V. Metodologicheskie aspekty ul'trazvukovogo issledovaniya pri opuholevoj patologii legkih [Methodological aspects of ultrasound investigation in tumor pathology of the lungs] // *Rossiyskij onkologicheskij zhurnal – Russian Cancer Journal*. 2011; 5: 52–57 (in Russian).
38. Long L., Zhao H.T., Zhang Z.Y., Wang G.Y., Zhao H.L. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (3): e5713.
39. Reissig A., Copetti R., Mathis G., Mempel C., Schuler A., Zechner P., Aliberti S., Neumann R., Kroegel C., Hoyer H. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study // *Chest*. 2012; 142 (4): 965–972.
40. Mongodi S., Via G., Girard M., Rouquette I., Misset B., Braschi A., Mojoli F., Bouhemad B. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia // *Chest*. 2016; 149 (4): 969–980.
41. Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E., Naithani N., Gilman R.H., Steinhoff M.C., Santosham M., Black R.E., Price C., Gross M., Checkley W. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis // *Respir. Res*. 2014; 15: 50.
42. Noble V.E., Murray A.F., Capp R., Sylvia-Reardon M.H., Steele D.J.R., Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution // *Chest*. 2009; 135: 1433–1439.
43. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2014; 4 (12): 25.
44. Jambrik Z., Monti S., Coppola V. et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water // *Am. J. Cardiol*. 2004; 10: 1265–1270.
45. Soldati G., Copetti R., Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water // *Ultrasound Med*. 2009; 28: 163–174.
46. Bedetti G., Gargani L., Corbisiero A. et al. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2006; 4: 34.
47. Agricola E., Bove T., Oppizzi M. et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema. A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water // *Chest*. 2005; 127(5): 11690–1695.
48. Alekhin M.N. Ul'trazvukovoe issledovanie legkih dlya diagnostiki vnesosudistoj zhidkosti [Ultrasonic lung examination for the diagnosis of extravascular fluid] // *Kreativnaya kardiologiya – Creative Cardiology*. 2015; 1: 27–37 (in Russian).
49. Reissig A., Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet-tail artifacts // *Ultrasound Med*. 2003; 22: 173–180.
50. Michael Blaivas Lung Ultrasound in Evaluation of Pneumonia // *Ultrasound in Medicine*. 2012; 6: 823–826.

51. Zabylina E. V., Perevoshchikov N.K., Smirnova A.A. Ul'trazvukovaya biolokaciya: ot promyshlennyh celej do pul'monologii [Ultrasonic dowsing: from industrial purposes to pulmonology] // *Mat' i ditya – Mother and Child in Kuzbass*. 2009; 1: 3–8 (in Russian).
52. Safonov D.V., Shakhov B.E. Ul'trazvukovaya diagnostika vospalitel'nyh zabolevanij legkih [Ultrasonic Diagnosis of Inflammatory Lung Diseases]. M: Vidar-M Publ., 2011: 120 (in Russian).
53. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., Francois B., Normand S., Bonnivard M., Clavel M., Pichon N., Preux P-M., Maubon A., Gastinne H. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography // *Crit. Care Med*. 2005; 33: 1757–1763.

Received March 20.2017

Accepted May 10.2017

**Chuyashenko Elena V.**, Postgraduate Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Zavadovskaya Vera D.**, DM, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Ageeva Tatyana S.**, DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Prosekina Nataliya M.**, PhD, Higher Doctor of Ultrasound Diagnosis, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Perova Tatyana B.**, PhD, Associate Professor, Department of the Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Chuyashenko Elena V.**, e-mail: chuyashenko.lena@mail.ru.

УДК 616.24-002-022.376-08-035-053.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-60-70

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Малявин А.Г., Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Бабак С.Л., Федосенко С.В., Суворова М.П., Разгуляева Н.Ф., Арутюнова А.Б. Проект протокола ведения больных нозокомиальной пневмонией у взрослых в условиях стационара. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 60–70

## Проект протокола ведения больных нозокомиальной пневмонией у взрослых в условиях стационара

Карнаушкина М.А.<sup>1</sup>, Малявин А.Г.<sup>2</sup>, Дворецкий Л.И.<sup>1</sup>, Яковлев С.В.<sup>1</sup>, Бабак С.Л.<sup>2</sup>, Федосенко С.В.<sup>3</sup>, Суворова М.П.<sup>1</sup>, Разгуляева Н.Ф.<sup>4</sup>, Арутюнова А.Б.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (МГМУ) им. И.М. Сеченова Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

<sup>2</sup> Московский государственный медицинский стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup> Госпиталь для ветеранов войн № 3 Россия, 129336, г. Москва, ул. Стартовая, 4

<sup>5</sup> Больница ЦЕНТРОСОЮЗА Россия, 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 39

### РЕЗЮМЕ

Нозокомиальная (госпитальная) пневмония является одной из наиболее распространенных внутрибольничных инфекций, утяжеляющих течение основного заболевания и приводящих к летальному исходу. В 2016 г. издана переработанная и дополненная версия Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых», в которой систематизированы новые методы диагностики, профилактики и лечения госпитальной пневмонии. Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов представила новые сведения по эпидемиологии госпитальных инфекций, их чувствительности к антибактериальной терапии, дозам и режимам введения. Настоящий протокол ведения больных с нозокомиальной пневмонией основан на этих современных рекомендациях, признанных на международном уровне. Он представлен в виде алгоритмов действия врача при подозрении на нозокомиальную пневмонию и таблиц по тактике лечения, позволяющих систематизировать данные анамнеза, клинико-функционального обследования, микробиологических исследований, разработать оптимальную схему эмпирической стартовой терапии, а при необходимости провести ее коррекцию после получения результатов микробиологического исследования. Проект предназначен для врачей терапевтических отделений, отделений реанимации и терапии, ординаторов и интернов. Скорейшее внедрение в практику алгоритма ведения больных нозокомиальной пневмонией с указанием доз вводимых препаратов позволит врачам снизить смертность и повысить качество медицинской помощи.

**Ключевые слова:** нозокомиальная (госпитальная) пневмония, антибактериальная терапия, тактика ведения, ИВА-ассоциированная пневмония.

Протокол ведения больных нозокомиальной пневмонией представлен в виде алгоритмов действия врача при подозрении на нозокомиальную пневмонию и таблиц по тактике лечения, позволяющих систематизировать данные анамнеза, клинико-функционального обследования, микробиологических исследований, назначать оптимальную схему эмпирической стартовой терапии с последующей ее коррекцией после получения результатов микробиологического исследования. Проект предназначен для врачей терапевтических отделений, отделений реанимации и терапии (ОРИТ), ординаторов и интернов. Он основан на Российских национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» под редакцией академика РАН Гельфанда Б.Р. (2016) и программе СКАТ «Стратегия контроля антимикробной терапии» при оказании стационарной медицинской помощи под редакцией. Яковлева С.В., Журавлевой М.В., Проценко Д.Н., Белобородовой В.Б. (2016).

**Нозокомиальная пневмония (НП)** – острое инфекционное воспалительное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, развившееся через 48 ч и более после госпитализации в стационар при отсутствии признаков легочной инфекции на момент госпитализации с поражением респираторных отделов легких, частым наличием характерных симптомов (остро возникшая лихорадка, кашель с выделением мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и ранее отсутствовавших клинико-рентгенологических признаков локального поражения, не связанных с другими известными причинами.

**1. План первичного обследования в отделениях стационара пациента с подозрением на нозокомиальную пневмонию**

**1. Физикальные методы обследования.**

- 1.1. Сбор жалоб и анамнеза.
- 1.2. Стандартное физикальное обследование.

**2. Функциональные методы обследования.**

- 2.1. Измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты (ЧДД).

- 2.2. Проведение пульсоксиметрии (измерение сатурации крови ( $SpO_2$ )).

- 2.3. Термометрия.

- 2.4. Электрокардиография (ЭКГ).

**3. Лабораторные методы обследования.**

- 3.1. Клинический анализ крови и определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

- 3.2. Биохимический анализ крови: содержание С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубина, К, Na.

- 3.3. Общий анализ мочи.

3.4. Анализ мокроты с бактериоскопией мокроты на бациллы Коха (БК).

**3.5. Посев мокроты на микрофлору.**

Данные микробиологического исследования, полученные при посеве мокроты, могут считаться достоверными лишь в том случае, если сбор мокроты проведен правильно, и данные полученной микробиологической информации удовлетворяют следующим критериям достоверности.

**Правила сбора мокроты**

Накануне вечером тщательно почистить зубы. Утром после сна тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Собрать утреннюю порцию мокроты. Откашляться, открыть крышку стерильной банки, не касаясь ее внутренней поверхности и краев, сплюнуть мокроту, не касаясь краев банки. Сразу же закрыть крышку. Если пациент не может сдать мокроту, то можно получить индуцированную мокроту.

**Правила получения индуцированной мокроты для бактериологического исследования и исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)**

Перед процедурой пациенты получают сальбутамол (400 мкг) через дозирующий ингалятор для предотвращения бронхоспазма. Затем в течение 15 мин через струйный небулайзер подается 5 мл 5%-го стерильного раствора NaCl. После этого проводится постукивание по передней и задней стенкам грудной клетки с целью стимуляции отхождения мокроты. Затем пациента просят хорошо откашляться и собрать отделяемое в стерильный контейнер. Объем образца мокроты должен быть не менее 3 мл.

**Критерии достоверности микробиологической информации**

1. Микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители пневмонии лишь в тех случаях, когда аналогичную микрофлору удастся выделить при исследовании образцов из НДП.

2. При исследовании свободно откашливаемой мокроты полученная микробиологическая информация учитывается, если при микроскопии по Граму (с увеличением  $\times 100$ ) обнаруживается  $\geq 25$  нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток).

3. При исследовании трахеального аспирата полученная микробиологическая информация учитывается, если титры микробных тел  $\geq 10^5$  КОЕ/мл.

4. При исследовании бронхиоло-альвеолярного лаважа (БАЛ) полученная микробиологическая информация учитывается, если титры микробных тел  $\geq 10^4$  КОЕ/мл.

5. При исследовании материала, полученного методом «защищенной» щетки, полученная микробиологическая информация учитывается, если титры микробных тел  $\geq 10^3$  КОЕ/мл.

#### 4. Методы визуализации.

4.1. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и правый бок). В том случае, если данные физиологического обследования позволяют заподозрить двухстороннюю или левостороннюю локализацию пневмонии, то необходимо проводить рентген органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях.

4.2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Проводится при первичном обследовании всем пациентам с наличием высокого клинического подозрения на НП:

1) при отсутствии изменений на рентгенограмме ОГК, особенно у пациентов с иммунодефицитом;

2) пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

## II. Алгоритм принятия решения о выборе места дальнейшего лечения пациента

### 1. Проанализировать данные, полученные при клинко-инструментальных методах исследования.

Анализ данных необходимо провести в течение первого часа поступления пациента в стационар. При проведении оценки состояния пациента будут использованы данные не всех проведенных обследований. Остальные показатели будут оцениваться по мере готовности результатов на следующих этапах диагностики и лечения.

### 2. Оценить тяжесть течения пневмонии по шкале CRB-65.

Необходимо учесть следующие признаки: нарушение сознания, ЧДД, уровень артериального давления и возраст пациента (рис.).

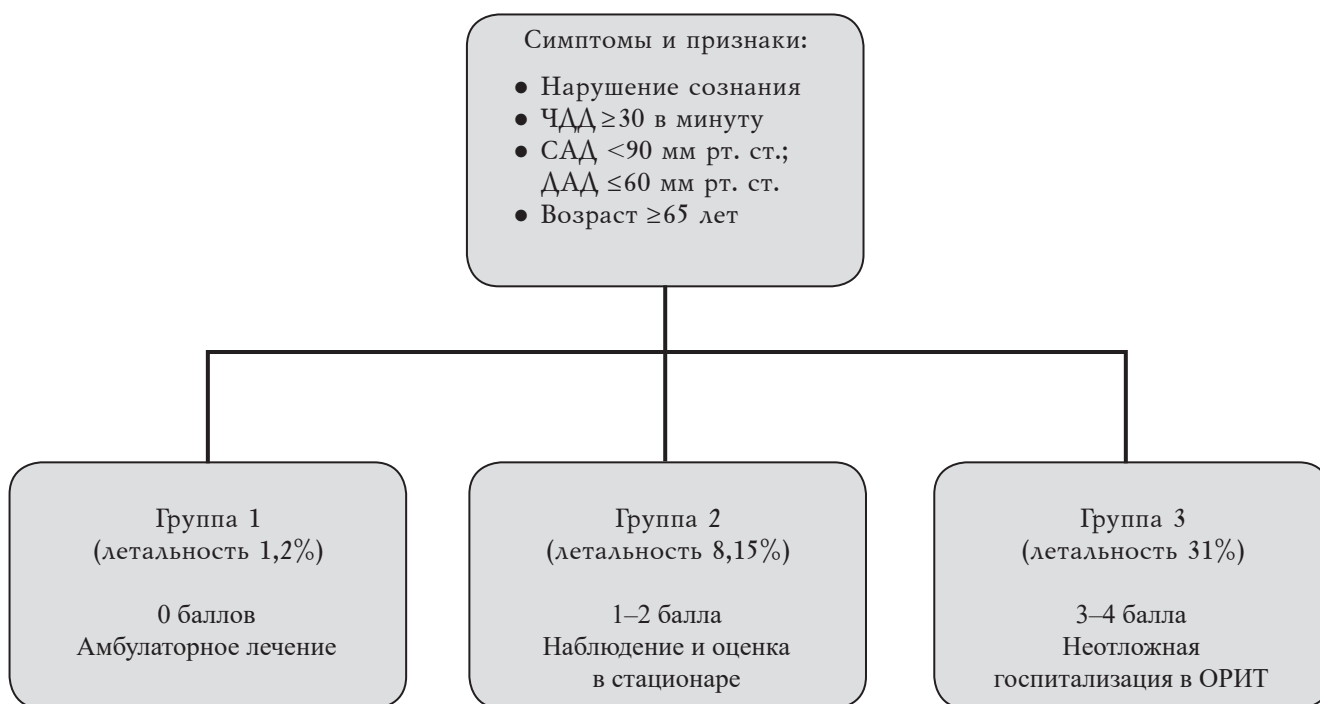


Рисунок. Оценка тяжести течения пневмонии по шкале CRB = 65

Если пациент набрал 1–2 балла, то показано продолжение лечения в стационаре, если пациент набрал три балла и более, то продолжение лечения показано в условиях реанимационного отделения. Однако следует помнить, что если при нахождении на амбулаторном лечении или в условиях клинического отделения степень тяжести увеличивается, то место продолжения лечения пациента должно быть пересмотрено.

### 3. При принятии решения о продолжении лечения пациента в стационаре, необходимо еще раз оценить показания к госпитализации его в ОРИТ по шкале SMRT-CO.

Необходимо иметь в виду следующие признаки: уровень систолического давления (САД), объем поражения легочной ткани, ЧДД, ЧСС, нарушение сознания, уровень оксигенации артериальной крови (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

| Расчет баллов по клинической шкале для определения потребности пациентов в респираторной или вазопрессорной поддержке (шкала SMRT-CO) |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Показатель                                                                                                                            | Балл |
| Систолическое давление <90 мм рт. ст.                                                                                                 | 2    |
| Мультилобарная инфильтрация при проведении рентгена органов грудной клетки                                                            | 1    |
| ЧДД $\geq 25$ в минуту в возрасте $\leq 50$ лет или $\geq 30$ в минуту в возрасте $> 50$ лет                                          | 1    |
| ЧСС $\geq 125$ в минуту                                                                                                               | 1    |
| Нарушение сознания                                                                                                                    | 1    |
| Оксигенация:<br>в возрасте $\leq 50$ лет - $SpO_2 < 94\%$<br>в возрасте $> 50$ лет - $SpO_2 < 90\%$                                   | 2    |
| Сумма баллов                                                                                                                          |      |

Сумма баллов  $\geq 3$  является показанием для направления или перевода больного в ОРИТ.

**III. Последовательность проведения дополнительных методов обследования при госпитализации или переводе больного в ОРИТ**

**1. При лечении больного в условиях ОРИТ к основному обследованию необходимо добавить:**

1.1. Исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния (КЩС) артериальной крови.

1.2. Биохимический анализ крови: содержание глюкозы, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, фибриногена, билирубина, общего белка и фракций, К, Na, прокальцитонина.

1.3. Исследование коагуляционного звена гемостаза: протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время (АЧТВ).

1.4. Посев крови на микрофлору (взятие по 20 мл крови из двух вен) на высоте лихорадки.

1.5. Микробиологическое исследование трахеального аспирата у интубированных пациентов.

**IV. Стратификация пневмонии по сроку возникновения (ранняя, поздняя, ИВА-ассоциированная)**

Стратификация НП по сроку возникновения необходима для назначения адекватной эмпирической антимикробной терапии в первые часы заболевания с учетом наиболее вероятного возбудителя.

### 1. Ранняя НП.

Пневмония, возникшая в течение первых четырех дней с момента госпитализации вне ОРИТ, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам.

### 2. Поздняя НП.

Пневмония, развившаяся не ранее пятого дня госпитализации или в ОРИТ  $> 3$  дней, характе-

ризующаяся высоким риском наличия полирезистентных бактерий и неблагоприятным прогнозом.

### 3. НП, связанная с проведением ИВА (НП<sub>ива</sub>).

Пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВА при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

**V. Оценить риск инфицирования полирезистентными возбудителями**

Перед началом антибактериальной терапии необходимо оценить наличие факторов риска выделения возбудителей с множественной устойчивостью к антибиотикам.

**1. Факторы риска НП, вызванной метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA).**

1.1. Госпитализация в течение двух дней и более в предшествующие 90 дней до настоящей госпитализации.

1.2. Применение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины 3–4 поколения) в предшествующие 90 дней до настоящей госпитализации.

1.3. Наличие внутрисосудистого катетера.

1.4. Назальное носительство MRSA.

1.5. Наркоманы.

1.6. Наличие трофических язв и пролежней.

1.7. Высокий уровень MRSA в отделении.

1.8. ИВА.

**2. Факторы риска НП, вызванной *P. aeruginosa*.**

2.1. Длительное нахождение в ОРИТ.

2.2. Наличие бронхоэктатической болезни или муковисцидоза.

2.3. Наличие уретрального катетера.

2.4. ИВА.

**3. Факторы риска НП, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями.**

3.1. Госпитализация в течение двух дней и более в предшествующие 90 дней до настоящей госпитализации.

3.2. Применение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины 3–4 поколения) в предшествующие 90 дней до настоящей госпитализации.

**4. Факторы риска НП, вызванной карбапенемазонпродуцирующими бактериями.**

Предшествующее применение карбапенемов.

**5. Факторы риска НП, вызванной *Candida*.**

5.1. Внутривенный катетер.

5.2. Предшествующая лапаротомия.

5.3. Полное парентеральное питание.

5.4. Применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов.

**6. Факторы риска НП, вызванной *Aspergillus*.**

- 6.1. Аллотрансплантация костного мозга.
- 6.2. Длительная лейкопения менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение 10 дней.
- 6.3. Использование системных глюкокортикоидов (преднизолон более  $0,3 \text{ мг/кг/сутки}$ ) в предыдущие 60 дней.
- 6.4. Использование иммуносупрессоров в предыдущие 90 дней.
- 6.5. СПИД.

**VII. Лекарственная терапия**

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) начинается сразу после подтверждения диагноза и взятия материала на микробиологическое исследование (МБИ), назначается на основании комплексного анализа сведений о наиболее вероятных возбудителях и с

**VI. Оценить риск развития пневмонии вследствие аспирации****1. Состояния, предрасполагающие к развитию аспирации.**

- 1.1. Нарушение сознания.
- 1.2. Нарушение глотания.
- 1.3. Болезни пищевода и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
- 1.4. Зондовое питание.
- 1.5. ИВА.

учетом микробиологических данных стационара об уровне их антибиотикорезистентности.

Этиотропная терапия назначается после идентификации возбудителя с учетом его чувствительности к АБП с возможной сменой режима антибактериальной терапии широкого спектра на более узкий (деэскалационная терапия) (табл. 2, табл. 3).

Т а б л и ц а 2

| 1. Антибактериальная терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| №                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Группы антибактериальных препаратов                                                                                                                                                                                                                                        | Антибиотики выбора                                                                                                                                                                                                                   |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | При ранней (<5 дней вне ОРИТ) НП у пациентов, не получавших антибактериальной терапии или профилактики и не имеющих факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями к АБП, показаны препараты из списка 1.1–1.3                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ингибиторозащищенные бета-лактамы без антисинегнойной активности                                                                                                                                                                                                           | Амоксициллин/клавуланат 1000/200 мг каждые 6–8 ч в/в<br>или<br>ампициллин/сульбактам 1000/500 мг (1,5 г) каждые 68 ч в/в<br>(при тяжелом течении доза может быть увеличена до 12 г/сут)                                              |
| 1.2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фторхинолоны                                                                                                                                                                                                                                                               | Левифлоксацин 500 мг 1–2 раза в сутки в/в<br>или<br>моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в/в<br>(с последующим переходом на таблетированную форму при клиническом улучшении)                                                          |
| 1.3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности                                                                                                                                                                                                                 | Цефотаксим 2 г/сут 3 раза в день в/м, в/в<br>или<br>цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в/м, в/в<br>При выявлении <i>S. aureus</i> метициллин-чувствительного (MSSA) – максимальные дозы (цефотаксим – 8 г/сут; цефтриаксон – 4 г/сут в/в) |
| 1.4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Карбапенемы без антисинегнойной активности (при риске аспирации)                                                                                                                                                                                                           | Эртапенем 1 г 1 раз в сутки в/в                                                                                                                                                                                                      |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | При поздней (≥5 дней в стационаре или ≥3 дней в ОРИТ) НП или у пациентов, имеющих факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями к АБП, или у пациентов, получавших антибактериальную терапию препаратами из списка 1.1, показаны препараты из списка 2.1–2.3 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                                  | Цефепим 2 г 3 раза в сутки в/м, в/в<br>или<br>цефтазидим 2 г 3 раза в сутки в/м, в/в                                                                                                                                                 |
| 2.2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Карбапенем с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                                                   | Меропенем 1 г 3–4 раза в сутки в/в (3-часовая инфузия)<br>или<br>дорипенем 500 мг 3 раза в сутки в/в (4-часовая инфузия)<br>или<br>имипенем 1 г 3–4 раза в сутки в/в                                                                 |
| 2.3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                             | Цефоперазон/сульбактам 1000/1000 (2 г) 3 раза в сутки (или 4 г 2 раза в сутки) в/м, в/в<br>или<br>пиперацillin/тазобактам 4000/500 (4,5 г) 3 раза в сутки в/в                                                                        |
| П р и м е ч а н и е. При необходимости к любому из режимов может быть присоединен амикацин 1–1,5 г/сут (15–20 мг/кг веса) с учетом данных чувствительности возбудителей. АБТ проводится с коррекцией доз по клиренсу креатинина у всех антибиотиков, кроме цефтриаксона, линезолида, моксифлоксацина, тигециклина. |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | При наличии факторов риска пневмонии, вызванной метициллин-резистентным <i>S. aureus</i> (MRSA), при некротизирующем характере пневмонии или при выделении MRSA к любому препарату из списка 2 можно присоединить препарат из списка 3                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Оксазолидиноны                                                                                                                                                                                                                                                             | Линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в или внутрь ( <i>per os</i> )                                                                                                                                                                     |

## Продолжение табл. 2

| №                                                                                                                                                                    | Группы антибактериальных препаратов                                                                                                                                                                                                                                             | Антибиотики выбора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.2.                                                                                                                                                                 | Гликопептиды (при МПК к ванкомицину $\leq 1$ мкг/мл)                                                                                                                                                                                                                            | Ванкомицин 15–20 мг/кг 2 раза в сутки в/в                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4.                                                                                                                                                                   | При наличии факторов риска пневмонии, вызванной <i>P. aeruginosa</i> , или при выделении <i>P. aeruginosa</i> , к любому препарату из списка 2 можно добавить препарат из списка 4                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4.1.                                                                                                                                                                 | Фторхинолоны с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                                                      | Ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки<br>или<br>левофлоксацин 1 г 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4.2.                                                                                                                                                                 | Аминогликозиды                                                                                                                                                                                                                                                                  | Амикацин 1–1,5 г в сутки в/в (15–20 мг/кг веса) с учетом данных чувствительности возбудителей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5.                                                                                                                                                                   | При выделении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БАРС) – энтеробактерии ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> ), показаны препараты из списка 5                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5.1.                                                                                                                                                                 | Карбапенемы без антисинегнойной активности                                                                                                                                                                                                                                      | Эртапенем 1 г 1 раз в сутки в/в                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5.2.                                                                                                                                                                 | Ингибиторозащищенный бета-лактам без антисинегнойной активности                                                                                                                                                                                                                 | Цефтриаксон/сульбактам 1000/500 (1,5 г) каждые 6–8 ч в/в (при тяжелом течении доза может быть увеличена до 12 г/сут)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1.6.                                                                                                                                                                 | При выделении карбапенема продуцирующих бактерий (КПЭ) – энтеробактерии ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> ) – показаны препараты из списка 6                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6.1.                                                                                                                                                                 | Комбинация различных антибактериальных препаратов                                                                                                                                                                                                                               | При минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мкг/мл:<br>максимальные дозы карбапинемов: меропенема (6 г/сут) или дорипенема (3 г/сут) (продленная инфузия) + амикацин 11,5 г/сут в/в (15–20 мг/кг веса) или цефепим 8 г/сут в/в или полимиксины (1,5–2,5 мг/кг/сут или 15000–25000 МЕ/кг (1 мг $\approx$ 10 000 МЕ) каждые 12 ч) или тигецилин 100 мг – первая инфузия, затем 50 мг каждые 12 ч (с учетом данных чувствительности возбудителя).<br>При МПК меропенема или дорипенема $> 8,0$ мкг/мл:<br>полимиксины (1,5–2,5 мг/кг/сут или 15 000–25 000 МЕ/кг (1 мг $\approx$ 10 000 МЕ) каждые 12 ч) + тигецилин 100 мг – первая инфузия, затем 50 мг каждые 12 ч<br>или<br>эртапенем 1,0 г/сут в/в + меропенем 6,0 г/сут в/в<br>или<br>эртапенем 1,0 г/сут в/в + дорипенем 3,0 г/сут в/в.<br>При отсутствии данных о значении МПК:<br>Различные комбинации трех антибиотиков. Максимальные дозы карбапинемов: меропенема (6 г/сут) или дорипенема (3 г/сут) (продленная инфузия) + амикацин 1–1,5 г/сут в/в (15–20 мг/кг веса) + тигецилин 100 мг – первая инфузия, затем 50 мг каждые 12 ч (или полимиксины (1,5–2,5 мг/кг/сут или 15 000–25 000 МЕ/кг (1 мг $\approx$ 10 000 МЕ) каждые 12 ч) |
| Примечание. При НП <sub>ивл</sub> тяжелого течения к проводимой терапии можно добавить колистиметат натрия (ингаляционно) по 2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки. |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 7.                                                                                                                                                                   | При выделении <i>Acinetobacter spp.</i> показаны препараты из списка 7                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 7.1.                                                                                                                                                                 | Карбапенем с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                                                        | Меропенем 1 г 3–4 раза в сутки в/в (3-часовая инфузия)<br>или<br>дорипенем 500 мг 3 раза в сутки в/в (4-часовая инфузия)<br>или<br>имипенем 1 г 3–4 раза в сутки в/в                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7.2.                                                                                                                                                                 | Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью                                                                                                                                                                                                                  | Цефоперазон/сульбактам 2 г 3 раза в сутки (или 4 г 2 раза в сутки)<br>или<br>пиперацillin/тазобактам 4000/500 (4,5 г) 3 раза в сутки в/в                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 8.                                                                                                                                                                   | При доказанном поражении легких <i>Candida</i> показаны препараты из списка 8 (при выделении <i>Candida</i> из дыхательных путей до назначения противогрибковой терапии необходимо оценить риск наличия инвазивного кандидоза и получить консультацию клинического фармаколога) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 8.1.                                                                                                                                                                 | Флуконазол (состояние пациента стабильное, не было применения системных противогрибковых препаратов)                                                                                                                                                                            | Удалить или заменить в/в катетеры.<br>Флуконазол в/в или <i>per os</i> 12 мг/кг в первые сутки, затем по 6 мг/кг/сут.<br>Длительность терапии – не менее 5 дней после нормализации температуры и эрадикации <i>Candida</i> .<br>В случае выделения <i>Candida</i> из крови лечение продолжать в течение 2 нед после первой отрицательной гемокультуры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8.2.                                                                                                                                                                 | Эхинокандины (состояние пациента тяжелое, применял системные противогрибковые препараты или выделена <i>Candida crusei</i> )                                                                                                                                                    | Каспофунгин – в первые сутки 70 мг/сут, затем 50 мг/сут в/в                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9.                                                                                                                                                                   | При доказанном поражении легких <i>Aspergillus spp.</i> показаны препараты из списка 9. (необходима консультация клинического фармаколога)                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

О к о н ч а н и е т а б л. 2

|      |             |                                                                                                                                                                  |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9.1. | Вориконазол | Вориконазол в/в по 6 мг/кг в первые сутки, затем по 4 мг/кг/сут или внутрь по 400 мг/сут (масса тела >40 кг) или по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) 1 раз в сутки |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**П р и м е ч а н и е.**

Критерии перехода с парентерального на пероральный способ введения препаратов:

1. Нормализация температуры при двух последовательных измерениях с 8-часовым перерывом.
2. ЧДД <20 в минуту.
3. Отсутствие нарушений сознания.
4. Отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции.
5. Отсутствие декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Т а б л и ц а 3

| Неантибактериальная терапия |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| №                           | Показатель                                                                                                                                                                                                                                        | Рекомендация                                                                                                                                                                                  |
| 1.                          | Медикаментозная профилактика тромбозов глубоких вен при отсутствии противопоказаний (тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, активное кровотечение, недавний геморрагический инсульт)                                                              | Нефракционированный гепарин 5 000 МЕ 2–3 раза в сутки или низкомолекулярный гепарин 1 раз в сутки (фраксипарин 30 мг (0,3 мл) 1 раз в сутки п/к или клексан 20 мг (0,2 мл) 1 раз в сутки п/к) |
| 2.                          | Тяжелое течение пневмонии с сепсисом или септическим шоком                                                                                                                                                                                        | Поликлональные иммуноглобулины (пентаглобин) в дозе 1 г/кг веса 2 сут в/в                                                                                                                     |
| 3.                          | Тяжелое течение НП с септическим шоком при неэффективности комплексной противошоковой терапии                                                                                                                                                     | Глюкокортикостероиды в/в                                                                                                                                                                      |
| 4.                          | Бронхообструктивный синдром                                                                                                                                                                                                                       | Эуфиллин 2,4% 5–10 мл 1–2 раза в сутки в/в или через небулайзер (сальбутамол 200 мкг 3 раза в день или беродуал (ипратерол) 2 мл 3 раза в день)                                               |
| 5.                          | Муколитическая терапия назначается больным с вязкой, плохо отходящей мокротой (тяжелым и лежащим больным – только в сочетании с физиотерапевтическими методами, направленными на улучшение мукоцилиарного клиренса или санационной бронхоскопией) | Предпочтительно применение: амброксол (рег ос, ингаляционно через небулайзер) или эрдостеин 300 по одной капсуле 2 раза в день                                                                |
| 6.                          | Оксигенотерапия                                                                                                                                                                                                                                   | Оксигенотерапия проводится при снижении $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 90\%$                                                                                                             |

**VIII. Алгоритм принятия решений при оценке эффективности проводимой терапии****1. Оценить показатели эффективности терапии.**

Первоначальная оценка эффективности терапии проводится через 48–72 ч от начала лечения.

**Критерии эффективности терапии**

1. Снижение температуры < 37,8 °С; ЧДД < 24; ЧСС < 100; САД > 90 мм рт. ст.,  $SpO_2 > 90\%$ .

2. У больных на ИВЛ: восстановление дыхательного коэффициента ( $PaO_2/FiO_2$ ), снижение баллов по шкале CPIS.

3. Снижение количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ.

4. Снижение С-реактивного белка и прокальцитонина (более чувствительный показатель).

**2. Последовательность клинико-диагностических мероприятий при наличии критериев неэффективной терапии.**

Необходимо установить причины неэффективности проводимой терапии.

2.1. Причины неэффективности проводимой терапии.

1) Неправильный диагноз (туберкулез, рак, ТЭЛА, сердечная недостаточность, интерстициальные заболевания легких и т.д.)

2) Развитие осложнений (абсцесс, эмпиема плевры, внеторкальные очаги инфекции, сепсис).

3) Неправильный выбор группы АБП, дозы и (или) пути их введения.

2.2. Клинико-диагностические мероприятия, проведение которых рекомендовано для уточнения причины неэффективности проводимой терапии.

1) КТ ОГК (при необходимости с контрастированием).

2) Ультразвуковое исследование плевральной полости (при наличии выпота).

3) Диагностический или лечебный токарцентез (исследование полученной жидкости должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, микроскопию мазков, окрашенных по Граму, кислотоустойчивость бактерий, культуральное исследование).

4) Диагностическая бронхофиброскопия (для получения бронхиального смыва для повторного

проведения МБИ у интубированных пациентов, при подозрении на злокачественное новообразование, туберкулез легких, аспирацию).

5) Санационная бронхофиброскопия (с целью аспирации бронхиального содержимого у интубированных пациентов и пациентов с нарушением дренажной функции респираторного тракта).

**3. Последовательность клинико-диагностических мероприятий при положительной клинической динамике.**

3.1. Продолжить проводимую АБТ.

3.2. После получения данных МБИ решить вопрос о продолжении терапии антибиотиками широкого спектра действия или проведении деэскалационной терапии.

**IX. Длительность проведения антибактериальной терапии**

**1. Для решения вопроса о длительности АБТ рекомендуется руководствоваться клинико-диагностическими критериями.**

1.1. Снижение температуры ниже 37,2 °С в течение трех дней.

1.2. Урежение ЧДД менее 20 вдохов в минуту.

1.3. Снижение уровня лейкоцитов крови менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

1.4. Снижение уровня СРБ и (или) прокальцитонина в динамике на 70%.

1.5. Отсутствие гнойной мокроты (по данным клинического анализа мокроты).

1.6. Уменьшение размеров инфильтративных изменений при проведении рентгенологического исследования ОГК в динамике более чем на 50%.

**2. Сохранение ниже перечисленных клинико-функциональных признаков не является показанием для продолжения или изменения АБТ.**

2.1. Стойкое повышение температуры до 37–37,5 °С при отсутствии других клинических и лабораторных признаков воспаления.

2.2. Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме и КТ ОГК.

2.3. Увеличение СОЭ и повышение СРБ (при наличии положительной динамики в сравнении с предыдущими данными).

2.4. Слабость, потливость.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Карнаушкина М.А. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Малявин А.Г. –

проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Дворецкий А.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Яковлев С.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Бабак С.А. – разработка концепции и дизайн. Федосенко С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Суворова М.П. – разработка концепции и дизайна. Разгуляева Н.Ф. – разработка концепции и дизайна. Арутюнова А.Б. – разработка концепции и дизайна.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят врачей ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» ДЗ г. Москвы, принявших активное участие в доработке данного проекта: заведующих терапевтическими отделениями М.Н. Сморжевскую и Е.Н. Александрову, фтизиатра Е.В. Антонову, пульмонолога А.Н. Антипина, зав. бактериологической лабораторией Е.В. Кожевникову.

Данная публикация является формой общественного профессионального обсуждения. Предложения и комментарии по совершенствованию проекта протокола ведения больных с нозокомиальной пневмонией у взрослых можно отправить модератору рабочей группы М.А. Карнаушкиной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации; под ред. Гельфанда Б.Р. М.: Медицинское информационное агентство, 2016: 175.
2. Пульмонология: национальное руководство; под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 766–790.
3. Руководство по респираторной медицине; под ред. Авдеева С.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 419–457.
4. Методические указания МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».
5. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов дыхания // *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология*. 2003; 3: 11–15.
6. Huaman M.A., Diaz-Kuan A., Hegab S., Brar I., Kaatz S. CURB-65 and SMRT-CO in the prediction of early transfers to the intensive care unit among patients with community-acquired pneumonia initially admitted to a general ward // *J. Hosp. Med.* 2011; 6 (9): 513–518. DOI: 10.1002/jhm.92.

7. Cunha B.A., Brush J.L. Nosocomial and Healthcare-Associated Pneumonia. 2015; Updated. <http://emedicine.medscape.com/article/234753-overview#a1>.
8. Klompas M. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals // *Infection Control and Hospital Epidemiol.* 2014; 35 (8): 915–936. DOI: 10.1086/677144.
9. Эпидемиологические наблюдения за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2014: 58.
10. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации; под ред. Яковлева С.В. и др. М., 2016: 98.
11. A Guide to infection control in the hospital. An official publication of the International Society for Infectious Diseases; eds. G. Berman, M. Stevens, M.B. Edmond, R.P. Wenzel. 5nd ed. Boston: MA, USA, 2014.
12. Taylor J.K., Fleming G.B., Singanayagam A. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort // *Am. J. Med.* 2013; 126: 995. DOI: 0.1016/j.amjmed.
13. Shan J., Chen H.L., Zhu J.H. Diagnostic Accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated Pneumonia: A Meta-analysis // *Respir. Care.* 2011; 56 (8): 1087–1094. DOI: 10.4187/respcare.01097.
14. Magret M., Lisboa T., Martin-Loeches I. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study // *Crit. Care.* 2011; 15 (R62): 26. DOI: 10.1186/cc10036.
15. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации; под. ред. Климко Н.Н. М.: Фармтек, 2015: 96.

Поступила в редакцию 20.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Карнаушкина Мария Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2, МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Малявин Андрей Георгиевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, начальник отдела науки, г. Москва.

Дворецкий Леонид Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Яковлев Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Бабак Сергей Львович, д-р мед. наук, профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва.

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, ассистент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

Суворова Маргарита Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2, МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Разгуляева Наталья Федоровна, канд. мед. наук, врач клинический фармаколог, Госпиталь для ветеранов войн № 3, г. Москва.

Арутюнова Альбина Борисовна, зам. главного врача по лечебной части, Больница ЦЕНТРОСОЮЗА, г. Москва.

(✉) Карнаушкина Мария Александровна, e-mail: kar3745@yandex.ru.

УДК 616.24-002-022.376-08-035-053.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-60–70

For citation: Karnaushkina M.A., Maliavin A.G., Dvoretckiy L.I., Yakovlev S.V., Babak S.L., Fedosenko S.V., Suvorova M.P., Razgulyeva N.F., Arutyunova A.B. Current project of management guidelines of the patients with nosocomial pneumonia in adults. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 60–70

## Current project of management guidelines of the patients with nosocomial pneumonia in adults

Karnaushkina M.A.<sup>1</sup>, Maliavin A.G.<sup>2</sup>, Dvoretckiy L.I.<sup>1</sup>, Yakovlev S.V.<sup>1</sup>, Babak S.L.<sup>2</sup>, Fedosenko S.V.<sup>3</sup>, Suvorova M.P.<sup>1</sup>, Razgulyeva N.F.<sup>4</sup>, Arutyunova A.B.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
8, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University  
20, Delegate Str., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> Clinical Hospital of Central Union of Russia  
39, Losinoostrovskaya Str., Moscow, 107150, Russian Federation

<sup>5</sup> Hospital for War Veterans number 3  
4, Startovaya Str., Moscow, 129336, Russian Federation

## ABSTRACT

The nosocomial pneumonia is one of the most (or just “is a”) common hospital infections complicating the disease course and resulting in a fatal outcome. In 2016 the revised version of “Russian national recommendations for Nosocomial pneumonia in adults” was published. The new methods of diagnostics, preventative measures and hospital pneumonia treatment were systematized there. The international association of clinical pharmacologists and pharmacists introduced the new information on the epidemiology of hospital infections as well as their sensitivity to antibacterial therapy, dosage and introduction regime. The current management guidelines of the patients with nosocomial pneumonia is based on these actual internationally recognized recommendations. It consists of an action algorithm to be used when the nosocomial pneumonia diagnosis is suspected and as tables which provide the tactics of treatment. It also helps to systematize the details of the anamneses, the data of functional and microbiological diagnostics and to develop an optimal scheme of empirical introduction of therapy and its further correction when necessary after receiving the results of microbiological diagnostics. The project is intended for physicians of internal medicine departments, emergency rooms in hospitals, as well as for resident medical practitioners. The quick introduction of management guideline algorithm of the patients with nosocomial pneumonia and the precise indication of the dose regime into clinical practice will allow doctors to decrease the death rate and improve the quality of medical service.

**Key words:** nosocomial pneumonia, antibiotic management, treating strategy, ventilator-associated pneumonia.

## REFERENCES

1. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations]; pod. red. Gel'fanda B.R. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2016: 175 (in Russian).
2. Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo [Pulmonology: national leadership]; pod red. Chuchalina A.G. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009: 766–790 (in Russian).
3. Rukovodstvo po respiratornoy meditsine [Guide to respiratory medicine]; pod red. Avdeeva S.N. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013: 419–457 (in Russian).
4. Metodicheskie ukazaniya MU 4.2.2039–05 «Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii» [Methodical recommendations MU 4.2.2039–05 “Techniques for collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories”] (in Russian).
5. Tyurin I.E. Komp'yuternaya tomografiya organov dykhaniya [Computer tomography of respiratory organs] // *Atmosfera. Pul'monologiya i Allergologiya*. 2003; 3: 11–15 (in Russian).
6. Huaman M.A., Diaz-Kuan A., Hegab S., Brar I., Kaatz S. CURB-65 and SMRT-CO in the prediction of early transfers to the intensive care unit among patients with community-acquired pneumonia initially admitted to a general ward // *J. Hosp. Med.* 2011; 6 (9): 513–518. DOI: 10.1002/jhm.92.
7. Cunha B.A., Brush J.L. Nosocomial and healthcare-associated pneumonia. 2015; Updated. <http://emedicine.medscape.com/article/234753-overview#a1>.
8. Klompas M. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals // *Infection Control and Hospital Epidemiol.* 2014; 35 (8): 915–936. DOI: 10.1086/677144.
9. Epidemiologicheskie nablyudeniya za infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoy pomoshchi. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M.: 2014: 58 (in Russian).
10. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii / pod red. Yakovleva S.V. i dr. M., 2016: 98 (in Russian).
11. A Guide to infection control in the hospital. An official publication of the International Society for Infectious

- Diseases; Eds. G. Berman, M. Stevens, M.B. Edmond, R.P. Wenzel. 5th ed. Boston: MA, USA, 2014.
12. Taylor J.K., Fleming G.B., Singanayagam A. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort // *Am. J. Med.* 2013; 126: 995. DOI: 0.1016/j.amjmed.
13. Shan J., Chen H.L., Zhu J.H. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis // *Respir. Care.* 2011; 56 (8): 1087–1094. DOI: 10.4187/respcare.01097.
14. Magret M., Lisboa T., Martin-Loeches I. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study // *Crit. Care.* 2011; 15 (R62): 26. DOI: 10.1186/cc10036.
15. Diagnostika i lechenie mikofov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii. Rossiyskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units. Russian recommendations]; pod. red. Klimko N.N.. Moscow: Farmtek Publ., 2015: 96 (in Russian).

Received February 20.2017

Accepted May 10.2017

**Karnaushkina Maria A.**, PhD, Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Maliavin Andrey G.**, DM, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation.

**Dvoretckiy Leonid I.**, DM, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Yakovlev Sergey V.**, DM, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Babak Sergey L.**, DM, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation.

**Fedosenko Sergey V.**, DM, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Suvorova Margarita P.**, PhD, Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Razgulyeva Natalia F.**, PhD, Clinical Pharmacologist, Hospital for War Veterans Number 3, Moscow, Russian Federation.

**Arutyunova Albina B.**, Deputy Chief Medical Officer, Clinical Hospital of Central Union of Russia, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Karnaushkina Maria A.**, e-mail: kar3745@yandex.ru.

УДК 616.248-055.2-06:616.8-008.6

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-71-86

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Стрилец Г.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н. Психологические дисфункции у женщин с бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 71–86

## Психологические дисфункции у женщин с бронхиальной астмой

Астафьева Н.Г.<sup>1</sup>, Кобзев Д.Ю.<sup>2</sup>, Стрилец Г.Н.<sup>1</sup>, Гамова И.В.<sup>1</sup>, Перфилова И.А.<sup>1</sup>, Удовиченко Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет (ГМУ) имени В. И. Разумовского  
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>2</sup> Лидс Тринити университет, Великобритания  
Великобритания, г. Лидс LS18 5HD, Браунберффи линия, Хорсфорт

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Важность психосоциальных факторов в управлении бронхиальной астмой (БА) обсуждается в клинических руководствах, включая международные и национальные клинические рекомендации, однако требуется конкретная оценка их роли в качестве причин плохого контроля астмы в уязвимых группах пациентов.

**Цель исследования.** Оценка психологического здоровья женщин с разным уровнем контроля бронхиальной астмы.

**Материал и методы.** В исследование включены 108 женщин с бронхиальной астмой, наблюдающихся в Саратовском аллергологическом центре, которые были стратифицированы на три группы в соответствии с уровнем контроля (хороший, частичный, неконтролируемый (GINA)). При постановке диагноза бронхиальной астмы использованы стандартные методы (анамнез, симптомы, спирография). Для оценки уровня контроля использовались Asthma Control Questionnaire 5 items-self-administered (ACQ-5), качества жизни – опросники Asthma Quality of Life Questionnaire S (AQLQ-S), 36-item MOS Short-Form Health Survey (SF-36), стандартизированная и валидизированная русскоязычная версия опросника женского здоровья Women's Health Questionnaire (WHQ). Для психологической диагностики и оценки социально-личностных компетенций, способствующих сохранению и развитию здоровья человека (интеллектуальный, личностный, эмоциональный, физический, социальный, творческий, духовный аспекты), применялся мультимодальный интегрированный опросник (МИО). Сравнение проводилось с контрольной группой мужчин с бронхиальной астмой, сопоставимых по возрасту и уровню контроля.

**Результаты.** Женщины с плохо контролируемой астмой имели худшие показатели AQLQ-S (суммарная медиана баллов 3,43 вместо 5,13 в группе хорошего контроля;  $p < 0,05$ ); всех шкал SF-36, включая общее состояние (43,48 против 55,07), роль физических (25,93 против 57,76) и эмоциональных проблем (43,83 против 64,37);  $p < 0,05$ . По опроснику WHQ (обратная зависимость: чем выше балл, тем ниже качество жизни) при плохом контроле отмечается высокая выраженность депрессии (среднее значение 0,36 против 0,24;  $p < 0,05$ ), проблем физического здоровья (0,47 против 0,27;  $p < 0,05$ ). Отмечена чрезвычайно низкая оценка собственной привлекательности при БА (0,71 и 0,64 соответственно при плохом и хорошем контроле). По опроснику МИО у мужчин и женщин с БА получены практически одинаковые показатели по шкалам, чувствительным к проявлениям тревожно-депрессивной симптоматики, эмоциональной уравновешенности, шкалам эмотивных навыков, коррелирующих с выраженной алекситимией и низкой способностью к рефлексии. Среди женщин была выше доля

✉ Астафьева Наталья Григорьевна, e-mail: astang@mail.ru.

индивидуумов с высокими шкалами интеллектуального функционирования, волевой компетенции, целеполагания, контактности.

**Заключение.** Тяжесть астмы, контроль заболевания тесно связаны с психологическим состоянием больного. Существует необходимость в междисциплинарном подходе, направленном на выявление и эффективную коррекцию психофункциональных расстройств при БА. Изучение психологических особенностей личности и мотивационной сферы пациента может способствовать оптимизации терапии, улучшению контроля и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** контроль астмы, половые различия, качество жизни, психологические дисфункции, астма у женщин.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма является глобальной проблемой здравоохранения, в связи с этим не теряют своей актуальности поиски лучших стратегий лечения пациентов, направленных на достижение и поддержание контроля над заболеванием [1–3]. Хотя современные рекомендации, изложенные в международных и национальных документах, существенно оптимизировали процесс управления медицинской помощью при астме и повысили эффективность терапии и профилактики, контролировать болезнь удастся в лучшем случае лишь у половины пациентов [4–7]. Новым подходом к лечению астмы является использование персонализированной медицины на основе углубления представлений о разнообразии механизмов развития астмы, ее гетерогенности и выделения фенотипов и эндотипов болезни [8–11].

Сложность использования персонализированной (таргетной) терапии обусловлена необходимостью изучения молекулярных и генетических механизмов и их низкой доступностью для широкой клинической практики [12, 13]. При разработке индивидуальных подходов для оптимального лечения пациента не менее значимым становится определение вклада в развитие астмы таких факторов, как пол. Во всех странах мира документированы различия между мужчинами и женщинами, страдающими астмой. Эпидемиологические исследования показывают, что астма в зрелом возрасте у женщин регистрируется чаще, с большей интенсивностью симптомов, неадекватным контролем, низким качеством жизни [14, 15].

Идентифицированы фенотипы астмы, которые чаще встречаются у женщин (фенотип астмы с поздним началом; AERD, NERD – астма, обостряемая аспирином и нестероидными противовоспалительными препаратами; астма при ожирении) [16–21].

Сложился устойчивый взгляд на то, что женщины более восприимчивы к астме и более уяз-

вимы по сравнению с мужчинами. Подобные различия в рамках развития гипотезы о роли половых гормонов подтверждались как в эпидемиологических, так и в клинических исследованиях [22–25]. Однако, помимо потенциального влияния половых гормонов, существует много других возможных механизмов, включая возраст [26], ожирение [27], умение пользоваться ингалятором [28], восприятие болезни, стремление чаще и быстрее обращаться за медицинской помощью из-за типичной для женщин тревожности [29] и особые личностные характеристики [30].

На сегодняшний день становится очевидным, что личностный фактор вносит существенный вклад в развитие астмы. В многочисленных исследованиях сообщается о личностной predisпозиции и сопряженности конституционального паттерна и астмы [31]. Патогномичный для пациентов с БА «профиль» личности ассоциируется с проявлениями алекситимии – затруднением в выражении и дифференциации собственных эмоций и телесных ощущений, невротизма, экстраверсии, тревожности [32–34]. Для исследования индивидуальных особенностей и психических состояний личности у больных астмой во многих исследованиях использовался Миннесотский многоаспектный личностный опросник (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) [35, 36]. MMPI и его адаптированные и сокращенные версии являются наиболее изученными и популярными психодиагностическими методиками, нашедшими широкое применение в клинической практике, в том числе для оценки больных с астмой [37]. С помощью MMPI, других разнообразных опросников и психодиагностических методик, применяемых в русле клинической психологии, получены углубленные знания о психологической стороне заболеваний. В отечественной теории и практике медицины предлагаются различные концептуальные схемы, раскрывающие структуру внутреннего мира больного человека. Весь сложный комплекс представлений,

переживаний и идей, своеобразно отражающих в психике больного патологические процессы и связанные с ними условия жизни, получил название внутренней картины болезни [38].

Феномен внутренней картины болезни представляет оценку болезни и субъективного здоровья, что может оказывать влияние на дальнейшее представление о своем состоянии в ходе течения болезни. Исследования внутренней картины болезни развиваются преимущественно в русле российской клинической психологии [39–41], в то время как для зарубежных исследователей характерно использование других многообразных терминов, в которых описывается субъективная сторона болезни [42, 43]. Личные перемены являются ключевыми факторами в определении формальной характеристики поведения и эффективного метода управления больных астмой.

По аналогии с внутренней картиной болезни развивается концепция внутренней картины здоровья [44, 45]. Внутренняя картина здоровья – это особое отношение личности к своему здоровью, которое выражается в осознании его ценности и активно-позитивном стремлении к его совершенствованию. Самоосознание и самопознание человеком себя в условиях здоровья имеет большое практическое значение. Понимание генетических, молекулярных, социальных, поведенческих механизмов, которые лежат в основе индивидуальных различий не может быть успешным без исследований психологической составляющей.

Психология здоровья, направленная на раскрытие потенциалов человека в сохранении собственного здоровья, рассматривается как важное научное направление и в соответствии с современным уровнем развития науки требует интегрированных, междисциплинарных, исследовательских программ. Одним из востребованных подходов к изучению психологии здоровья стала концепция компетентности, позволяющая человеку осуществлять свою индивидуальную программу здоровья [45].

Совокупность способностей, знаний, умений и навыков в интеллектуальной, волевой, телесной, эмоциональной, креативной, социальной и духовной сферах психосоматического здоровья рассматривается как социально-личностные компетенции. На основе мультимодального интегративного подхода для оценки социально-личностных компетенций, способствующих сохранению и укреплению здоровья, был разработан специальный опросник, позволяющий оценить компетенции индивида, обеспечивающие его здоровье на едином теоретическом основании [46]. В свя-

зи с тем, что понимание роли психологических дисфункций, их связи с контролем заболевания, качеством жизни у женщин с бронхиальной астмой необходимо для повышения эффективности профилактики, терапии и разработки индивидуальных программ управления при астме, целью исследования стала оценка психологического здоровья женщин с разным уровнем контроля бронхиальной астмы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 108 женщин 18–74 лет с бронхиальной астмой (БА), наблюдающихся в Саратовском аллергологическом центре с 2005 г. по настоящее время. Все исследования выполнены с получением информированного согласия от участника. Диагноз бронхиальной астмы был подтвержден в соответствии с международными (GINA) и Федеральными клиническими рекомендациями с использованием стандартных методов (анамнез, симптомы, спирография). Начальные проявления астмы зарегистрированы в возрасте до 30 лет у 49 пациенток, после 30 лет – 59 женщин. Для оценки уровня контроля использовался Asthma Control Questionnaire 5 items-self-administered (ACQ-5) [47], который лучше всего совпадает с оценкой контроля по критериям GINA, позволяет прогнозировать риск обострений БА и госпитализаций [48, 49].

В соответствии с полученными баллами по ACQ-5 исследуемые были стратифицированы на три группы:  $\leq 0,75$  – контроль над астмой (группа 1);  $0,75–1,5$  – частичный контроль (группа 2);  $\geq 1,5$  – неконтролируемая астма (группа 3).

Для оценки качества жизни (КЖ) использовали болезнь-специфический опросник Asthma Quality of Life Questionnaire S (AQLQ-S) [50]. В настоящее время AQLQ-S наиболее широко используется в клинических исследованиях у больных астмой, потому что он имеет мощные измерительные характеристики. Для оценки показателей, специфически связанных с женским полом, использовали стандартизированную и валидизированную русскоязычную версию опросника женского здоровья Women's Health Questionnaire (WHQ) [51, 52]. Опросник женского здоровья WHQ имеет девять шкал: депрессия (семь вопросов); физическое здоровье (семь); память и (или) внимание (три); вазомоторная симптоматика (два); беспокойство и (или) страх (четыре); сексуальное поведение (три); сон (три); менструальная симптоматика (три); привлекательность (два вопроса). Ответы на вопросы анкеты имеют 4-балльную шкалу, и в соответствии с рекомендацией автора

преобразуются в дихотомическую шкалу [51]. Для каждой подшкалы вычисляется среднее значение; 0 интерпретируется как хорошее, а 1 – как низкое качество жизни.

В исследовании использован также общий неспецифический опросник The Short Form-36, Medical Outcomes Study 36 – 36-item MOS Short-Form Health Survey (SF-36), перевод на русский язык и апробация методики проведена Институтом клинично-фармакологических исследований (г. Санкт-Петербург) [53, 54]. Опросник SF-36 включает 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между значениями 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Шкалы группируются в два показателя (суммарные измерения): РН (физический компонент здоровья) и МНс (психологический компонент здоровья). Составляющие шкалы физического компонента здоровья physical health (РН) – это физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья mental health (МНс) включает шкалы: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность.

Для психологической диагностики и оценки социально-личностных компетенций, способствующих сохранению и развитию здоровья человека, использовали мультимодальный интегрированный опросник (МИО) [55]. Опросник МИО, позволяющий оценивать семь компетенций личности (интеллектуальная, волевая, телесная, эмоциональная, креативная, социальная и духовная), содержит 490 вопросов, сгруппированных в 27 шкал (22 основные и пять контрольных). Базовые шкалы: эффективности интеллектуального функционирования; объективности; целеполагания; телесной рефлексии и самоуправления; отношения к здоровью; телесного функционирования; имманентного оптимизма (пессимизма); эмоциональной уравновешенности; самопринятия; эмотивных навыков; стремления к новизне; использования восточной стратегии; контактности; аффилиации; конвенциональности; альтруизма; широты мышления; экологической компетентности; ценности; ответственности; социальной автономности. В блок контрольных шкал вошли шкалы внимательности, согласованности ответов, социальной желательности, завышенной и заниженной самооценки.

При авторской валидации вопросника МИО установлено, что его шкалы обладают высокой

специфичностью и согласованностью. Имеется высокая дискриминативность для групп здоровых и больных людей, как и при использовании стандартизированных вопросника SF-36, вопросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R), Миннесотского многоаспектного личностного вопросника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) и его адаптированного русскоязычного варианта стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ), вопросник самоактуализации личности (САМОАЛ) [55].

Сбор эмпирических данных проводился в период с ноября 2014 г. по май 2015 г. у пациентов, наблюдающихся в аллергологическом центре ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Для статистического анализа фактического материала использовался пакет прикладных программ обработки данных Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Анализ включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Распределение полученных данных по шкалам качества жизни при использовании различных опросников имеет непараметрический характер, так как данные получены на основе экспертной оценки по порядковой шкале. В силу этого к данным не могут быть применены методы оценки нормальности и соответствующие критерии статистической значимости. Поэтому осуществлена замена выборочного распределения по генеральной совокупности на выборочное распределение выборочных средних – метод бутстрэпа [57, 58]. То есть вместо исходной выборки использовано распределение среднего по случайно выбранным подмножествам. Данное распределение является гарантированно нормальным и сохраняет свойства исходной выборки. Объем моделируемой выборки – 50% от генеральной совокупности. Количество случайных выборок – 1 000. Для полученных распределений были вычислены следующие количественные признаки:  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – среднеквадратическое отклонение. Для выявления уровня статистически значимых различий между стратифицированными группами использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимался за 0,05. Уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$ .

Качественные признаки отражены в виде абсолютного числа больных с бронхиальной астмой с данным признаком и доли (%) от их количества в группах женщин и мужчин (в качестве сравнения), сопоставимых по возрасту и уровню контроля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 50% (54 из 108) женщин с бронхиальной астмой, включенных в исследование, зарегистрирована неконтролируемая астма ( $ACQ > 1,5$ ). Частичный контроль отмечен у 23,1% (25 из 108), полный контроль – 26,8% (29 из 108). Анализ причин недостаточного контроля у обследуемых показал, что пациентки имели низкую приверженность к терапии. Установлено, что следуют рекомендациям врача 47% (51/108); в 20% случаев (22/108) женщины не посещали врача в назначенное время; 52% (56/100) пациенток не соблюдали требований по модификации образа жизни. Качество жизни по вопроснику AQLQ-S у женщин с разным уровнем контроля бронхиальной астмы представлено в табл. 1.

Таблица 1

| Качество жизни у женщин с разным уровнем контроля бронхиальной астмы по опроснику AQLQ-S, баллы, $M \pm m$ |                      |                      |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Показатель                                                                                                 | Группа 1<br>$n = 29$ | Группа 2<br>$n = 25$ | Группа 3<br>$n = 54$ |
| Симптомы                                                                                                   | $5,9 \pm 0,16$       | $4,86 \pm 0,19^*$    | $3,62 \pm 0,14^{**}$ |
| Ограничение активности                                                                                     | $5,7 \pm 0,21$       | $5,27 \pm 0,18$      | $3,94 \pm 0,15^{**}$ |
| Эмоциональный фактор                                                                                       | $5,61 \pm 0,20$      | $5,22 \pm 0,22$      | $3,72 \pm 0,18^{**}$ |
| Роль факторов окружающей среды                                                                             | $3,34 \pm 0,20$      | $3,30 \pm 0,22$      | $2,43 \pm 0,12^*$    |

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  – статистическая значимость межгрупповых различий частично контролируемой (группа 2,  $ACQ$  0,75–1,5) и неконтролируемой астмы (группа 3,  $ACQ > 1,5$ ) с контролируемой астмой (группа 1,  $ACQ$  0–0,75).

Исследование КЖ при помощи вопросника AQLQ выявило значительные различия в группе женщин с БА с разным уровнем контроля, бремя астмы более значимо при отсутствии контроля по шкале симптомов, ограничению повседневной активности. По шкале «эмоции» при контролируемой и частично контролируемой астме не выявлено межгрупповой статистической значимости различий. Но женщины с неконтролируемой астмой, испытывающие стресс вследствие удушья, приступов затрудненного дыхания, одышки, кашля, существенно отличались от двух других групп. Влияние факторов окружающей среды как негативное испытывали преимущественно пациентки с отсутствием контроля астмы по сравнению с группой контролируемого и частично контролируемого течения.

На следующем этапе исследования по опроснику WHQ проанализированы аспекты качества жизни, связанные с особенностями женского здоровья (табл. 2).

Таблица 2

| Показатели КЖ у женщин с разным уровнем контроля бронхиальной астмы по опроснику WHQ, баллы, $M \pm m$ |                      |                      |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Показатель                                                                                             | Группа 1<br>$n = 29$ | Группа 2<br>$n = 25$ | Группа 3<br>$n = 54$ |
| Память и концентрация                                                                                  | $0,15 \pm 0,06$      | $0,26 \pm 0,07$      | $0,29 \pm 0,06$      |
| Вазомоторные нарушения                                                                                 | $0,12 \pm 0,06$      | $0,08 \pm 0,06$      | $0,26 \pm 0,07$      |
| Страх (беспокойство)                                                                                   | $0,11 \pm 0,05$      | $0,25 \pm 0,08$      | $0,20 \pm 0,06$      |
| Сексуальное поведение                                                                                  | $0,36 \pm 0,06$      | $0,41 \pm 0,08$      | $0,49 \pm 0,05$      |
| Проблема сна                                                                                           | $0,18 \pm 0,05$      | $0,36 \pm 0,09$      | $0,49 \pm 0,07^*$    |
| Менструальная функция                                                                                  | $0,20 \pm 0,04$      | $0,26 \pm 0,07$      | $0,36 \pm 0,06^*$    |
| Привлекательность                                                                                      | $0,64 \pm 0,10$      | $0,76 \pm 0,08$      | $0,74 \pm 0,07$      |
| Физическое здоровье                                                                                    | $0,27 \pm 0,05$      | $0,35 \pm 0,06$      | $0,45 \pm 0,05^*$    |
| Депрессия                                                                                              | $0,24 \pm 0,05$      | $0,29 \pm 0,05$      | $0,34 \pm 0,05$      |

Примечание. Обратная зависимость баллов – чем выше показатель, тем больше проблем.

\* статистическая значимость межгрупповых различий неконтролируемой астмы (группа 3,  $ACQ > 1,5$ ) с контролируемой астмой (группа 1,  $ACQ$  0–0,75).

Показатели КЖ по опроснику WHQ у женщин с разным уровнем контроля БА продемонстрировали, что существует определенная взаимосвязь между уровнем контроля БА и аспектами женского здоровья. Самый высокий уровень проблем отмечен в группе с неконтролируемой астмой, где баллы по всем шкалам опросника были выше, чем в группе контролируемого течения болезни. По результатам t-анализа можно говорить о существенных различиях между контролируемой и неконтролируемой астмой по параметрам: сон, менструальная функция и физическое здоровье. В группе лиц с частичным контролем астмы статистически значимого уровня различий не получено.

Значение шкалы привлекательности свидетельствовало об отсутствии межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ), но при сравнении со среднеевропейским стандартом (0,56 балла), приведенным автором оригинального опросника [56] и разработчиками русскоязычной версии (региональный показатель шкалы – 0,45 баллов) [52], отмечена чрезвычайно низкая оценка собственной привлекательности при БА у всех женщин ( $p < 0,05$ ).

Показатели SF-36 при контролируемой и неконтролируемой БА у женщин представлены на рис. Сравнительный анализ параметров КЖ

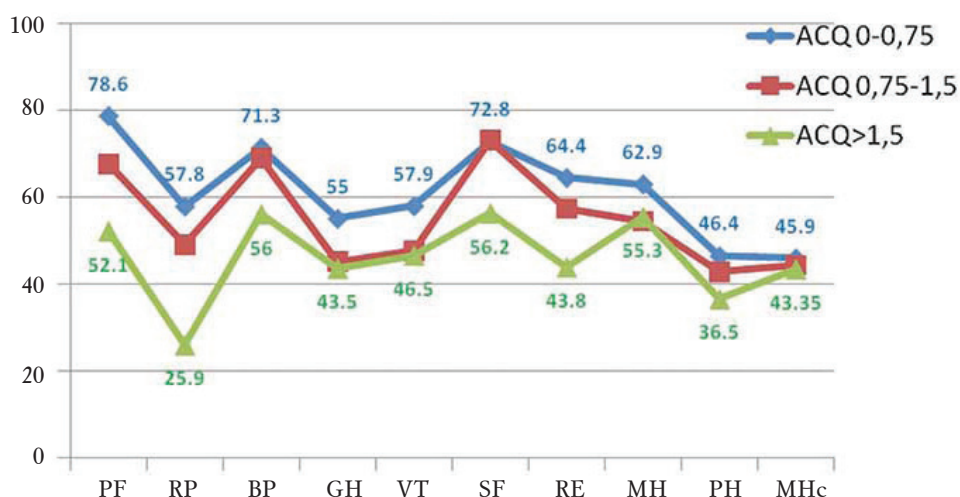


Рисунок. Показатели SF-36 при контролируемой и неконтролируемой БА у женщин: PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PH – суммарное измерение, физический компонент здоровья; MHC – суммарное измерение, психологический компонент здоровья

по данным вопросника SF-36 у женщин с БА с хорошим уровнем контроля и при неконтролируемой астме показал статистически достоверные различия по всем шкалам, кроме суммарной шкалы психологического компонента здоровья MHC ( $45,99 \pm 1,610$  и  $43,35 \pm 1,9$ ;  $p > 0,05$ ). Высокозначимые статистические различия выявлены в доменах физического ( $78,62 \pm 3,48$  и  $52,1 \pm 3,30$ ;  $p < 0,001$ ); ролевого функционирования ( $57,76 \pm 7,95$  и  $25,93 \pm 4,99$ ;  $p < 0,001$ ); боли ( $71,38 \pm 5,10$  и  $56,09 \pm 3,28$ ;  $p < 0,001$ ); общего состояния здоровья ( $55,07 \pm 3,37$  и  $43,48 \pm 2,42$ ;  $p < 0,05$ ); жизненной активности ( $57,93 \pm 3,53$  и  $46,48 \pm 2,62$ ;  $p < 0,05$ ), социального функционирования ( $72,84 \pm 4,48$  и  $56,25 \pm 5,49$ ;  $p < 0,001$ ); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ( $64,37 \pm 7,57$  и  $43,83 \pm 5,49$ ;  $p < 0,001$ ).

Показатели КЖ у женщин с частичным контролем БА не отличались существенно от группы контролируемой астмы, различия не достигали статистической значимости, за исключением критерия общего состояния здоровья ( $45,12 \pm 3,20$  по сравнению  $55,07 \pm 3,37$  в контролируемой группе;  $p < 0,05$ ).

Суммарное измерение физического компонента здоровья PH (см. рис.) во всех группах было низким ( $46,24 \pm 1,72$ ;  $42,75 \pm 1,80$ ;  $36,55 \pm 1,22$  – соответственно группы хорошего, частичного и плохого контроля), различия достигли статистической значимости при сравнении групп хорошего контроля астмы и его отсутствия ( $p < 0,05$ ).

Исследование суммарного измерения психологического компонента здоровья MHC обнаружило низкие показатели у всех пациенток с БА по сравнению с референсными значениями для любой шкалы (100 баллов, которые характеризуют состояние полного здоровья) без выраженных межгрупповых различий, связанных с уровнем контроля. Полученные данные позволяют утверждать, что у больных БА показатели КЖ значительно снижаются, причем это касается и физического, и психологического компонентов здоровья, лучшие параметры компонентов КЖ отмечаются при контроле над заболеванием.

Причинами разрыва в состоянии здоровья у женщин с разным уровнем контроля БА могут быть разные факторы, обусловленные низкой приверженностью к терапии, неумением устранять влияние стресса на болезнь и личностными характеристиками. В связи с этим для выбора оптимального лечения, эффективного взаимодействия врача с пациентом нужны многоуровневые модели для оценки психофункциональных характеристик. При развитии партнерства врач – пациент ответственность человека за свое здоровье становится главным элементом, и этот процесс связан с социально-личностными компетенциями.

Социально-личностные компетенции (СЛК) имеют взаимопроникающую структуру и связаны со стремлением к самоактуализации; ведущая роль в сохранении и укреплении здоровья принадлежит эмоциональной компетенции. Развитие СЛК способствует сохранению и укреплению

здоровья человека, тогда как низкий уровень их развития является фактором риска возникновения психосоматических заболеваний.

Анализ различных аспектов интеллектуально-го, волевого, телесного, эмоционального, креативного, социального и духовного здоровья человека с помощью опросника МИО у женщин с БА в сравнении с пациентами мужского пола с БА, сопоставимыми по возрасту, тяжести заболевания, уровню контроля и получаемой терапии показал, что существует дисбаланс по шкалам САК, способствующим формированию жизненного стиля, позитивно влияющим на состояние здоровья респондентов, определяющим настрой на достижение лучших результатов лечения со шкалами низких значений САК. Дефицит социально-личностных ресурсов может негативно отражаться на течении заболевания. Различия между лицами разного пола выражали в доле лиц (%) с высокими и низкими показателями шкал в соответствующих группах.

Интеллектуальный аспект здоровья (интеллектуальная компетентность – способность развивать интеллект и уметь продуктивно им пользоваться) включает две шкалы: эффективность интеллектуального функционирования P1 и шкалу объективности P2. У 25% женщин с БА (10 из 40) выявлены высокие показатели по шкале P1, в то время как у мужчин высоких показателей не зарегистрировано. Высокие показатели говорят о высоких способностях к умению настроиться на выполнение задачи, высокой переключаемости внимания, способности не отвлекаться на посторонние стимулы. Помимо этого, такие испытуемые отличаются хорошей кратковременной и долговременной памятью, способностью к эффективному планированию, разностороннему анализу и принятию решений.

По шкале объективности P2 имели высокие показатели 15% женщин (шесть из 40) и 47% мужчин с БА (19 из 40). Индивидуумы, набравшие высокие показатели, характеризуются желанием иметь правдивую информацию о происходящем, даже если она неприятна или может травмировать, склонны оперировать реальными фактами, меньше опираться на веру или домыслы. Их прогнозы точны и слабо подвержены влиянию стереотипов, желаний или предпочтений. Такие люди достаточно точно улавливают неискренность, ложь в общении с людьми, тонко реагируют на неконгруэнтность чувств и поведения собеседника. Они предпочитают искренность и правдивость в общении, не любят приукрашивать реальные события вымышленными деталями.

По шкалам потенциала воли (личностный аспект здоровья – способность к саморазвитию, самореализации; умение ставить жизненные цели и достигать их, выбирая адекватные средства) различия касались шкалы B1. В популяции женщин с БА 15% (шесть из 40) имели высокие показатели, среди больных мужского пола высоких показателей не выявлено. Значения шкалы диагностики волевой компетенции (целеполагания) при БА свидетельствуют о том, что индивидуумы, набравшие высокий балл по данной шкале, предположительно умеют правильно выбирать и ставить цели на бытовом или профессиональном уровне соизмеримо с резервами своего организма; сохраняют верность поставленной цели, несмотря на трудности, преимущественно доводят начатые дела до конца и ориентированы на конечный результат в работе. Они не откладывают надолго воплощение задуманного, умеют отодвигать удовлетворение побочных желаний и потребностей в процессе достижения цели, способны жертвовать развлечениями, отдыхом во время важной работы. Такие люди обладают хорошо развитым самоконтролем, постоянно стремятся к повышению профессиональной компетентности, достижению наивысшей квалификации в своей профессиональной области, имеют значимые цели в жизни.

По шкалам диагностики телесной компетенции при БА распределение лиц с полярными значениями (высокими и низкими) было следующим. По шкале T1 (телесной рефлексии и самоуправления) в популяции больных женского пола только 5% (два из 40) имели высокие показатели. У больных мужского пола высокие показатели выявлены в 15% (шесть из 40). Данная шкала включает самооценку знания физиологических возможностей собственного тела. Индивидуумы с высокими баллами лучше чувствуют свое психосоматическое состояние, способны распознавать его тонкие изменения, в том числе улавливать и расшифровывать сигналы, означающие трудности функционирования, сильное напряжение и приближение к пределу физиологических возможностей тела. Они способны осознавать свои телесные потребности, знают о своих физических ресурсах, понимают взаимосвязь эмоций и их телесных проявлений, способны регулировать свое психосоматическое состояние вовремя, самостоятельно без использования вспомогательных медицинских и других средств.

По другой шкале диагностики телесной компетенции при БА (шкала отношения к здоровью, T2) у женщин с БА только 10% (четыре из 40)

имели высокие показатели, у мужчин высокие показатели выявлены в 25% (10 из 40). Для респондентов, набравших высокое количество баллов по данной шкале, здоровье, предположительно имеет высокую ценность. Они обладают мотивацией быть здоровыми и активно придерживаются некоторых методик укрепления здоровья. Таким людям присущ позитивный взгляд на природу человека («запас прочности» и широкие возможности человеческого организма), ясны факторы, влияющие на здоровье.

При диагностике эмоциональной компетенции подавляющее большинство пациентов независимо от пола имели низкие показатели по шкале Ч1 (имманентного оптимизма (пессимизма)): у женщин с БА – 85% (34 из 40), у мужчин – 90% (36 из 40). Данная шкала чувствительна к проявлениям тревожно-депрессивной симптоматики. В целом личностей, набравших высокие баллы по этой шкале, можно охарактеризовать как оптимистов, не склонных к излишней тревожности, жизнерадостных и неунывающих. Людей, набравших низкое количество баллов по этой шкале, отличает высокая тревожность, пессимистическая оценка будущего, склонность отчаиваться, опускать руки в сложных жизненных ситуациях. Они склонны накручивать себя в ситуации неопределенности, предвосхищать только плохое, часто испытывать чувства вины и стыда; неудачи вызывают у них состояние угнетенности и подавленности.

Диагностика эмоциональной лабильности при БА по шкале эмоциональной уравновешенности Ч2 выявила одинаково низкие показатели у мужчин и женщин – 80% (по 32 респондента из 40 в той и другой группе). Эта шкала предназначена для выявления эмоциональной лабильности, способа выражения собственных чувств, способности управлять своей эмотивной сферой, устойчивости к стрессу и ситуации неопределенности. Набравших низкое количество баллов по этой шкале характеризует импульсивность, склонность вымещать зло и собственные расстройства на близких людях, высокая эмоциональная неустойчивость, перемены настроения без видимых причин и чувство значительного дискомфорта в ситуации неопределенности. Таким людям часто тяжело вернуться в состояние равновесия, даже когда этого требует ситуация.

Лица с БА независимо от пола имели также низкие показатели по шкале эмотивных навыков Ч4: у женщин – 85% (34 из 40); мужчин – 90% (36 из 40). Шкала отражает способность человека разбираться в явлениях своего внутреннего мира, вербализовать свое эмоциональное состоя-

ние. Респонденты, получившие низкие баллы по данной шкале, отличаются выраженной алексимией и низкой способностью к рефлексии. Им трудно дать себе отчет о мотивах собственного поведения и разбираться в причинах различных эмоций.

Общественный потенциал (социальный аспект здоровья) – способность человека оптимально адаптироваться к социальным условиям – оценивали по шкале контактности О1, по которой 15% (шесть из 40) респондентов женского пола имели высокие показатели, у мужчин высокие показатели не выявлены. Данная шкала объединяет в себе самооценку человеком своих коммуникативных способностей. На полюсе высоких значений по данной шкале предположительно находятся способные коммуникаторы, которые с легкостью адаптируются к новой социальной среде, проявляют инициативу при знакомстве, чувствуют себя раскованно практически в любой компании. На противоположном полюсе предположительно находятся люди застенчивые, чувствующие себя неуютно в обществе людей, испытывающие затруднения при знакомстве с новыми людьми и плохо осваивающиеся в новом обществе.

В структуру оценки социальной компетенции входит также шкала аффилиации О2. При БА женщины в 5% (две из 40) имели высокие показатели, мужчины – 30% (12 из 40). Эта шкала отражает самооценку испытуемых роли близких, глубоких, доверительных отношений в своей жизни. Эта шкала включает самооценку потребности в глубоких межличностных контактах и способности их устанавливать. Индивидуумы, набравшие высокое количество баллов по этой шкале, предположительно обладают осознанной потребностью в таких отношениях и могут выстраивать их. На бытовом уровне таких людей может охарактеризовать термин «сердечность». Индивидуумы, набравшие низкое количество баллов по этой шкале, скорее холодны в общении и (или) затрудняются устанавливать близкие, содержательные, эмоционально теплые межличностные связи.

По шкале альтруизма, входящей в диагностику социальной компетенции О3 при БА, больные женского пола в 20% (восемь из 40) имели высокие показатели, в мужской популяции высокие показатели выявлены у 50% (20 из 40). Данная шкала включает самооценку таких характеристик просоциальной направленности, как потребность делать добро и помогать другим людям, умение прощать, заботу об интересах других людей и чувство принадлежности ко всему человечеству.

Людей, набравших высокое количество баллов по этой шкале, характеризует потребность делать добрые дела, бескорыстно помогать ближним. Они способны прощать и при достижении целей склонны сохранять как собственные интересы, так и интересы других людей. Они обладают чувством принадлежности к человечеству, ощущают ответственность за этот мир и его будущее.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи фармакотерапии астмы, остается важным аспект изучения дополнительных факторов, которые могут способствовать лучшему достижению контроля и уменьшению бремени заболевания для пациентов, их семей и системы здравоохранения в целом. Существуют неоспоримые эпидемиологические доказательства влияния пола на БА. В основе такого фактора риска, как пол, могут рассматриваться психофизиологические особенности, биологические аспекты (морфологические, физиологические, гормональные), половые различия в эмоциональной сфере, различия в психомоторных реакциях, личностные особенности мужчин и женщин.

Степень, в которой эти компоненты влияют на течение, контроль и тяжесть БА у женщин, остаются неизученными. Понимание генетических, молекулярных, социальных и поведенческих механизмов, которые лежат в основе половых различий, требует дальнейших исследований. Настоящее исследование связано с конкретной оценкой роли психосоциальных факторов в качестве причин плохого контроля астмы у женщин и сравнение их с мужской популяцией.

Данное обсервационное исследование подтвердило гипотезу о формировании особого для БА профиля личности, определяющего низкие показатели КЖ по болезнью-специфическим, общим вопросам и проблемам здоровья, связанного с полом. По опросникам AQLQ-S, WHQ, SF-36 выявлено, что особо значимое влияние БА оказывает на физическое здоровье, сексуальное поведение, депрессию. Отмечена чрезвычайно низкая оценка собственной привлекательности при БА. В группе с разным уровнем контроля результаты существенно различаются, бремя астмы более значимо при отсутствии контроля.

Структура признаков психологического неблагополучия неодинакова у мужчин и женщин. Активная позиция в преодолении болезни, высокий уровень социально-личностных компетенций может рассматриваться как важный психологический ресурс. Женщины с БА по сравнению с мужчинами более способны правильно выбирать

и ставить цели на бытовом и профессиональном уровне; им более свойственно сохранять верность поставленной цели, несмотря на трудности, доводить начатые дела до конца. Среди женщин с БА была выше доля индивидуумов с высокой эффективностью интеллектуального функционирования P1; высокой шкалой волевой компетенции, целеполагания B1; высокой шкалой социальной компетенции – шкалой контактности O1.

Мужчины с БА обладают более развитым самоконтролем, достаточными знаниями о физиологических возможностях тела, среди них была выше доля индивидуумов с высокими шкалами объективности P2; телесной рефлексии и самоуправления T1; отношения к здоровью T2; аффилиации (потребности в создании доверительных отношений O2; альтруизма O3).

Не получено различий между лицами разного пола с дефицитами САК, способствующими формированию жизненного стиля, негативно влияющего на состояние здоровья респондентов. Практически одинаковые показатели получены по шкалам, чувствительным к проявлениям тревожно-депрессивной симптоматики Ч1; шкалам эмоциональной уравновешенности Ч2; шкалам эмотивных навыков Ч4, коррелирующих с выраженной алекситимией и низкой способностью к рефлексии.

На основании выделенных мишеней предложены индивидуальные стратегии психологического консультирования для оптимизации менеджмента астмы у пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегии преодоления астмы могут отличаться у женщин и мужчин. Причины гендерных различий при БА сложны, но их изучение рассматривается как важный шаг в развитии индивидуального пациент-ориентированного подхода. Тяжесть астмы, контроль заболевания тесно связаны с психологическим состоянием больного, определенный вклад в который вносит половая принадлежность. Индивидуальные психофизиологические особенности могут перекрывать половые различия.

Для выбора оптимального лечения и повышения ответственности за собственное здоровье нужны многоуровневые модели для оценки психофункциональных характеристик пациентов. Существует явная необходимость в междисциплинарном подходе, направленном на выявление и эффективную коррекцию психофункциональных расстройств при БА. Изучение психологических особенностей личности и мотивационной сферы пациента может способствовать оптимизации

терапии, улучшению контроля и прогноза заболевания.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования фармацевтическими компаниями и другими спонсорами при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с последующими редакциями (последняя – октябрь 2013 г.), Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 200н. Работа получила одобрение комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ (протокол № 36 от 18.05.2015 г.). Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность доценту кафедры «Технологии программирования» Саратовского Национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, канд. физ.-мат. наук Г.Г. Наркайтису за помощь при проведении статистического анализа данных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] // Global Initiative for Asthma. GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2016>; 2016. Vol. 2016. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2016.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2016.pdf).
2. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2016: 64 <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/>.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., перераб. и доп. М.: Medical, 2012: 182.
4. Глобальная стратегия профилактики и лечения бронхиальной астмы GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2014 Available at: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2014.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2014.pdf).
5. Braidó F., Brusselle G., Guastalla D., Ingrassia E., Nicolini G., Price D., Roche N., Soriano J.B., Worth H.; LIAISON Study Group. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study // *Respir Res.* 2016; May, 14, 17 (1): 51. doi: 10.1186/s12931-016-0374.
6. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., González-Díaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada and the United States // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; Sep.–Oct., 3 (5): 734–742. e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013. Epub 2015 Jun. 23.
7. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // *Пульмонология.* 2011; 6: 87–93.
8. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet.* 2006; 368: 804–813.
9. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011; 127 (2): 355–360.
10. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *AJRCCM.* 2008; 178: 218–224.
11. Agache I., Akdis C., Jutel M. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67: 835–846.
12. Чучалин А.Г. Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2011; (4): 5–12.
13. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., Torres M.J., Khan D., Simon H.U., Bindslev-Jensen C., Burks W., Poulsen L.K., Sampson H.A., Worm M., Nadeau K.C. Precision Medicine in Allergic Disease – Food Allergy, Drug Allergy, and Anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *Allergy.* 2017; Jan., 25. doi: 10.1111/all.13132. [Epub ahead of print].
14. Kynk J.A., Mastrorade J.G., McCallister J.W. Asthma, the sex difference // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; Jan, 17 (1): 6–11. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283410038.
15. Zein J.G., Erzurum S.C. Asthma is different in women // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; Jan., 15 (6): 28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y.
16. Laidlaw T.M., Boyce J.A. Aspirin-exacerbated respiratory disease – new prime suspects // *N. Engl J. Med.* 2016; 4: 484–488.
17. Kowalski M.L., Makowska J.S., Blanca M. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management:

- review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/ HANNA // *Allergy*. 2011; 66: 818–829.
18. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D. et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 676–681.
  19. Morales D.R., Guthrie B., Lipworth B.J. et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity // *Allergy*. 2015; 70: 828–835.
  20. Skloot G. S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22: 3–9.
  21. Kowalski M.L., Bavek S. Aspirin exacerbated respiratory disease. Global Atlas of Asthma; ed. Akdis C.A., Agache I. EAACI, 2013: 92–94.
  22. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 470–477. [PubMed: 14516137].
  23. Leynaert B. et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort // *Thorax*. 2012; 67 (7): 625–631. [PubMed: 22334535].
  25. Jain R. et al. Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46 (4): 446–453. [PubMed: 22033264].
  26. Lisspers K. et al. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients // *J. Asthma*. 2013; 50 (10): 1090–1095.
  27. Астафьева Н.Г., Гамова И. В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Наумова О.С. Фенотип астмы с ожирением : клинические особенности, диагностика, лечение // *Астма и аллергия*. 2015; 1 (72): 3–12.
  28. Hirose M., Kondo R., Ban N., Kuwabara K., Shiga M., Horiguchi T.. Sex differences in use of inhalants by elderly patients with asthma // *Clin. Interv. Aging*. 2015; Aug., 10, 10: 1305–1310. doi: 10.2147/CIA.S84271.
  29. McCallister J.W. et al. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers // *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1491–1500.
  30. Panek M., Pietras T., Witusik A., Wieteska Ł., Małachowska B., Mokros Ł., Fendler W., Szemraj J., Kuna P. Identification and association of relationships between selected personal and environmental factors and formal components of temperament and strategies of coping with stress in asthmatic patients // *Physiol. Behav.* 2015; Oct., 1, 149: 269–278. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.023. Epub 2015 Jun. 14.
  31. Овчаренко С.И., Смулевич А.Б., Акулова М.Н. Контроль течения БА: психосоматические соотношения и расстройства личности // *Практ. пульмонология*. 2009; 1: 22–25.
  32. Amore M., Antonucci C., Bettini E. et al. Disease control in patients with asthma is associated with alexithymia but not with depression or anxiety // *Behav. Med.* 2013; 39 (4): 138–145.
  33. Loerbroeks A., Li J., Bosch J.A., Herr R.M., Angerer P. Personality and risk of adult asthma in a prospective cohort study // *J. Psychosom. Res.* 2015; Jul., 79 (1): 13–17. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.002. Epub 2015; Apr. 11.
  34. Loerbroeks A., Apfelbacher C.J., Thayer J.F., Debling D., Stürmer T. Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: a cohort study of middle-aged adults // *Allergy*. 2009; Oct., 64 (10): 1444–1450. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02019.x. Epub 2009 Feb. 25.
  35. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Русский модифицированный вариант теста ММПИ и его применение в психиатрической практике. В кн.: Проблемы психоневрологии. М., 1969: 337.
  36. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). 3-е изд., испр. и доп. М.: Консультант плюс – новые технологии», 2011: 320 с.
  37. Bulcun E., Turkel Y., Oguztyrk O., Dag E., Buturak S.V., Ekici A., Ekici M. Psychological Characteristics of Patients with Asthma // *Clin. Respir. J.* 2016; May, 5. doi: 10.1111/crj.12494. [Epub ahead of print].
  38. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. М., 1935.
  39. Сирота Н.А. Московченко Д.В. Психодиагностика базисных убеждений о болезни (Результаты апробации русскоязычной версии опросника когнитивных представлений о болезни) // *Национальный психологический журнал*. 2014; 2 (14): 72–81.
  40. Овчаренко С.И., Смулевич А.Б., Акулова М.Н. Контроль течения БА: психосоматические соотношения и расстройства личности // *Практ. пульмонология*. 2009; 1: 22–25.
  41. Смулевич А.Б., Овчаренко С.И., Волель Б.А., Воронина Е.И. Психические расстройства у больных с легочной патологией // *Психические расстройства в общей медицине*. 2015; 2–3: 4–20.
  42. Prins L.C., van Son M.J., van Keimpema A.R., van Ranst D., Pommer A., Meijer J.W., Pop V.J. Psychopathology in difficult asthma // *J. Asthma*. 2015; 52 (6): 587–592. doi: 10.3109/02770903.2014.999281. Epub 2015 Jul 25.
  43. Frieler M., O'Connor M., Nassef M. Asthma, stress and depression in women // *Allergy Asthma Proc.* 2015; Jul.–Aug., 36 (4): 256–261. doi: 10.2500/aap.2015.36.3847.
  44. Каган В.Е. Внутренняя картина здоровья и соматические заболевания у детей / Неврозы у детей и подростков: тезисы докладов Всесоюзной конференции (Москва, 17–18. XIII. 1986). М., 1986: 74–75.
  45. Ананьев В.А. Основы психологии здоровья. Книга 1. Концептуальные основы психологии здоровья. СПб., 2006.

46. Васильев М.А. Диагностика социально-личностных компетенций психосоматического здоровья человека : конструирование и стандартизация мультимодального интегративного опросника МИО-1: автореферат дис. ... канд. псих. наук. Санкт-Петербург, 2007.
47. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control // *Eur. Respir J.* 1999; Oct., 14 (4): 902–907.
48. Meltzer E.O., Busse W.W., Wenzel S.E. et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 167–172.
49. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // *Пульмонология.* 2011; 6: 87–93.
50. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.C., Stehl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older // *Health Qual Life Outcomes.* 2005; Sep., 16 (3): 58.
51. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): Frequently Asked Questions (FAQ) // *Health Qual. Life Outcomes.* 2003; Sep., 10 (1): 41.
52. Астафьева Н.Г., Кусмарцева О.Ф. Оценка качества жизни у женщин фертильного возраста с помощью специального вопросника WHQ. Социология медицины – реформам здравоохранения: материалы Первой всероссийской научно-практической конференции 18–19 июня 2004 г. Волгоград, 2004: 332–335.
53. Ware J.E.Jr., Kosinski M., Gandek B., Aaronson N.K., Apolone G., Bech P., Brazier J., Bullinger M., Kaasa S., Leplège A., Prieto L., Sullivan M. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment // *J. Clin Epidemiol.* 1998; Nov., 51 (11): 1159–1165.
54. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «Олма-Пресс Звездный мир», 2002: 320.
55. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health // *Quality of Life Res.* 2000; 9: 733–738.

Поступила в редакцию 26.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Астафьева Наталья Григорьевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

**Кобзев Денис Юрьевич**, канд. мед. наук, профессор, директор бизнес-образования, школа здравоохранения и социальных наук, Лидс Тринити Университет, г. Лидс, Великобритания.

**Стрилец Галина Николаевна**, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

**Гамова Инна Валериевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

**Перфилова Ирина Александровна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

**Удовиченко Екатерина Николаевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

(✉) Астафьева Наталья Григорьевна, e-mail: astang@mail.ru.

УДК 616.248-055.2-06:616.8-008.6

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-71–86

For citation: Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Strilez G.N., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N. Psychological dysfunctions in women with bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 71–86

## Psychological dysfunctions in women with bronchial asthma

Astafieva N.G.<sup>1</sup>, Kobzev D.Yu.<sup>2</sup>, Strilez G.N.<sup>1</sup>, Gamova I.V.<sup>1</sup>, Perfilova I.A.<sup>1</sup>, Udovichenko E.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Saratov State Medical University*

*112, Bol'shaya Kazach'ya Str., Saratov, 410012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Leeds Trinity University, School of Social and Health Sciences*

*Horsforth, Brownberrie Ln., Leeds LS18 5HD, UK*

## ABSTRACT

**Background.** The importance of psychosocial factors in the management of bronchial asthma (BA) is discussed in clinical guidelines, including in international and national clinical guidelines. However, a specific evaluation of their role as a cause of poor asthma control in susceptible patients is required.

**Aim.** Assessment of psychological health of women with different levels of asthma control.

**Materials and methods.** The study included 108 women with asthma observed in Saratov center for Allergology who were stratified into 3 groups according to the control level (good, partial, uncontrolled, according to GINA). In establishing a diagnosis of asthma, standard methods were used (medical history, symptoms, spirometry). To assess the level of control, ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire 5 items-self-administered) was used, to assess the quality of life, questionnaires AQLQ-S (Asthma Quality of Life Questionnaire S); SF-36 (36-Item MOS Short-Form Health Survey), a standardized and validated Russian version of the women's health questionnaire WHQ (Women's Health Questionnaire) were used; for psychological diagnosis and evaluation of social and personal competencies that contribute to the preservation and improvement of human health (the intellectual, personal, emotional, physical, social, creative, spiritual aspects), integrated multimodal questionnaire was used. The comparison was conducted with a control group of men with bronchial asthma, comparable in age and level of control.

**Results.** Women with poorly controlled asthma had worse performance of AQLQ-S (combined median score of 3,43 instead of 5,13 in the group of good control;  $p < 0,05$ ); all scales of the SF-36, including the general condition (43,48 against 55,07), role of physical (25,93 against 57,76) and emotional problems (43,83 against 64,37); at  $p < 0,05$ . According to the WHQ questionnaire (the inverse relationship: the higher the score, the lower the quality of life) in the group with poor control there is a high level of depression (mean 0,36 versus 0,24;  $p < 0,05$ ); physical health problems are marked (0,47 against 0,27;  $p < 0,05$ ). There is a very low self-estimation of their attractiveness in BA (0,71 and 0,64 for bad and good control, respectively). According to the integrated multimodal questionnaire, in both men and women with asthma almost identical results were obtained on the scales sensitive to manifestations of anxiety-depressive symptoms, emotional balance, scales of emotional skills, correlating with severe alexithymia and low capacity for reflection. Among women the proportion of individuals with high scores of intellectual functioning, strong-willed competence, goal-setting, and ability of making contacts was higher.

**Conclusion.** The severity of asthma and disease control are closely linked with the psychological condition of the patient. Psychological dysfunctions are correlated with suboptimal BA control. It is important to understand psychological differences in women and to educate patients in both effective BA control and in establishing individualized asthma management strategies. There is a need for a multidisciplinary approach aimed at the identification and effective correction of asthma. The study of the psychological characteristics of personality and motivational sphere of the patient can help to optimize therapy, improve monitoring and prognosis of the disease.

**Key words:** asthma control, sex differences, quality of life, psychological dysfunction, asthma in women.

## REFERENCES

1. Global Strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] // Global Initiative for Asthma. GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2016>; 2016. Vol. 2016. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2016.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2016.pdf).
2. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po bronhial'noi astme [Federal guidelines for the bronchial asthma] 2016: 64. <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> (in Russian).
3. Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika» [National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategies"] 4th ed., rev. and ext. Medical Publ., 2012: 182 (in Russian).
4. Global strategy for asthma management and prevention, 2014 Available at: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2014.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2014.pdf); Global'naya strategiya profilaktiki i lecheniya Bronhial'noi astmy (in Russian).
5. Braido F., Brusselle G., Guastalla D., Ingrassia E., Nicolini G., Price D., Roche N., Soriano J.B., Worth H.; LIAISON Study Group. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study //

- Respir Res.* 2016; May, 14, 17 (1): 51. doi: 10.1186/s12931-016-0374.
6. Nathan R.A., Thompson P.J., Price D., Fabbri L.M., Salvi S., González-Díaz S., Maspero J.F., Moreno-Cantu J.J., Fish J.E., Murphy K. Taking aim at asthma around the world: global results of the asthma insight and management survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada and the United States // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; Sep.–Oct., 3 (5): 734–742. e5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.013. Epub 2015 Jun 23.
  7. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Kontrol' nad bronhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya NIKA [Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA] // *Pulmonology.* 2011; 6: 87–93 (in Russian).
  8. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet.* 2006; 368: 804–813.
  9. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011; 127 (2): 355–360.
  10. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *AJRCCM.* 2008; 178: 218–224.
  11. Agache I., Akdis C., Jutel M. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67: 835–846.
  12. Chuchalin A.G. Novye perspektivy v terapii bronhial'noi astmy [New perspectives in the treatment of asthma] // *Pul'monologiya – Pul'monology.* 2011; (4): 5–12 (in Russian).
  13. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., Torres M.J., Khan D., Simon H.U., Bindslev-Jensen C., Burks W., Poulsen L.K., Sampson H.A., Worm M., Nadeau K.C. Precision Medicine in Allergic Disease – Food Allergy, Drug Allergy, and Anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *Allergy.* 2017; Jan., 25. doi: 10.1111/all.13132. [Epub ahead of print].
  14. Kynk J.A., Mastronarde J.G., McCallister J.W. Asthma, the sex difference // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; Jan., 17 (1): 6–11. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283410038.
  15. Zein J.G., Erzurum S.C. Asthma is different in women // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; Jan., 15 (6): 28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y.
  16. Laidlaw T.M., Boyce J.A. Aspirin-exacerbated respiratory disease – new prime suspects // *N. Engl J. Med.* 2016; 4: 484–488.
  17. Kowalski M.L., Makowska J.S., Blanca M. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/ HANNA // *Allergy.* 2011; 66: 818–829.
  18. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D. et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 676–681.
  19. Morales D.R., Guthrie B., Lipworth B.J. et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity // *Allergy.* 2015; 70: 828–835.
  20. Skloot G. S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22: 3–9.
  21. Kowalski M.L., Bavek S. Aspirin exacerbated respiratory disease. Global Atlas of Asthma; ed. Akdis C.A., Agache I. EAACI, 2013: 92–94.
  22. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 470–477. [PubMed: 14516137].
  23. Leynaert B. et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort // *Thorax.* 2012; 67 (7): 625–631. [PubMed: 22334535].
  25. Jain R. et al. Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46. (4): 446–453. [PubMed: 22033264].
  26. Lisspers K. et al. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients // *J. Asthma.* 2013; 50 (10): 1090–1095.
  27. Astaf'eva N.G., Gamova I. V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A., Naumova O.S. Fenotip astmy s ozhireniem: klinicheskie osobennosti, diagnostika, lechenie [The phenotype of asthma with obesity: clinical features, diagnosis and treatment] // *Astma i allergiya – Asthma and Allergy.* 2015; 1 (72): 3–12 (in Russian).
  28. Hirose M., Kondo R., Ban N., Kuwabara K., Shiga M., Horiguchi T. Sex differences in use of inhalants by elderly patients with asthma // *Clin. Interv. Aging.* 2015; Aug., 10: 1305–1310. doi: 10.2147/CIA.S84271.
  29. McCallister J.W. et al. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers // *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1491–1500.
  30. Panek M., Pietras T., Witusik A., Wieteska Ł., Małachowska B., Mokros Ł., Fendler W., Szemraj J., Kuna P. Identification and association of relationships between selected personal and environmental factors and formal components of temperament and strategies of coping with stress in asthmatic patients // *Physiol. Behav.* 2015; Oct., 1; 149: 269–278. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.023. Epub 2015 Jun 14.
  31. Ovcharenko S.I., Smulevich A.B., Akulova M.N. Kontrol' techeniya BA: psikhosomaticheskie sootnosheniya i rasstroistva lichnosti [Control of asthma: psychosomatic relations and personality disorders] // *Prakt. pul'monologiya – Pract. pulmonology.* 2009 1: 22–25 (in Russian).

32. Amore M., Antonucci C., Bettini E. et al. Disease control in patients with asthma is associated with alexithymia but not with depression or anxiety // *Behav. Med.* 2013; 39 (4): 138–145.
33. Loerbroeks A., Li J., Bosch J.A., Herr R.M., Angerer P. Personality and risk of adult asthma in a prospective cohort study // *J. Psychosom. Res.* 2015; Jul., 79 (1): 13–17. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.002. Epub 2015 Apr 11.
34. Loerbroeks A., Apfelbacher C.J., Thayer J.F., Debling D., Styrmer T. Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: a cohort study of middle-aged adults // *Allergy*. 2009; Oct., 64 (10): 1444–1450. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02019.x. Epub 2009 Feb 25.
35. Berezin F.B., Miroshnikov M.P. Russkii modificirovannyi variant testa MMPI i ego primeneniye v psichiatricheskoi praktike. V kn.: Problemy psichonevrologii. [Russian modified version of the MMPI test and its application in psychiatric practice. In the book: Problems psychoneurology]. Moscow, 1969: 337 (in Russian).
36. Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti (struktura, osnovy interpretatsii, nekotorye oblasti primeneniya) [Methods multilateral study of personality (structure, based on the interpretation, some applications)]. The third edition (revised and updated). Moscow: Consultant plus – new technologies Publ., 2011: 320 (in Russian).
37. Bulcun E., Turkel Y., Oguztürk O., Dag E., Buturak S.V., Ekici A., Ekici M. Psychological Characteristics of Patients with Asthma // *Clin. Respir. J.* 2016; May, 5. doi: 10.1111/crj.12494. [Epub ahead of print]
38. Luriya R.A. Vnutrennyaya kartina bolezni i yatrogennyye zabolevaniya [Internal picture of illness and iatrogenic disease]. Moscow: 1935 (in Russian).
39. Sirota N.A. Moskovchenko D.V. Psihodiagnostika bazisnykh ubezhdenii o bolezni (Rezultaty aprobatsii russkoyazychnoi versii oprosnika kognitivnykh predstavlenii o bolezni) [Psychodiagnostics basic beliefs about the disease (results of testing of the Russian version of the questionnaire of cognitive representations of the disease)] // *Natsional'nyi psichologicheskii zhurnal – National psychological journal number*. 2014; 2 (14): 72–81 (in Russian).
40. Ovcharenko S.I., Smulevich A.B., Akulova M.N. Kontrol' techeniya BA: psichosomaticheskie sootnosheniya i rasstroistva lichnosti [Control of asthma: psychosomatic relations and personality disorders] // *Prakt. pul'monologiya – Scient. pulmonology*. 2009; 1: 22–25 (in Russian).
41. Smulevich A.B., Ovcharenko S.I., Volel' B.A., Voronova E.I. Psichicheskie rasstroistva u bol'nykh s legochnoi patologiei [Mental disorders in patients with pulmonary pathology] // *Psichicheskie rasstroistva v obshei medicine – Mental Disorders in General Medicine*. 2015; 2–3: 4–20 (in Russian).
42. Prins L.C., van Son M.J., van Keimpema A.R., van Ranst D., Pommer A., Meijer J.W., Pop V.J. Psychopathology in difficult asthma // *J. Asthma*. 2015; 52 (6): 587–592. doi: 10.3109/02770903.2014.999281. Epub 2015 Jul 25.
43. Frieri M., O'Connor M., Nassef M. Asthma, stress and depression in women // *Allergy Asthma Proc.* 2015; Jul.–Aug., 36 (4): 256–261. doi: 10.2500/aap.2015.36.3847.
44. Kagan V. e. Vnutrennyaya kartina zdorov'ya i somaticheskoye zabolevaniya u detey. Nevrozy u detey i podrostkov: Tezisy dokladov Vsesoyuznoy konferentsii [Internal picture of health and somatic diseases in children. Neuroses in children and adolescents: Abstracts of the All-Union Conference]. Moscow, 17–18 XIII. 1986: 74–75 (in Russian).
45. Anan'yev V.A. Osnovy psikhologii zdorov'ya. Kniga 1. Kontseptual'nyye osnovy psikhologii zdorov'ya [Fundamentals of health psychology. Book 1. Conceptual bases of health psychology]. St.-Petersburg, 2006 (in Russian).
46. Vasil'yev M.A. Diagnostika sotsial'no-lichnostnykh kompetentsiy psichosomaticheskogo zdorov'ya cheloveka : konstruirovaniye i standartizatsiya Mul'timodal'nogo Integrativnogo oprosnika MIO-1 [Diagnosis of social and personal competencies of psychosomatic health: design and standardization Multimodal Integrative questionnaire MIQ-1]. Abstract dis. The candidate of psychological sciences: 19.00.04. St.-Petersburg, 2007 (in Russian).
47. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control // *Eur. Respir. J.* 1999; Oct., 14 (4): 902–907.
48. Meltzer E.O., Busse W.W., Wenzel S.E. et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 167–172.
49. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Kontrol' nad bronhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya NIKA [Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA] // *Pul'monologiya – Pulmonology*. 2011; 6: 87–93 (in Russian).
50. Juniper E.F., Svensson K., Mørk A.C., Stehl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older // *Health Qual Life Outcomes*. 2005; Sep., 16 (3): 58.
51. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire (WHQ): Frequently Asked Questions (FAQ) // *Health Qual. Life Outcomes*. 2003; Sep., 10 (1): 41.
52. Astaf'yeva N.G., Kusmartseva O.F. Otsenka kachestva zhizni u zhenshchin fertil'nogo vozrasta s pomoshch'yu spetsial'nogo voprosnika WHQ [Quality of life in women of childbearing age using a special questionnaire WHQ]. Sociology medicine – health reform. Proceedings of the First All-Russian scientific-practical conference on 18–19 June 2004. Volgograd, 2004: 332–335 (in Russian).
53. Ware J.E.Jr., Kosinski M., Gandek B., Aaronson N.K., Apolone G., Bech P., Brazier J., Bullinger M., Kaasa S., Leplège A., Prieto L., Sullivan M. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment // *J. Clin. Epidemiol.* 1998; Nov., 51 (11): 1159–1165.

54. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine [Guide to the study of quality of life in medicine]. St.-Petersburg: Publishing house "Neva"; Moscow: Olma-Press Star World Publ., 2002: 320 (in Russian).
55. Hunter M.S: The Women's Health Questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health // *Quality of Life Res.* 2000; 9: 733–738.

Received February 19.2017

Accepted May 10.2017

**Astafieva Natalia G.**, DM, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

**Kobzev Denis Yu.**, PhD, Professor, Director of Business Education, School of Health and Social Sciences, Leeds Trinity University, UK.

**Strilets Galina N.**, Postgraduate Student of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

**Gamova Inna V.**, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

**Perfilova Irina A.**, PhD, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

**Udovichenko Ekaterina N.**, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

(✉) **Astafieva Natalia G.**, e-mail: astang@mail.ru.

УДК 616.23/.24-002.2-06:616.151.5-06:616.152.21

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-87–95

Для цитирования: Буланова А.А., Аксененко А.Э., Бобровникова А.С., Дудко Г.В., Слизович Д.С., Букреева Е.Б., Шписман М.Н., Тютрин И.И. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 87–95

## Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Буланова А.А.<sup>1</sup>, Аксененко А.Э.<sup>1</sup>, Бобровникова А.С.<sup>1</sup>, Дудко Г.В.<sup>2</sup>,  
Слизович Д.С.<sup>3</sup>, Букреева Е.Б.<sup>1</sup>, Шписман М.Н.<sup>1</sup>, Тютрин И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть № 2  
Россия, 634041, г. Томск, ул. Бела Куна, 3

<sup>3</sup> ООО «Меднорд-Техника»  
Россия, 634029, г. Томск, ул. Белинского, 38

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** На сегодняшний день очень мало данных, касающихся исследований состояния системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В немалой степени это связано с отсутствием стандартизированных методов исследования системы гемостаза, а также с отсутствием единой функциональной пробы, позволяющей оценить полный цикл фибриногенеза в цельной крови.

**Цель исследования.** Разработка функциональной пробы для оценки в режиме реального времени (point of care test) гемостатического потенциала цельной крови у пациентов с ХОБЛ, основанной на стандартизированном тест-раздражителе, в качестве которого выступает тканевая гипоксия. Современный уровень клинично-лабораторной диагностики требует персонализации и проведения исследований системы гемокоагуляции в режиме point of care test, что позволяет выполнять низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ).

**Материал и методы.** Обследованы 10 пациентов с ХОБЛ и 10 здоровых добровольцев. В качестве стандартизированного тест-раздражителя была выбрана гипоксия. Создание условий гипоксии производилось с помощью курения одной стандартной сигареты (состав: смола 10 мг/сиг., никотин 0,7 мг/сиг., СО 10 мг/сиг.). Степень тканевой гипоксии оценивалась с помощью анализатора газов крови GASTAT-navi.

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что в ответ на стандартный тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызываемая курением стандартизированной сигареты, выявлено два типа реакции гемостатического потенциала, зафиксированной как у пациентов с ХОБЛ, так и у здоровых добровольцев. Первый тип реакции, гиперкоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гиперкоагуляции на всех этапах фибриногенеза и усилением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц. Второй тип реакции, гипокоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гипокоагуляции, снижением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц.

✉ Буланова Анна Александровна, e-mail: anjuta107@gmail.com.

**Заключение.** Таким образом, тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызывает однотипный спектр изменений газового состава крови и системы гемокоагуляции как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОБЛ. Возможность оценки он-лайн всех этапов фибриногенеза дает возможность стратифицировать пациентов с ХОБЛ по типам реакции, что, безусловно, имеет важное диагностическое и прогностическое значение и в будущем позволит более персонализированно подходить к выбору тактики лечения.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, пьезотромбоэластография, диагностика, гемостатический потенциал.

## ВВЕДЕНИЕ

Особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие системного воспалительного ответа, на основе которого формируются различные патофизиологические процессы, приводящие к внелегочным проявлениям болезни [1]. По данным многих авторов, системный воспалительный ответ активируется с самых ранних стадий болезни, и от его выраженности у некоторых пациентов зависят клинические проявления и эффективность терапии [2–4].

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт участия эндотелиальной дисфункции в развитии и поддержании системного воспалительного ответа при ХОБЛ. Эндотелий сосудов выполняет антикоагуляционную, антиагрегантную, фибринолитическую функции, кроме того, преимущественно для дыхательной системы обеспечивает обезвреживающую функцию (способствует выведению ксенобиотиков, сигаретного дыма в частности) [5]. Дисфункция эндотелия, обнаруживаемая уже на ранних стадиях ХОБЛ и усугубляющая гипоксемию и гипоксию тканей, оценивается по уровню таких активных молекул, как простагландин, оксид азота, фактор активации тромбоцитов, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена и др. [3, 5, 6]. J. Repine и соавт. [7, 8] в своем исследовании выявили повышение уровня циркулирующих CD8+-лимфоцитов, ИЛ-6, 8, 1b, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), Р-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ) в крови пациентов с ХОБЛ как в период обострения, так и в период ремиссии.

По данным О.В. Лихонос и соавт., увеличение адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, сывороточного уровня тромбоксана В2, активности фактора Виллебранда пропорционально тяжести ХОБЛ, кроме того, сохраняется тромбоцитарная дисфункция даже на фоне базисной терапии при III и IV стадиях ХОБЛ [9].

И.Я. Цеймах с соавт. отмечали, что у пациентов с обострением ХОБЛ выявлена дисфункция эндотелия, индуцирующая увеличение агрегационной активности форменных элементов крови. В процессе исследования учеными была выявлена корреляционная связь между рядом показателей системного воспаления и активации гемостатических реакций: ФНО-α и тромбин-антитромбиновым комплексом, интерлейкином-6 и антигеном фактора Виллебранда. Отмечена более высокая частота тромбогенного полиморфизма фибриногена у больных ХОБЛ [10, 11]. Таким образом, оценка системного воспалительного ответа, степени эндотелиальной дисфункции и участия клеточного звена гемостаза играет важную диагностическую и прогностическую роль при ХОБЛ.

В условиях развития ХОБЛ наблюдается расстройство всех составляющих системы гемостаза. Как показано выше, факторы системы гемостаза являются реактантами острой фазы воспаления, в связи с чем воспалительные реакции, развивающиеся в легких, могут приводить к сдвигам в системе гемостаза [12, 13]. При ХОБЛ наблюдаются реологические и агрегационные нарушения, что отражает влияние гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови и порочному кругу гипоксических изменений [14, 15]. Уже на ранних стадиях болезни развиваются системные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза с истощением антикоагулянтного резерва [16, 17].

К сожалению, данных, касающихся исследований состояния системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с ХОБЛ, очень мало. Даже в таких регламентирующих лечение и диагностику ХОБЛ документах, как Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)), вопросу оценки состояния системы гемостаза и профилактике

нарушений уделено очень мало внимания. В немалой степени это связано с отсутствием стандартизированных методов исследования системы гемостаза, а также с отсутствием единой функциональной пробы, позволяющей оценить полный цикл фибриногенеза в цельной крови. Нужно отметить, что появление единой функциональной пробы, стандартизированной по тест-раздражителю, могло бы явиться тем важным критерием, который бы позволил оценить динамику исследуемых звеньев в диагностических, лечебных и прогностических целях.

Цель исследования: разработка функциональной пробы для оценки в режиме реального времени (point of care test) гемостатического потенциала цельной крови у пациентов с ХОБЛ, основанной на стандартизированном тест-раздражителе, в качестве которого выступает тканевая гипоксия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из существующих на сегодняшний день тестов для оценки состояния системы гемостаза была выбрана низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ), позволяющая сразу оценить агрегационную и адгезивную функции тромбоцитов, коагуляционный гемостаз и фибринолиз [18, 19]. НПТЭГ осуществляется с помощью аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Мед-норд» (ФСР 2010/09767 от 30.12.2010). Это первый и единственный в настоящее время отечественный пьезоэлектрический тромбоэластограф, позволяющий работать с цельной кровью, предназначенный для оперативного исследования свертывания крови и контроля за лечением его нарушений и обладающий на порядок большей информативностью, чем все мировые аналоги [18, 19].

Уровень современной клинико-лабораторной диагностики требует персонификации и приближения исследования системы гемостаза к «постели больного» с возможностью оценки получаемых результатов в режиме реального времени. НПТЭГ [18, 19] позволяет изучать все компоненты системы гемокоагуляции с использованием цельной крови в режиме point of care test в условиях влияния неизбежного стрессора – стандартной контактной активации, а также стандартного тест-раздражителя – тканевой гипоксии. НПТЭГ позволяет анализировать следующие показатели:

- $t_1$  – период реакции, мин. Время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ;
- ИКК – интенсивность контактной коагуляции, отн. ед. Показатель отражает преимуще-

ственно агрегационную активность тромбоцитов и других форменных элементов крови первой и второй фазы коагуляции (этапа предварительно зарождающегося сгустка);

- ИКД – интенсивность коагуляционного драйва, отн. ед. Показатель характеризует преимущественно протеолитический этап третьей фазы свертывания крови;

- КТА – константа тромбиновой активности, отн. ед. Критерий оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования;

- ИПС – интенсивность полимеризации сгустка, отн. ед. Показатель оценивает в основном полимеризационный этап третьей фазы гемокоагуляции;

- МА – максимальная амплитуда сгустка, отн. ед.;

- $t_3$  – время достижения МА, мин. Время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка, показатель характеризует окончание процесса образования поперечносшитого фибринового сгустка, подвергнувшегося ретракции;

- ИТС – интенсивность тотального свертывания, отн. ед.;

- ИЛРС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка, %;

- КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности, отн. ед.

На рис. 1 представлена пьезотромбоэластограмма здорового человека.

Исследование носит поисковый характер, и подобных ранее не проводилось, в связи с этим на данном этапе в работу были включены только 20 человек: 10 пациентов с ХОБЛ и 10 условно здоровых добровольцев. Все участники исследования были старше 40 лет, являлись злостными курильщиками (индекс пачек-лет более 20) и подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании. Пациенты с ХОБЛ относились к группе С, согласно GOLD, 2016 [20], и на момент включения в исследование находились вне обострения, получали базисную терапию в объеме, соответствующем группе С (GOLD, 2016) [20]. Диагноз ХОБЛ был подтвержден соответствующей медицинской документацией. Здоровые добровольцы не имели на момент включения в исследование признаков каких-либо респираторных или иных заболеваний. В исследование на данном этапе были включены только мужчины.

Для оценки состояния различных функциональных систем организма в настоящее время применяются различные пробы с тест-раздражителями, в качестве которых используют как

лекарственные средства, так и воздействия (например, дозированная физическая нагрузка). Общеизвестным является тот факт, что любая функциональная система организма будет реагировать на гипоксию, в том числе и система гемостаза. Исходя из этого, в качестве стандартизированного тест-раздражителя была выбрана

гипоксия. Создание условий гипоксии производилось с помощью курения одной стандартной сигареты (состав: смола 10 мг/сиг., никотин 0,7 мг/сиг., СО 10 мг/сиг.). Степень тканевой гипоксии оценивалась с помощью анализатора газов крови GASTAT-navi (тест-полоски Sensor C, производитель Techno Medica, Япония).

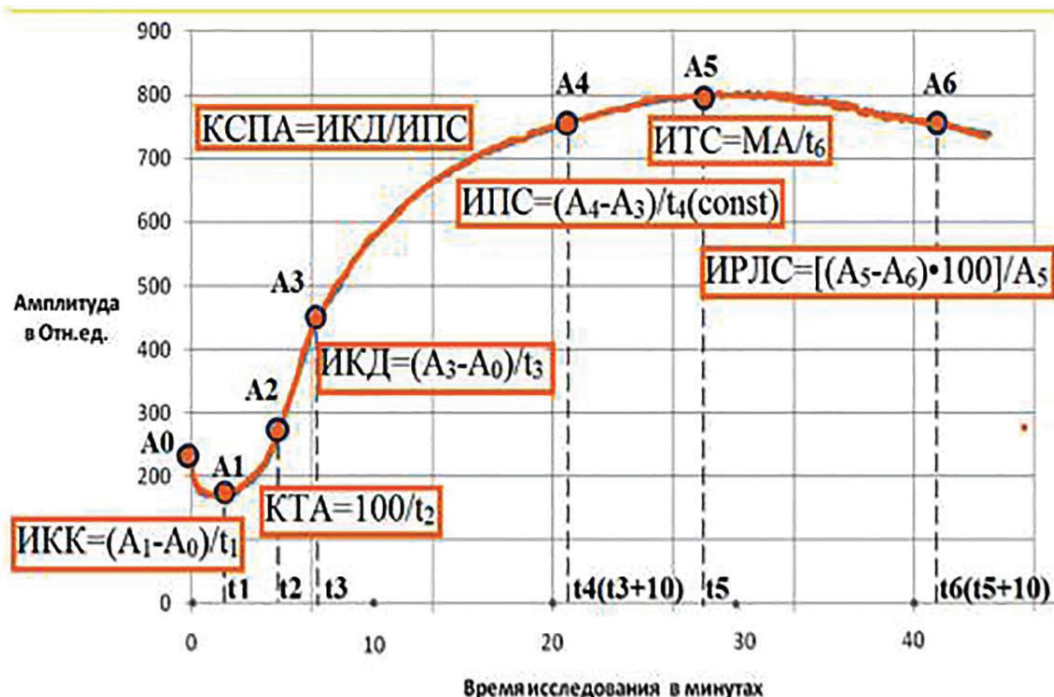


Рис. 1. Пьезотромбоэластограмма здорового человека

Перед исследованием все участники не курили, как минимум, 2 ч. Первоначально у каждого участника исследования проводился забор цельной крови из кубитальной вены без пережатия жгутом в объеме 1 мл, затем выполнялась тромбоэластография и оценка газового состава крови. Через 30 мин после забора крови каждый участник исследования выкуривал стандартизированную сигарету примерно в течение 7 мин. Сразу после этого производился повторный забор крови из кубитальной вены без пережатия жгутом в объеме 1 мл, далее сразу же выполнялась тромбоэластография и определение газового состава крови.

Оценка полученных результатов производилась с помощью программного обеспечения ИКС-ГЕМО-3. Все статистические расчеты производились в среде SPSS Statistis 15.0. В связи с тем, что исследование находится на начальном этапе, группы участников сравнительно небольшие. Показатели тромбоэластограммы и результаты газоанализа не подчиняются закону нормального распределения (проверка на нормальность проводилась по критерию Шапиро –

Уилка) и представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей (25% и 75% соответственно,  $[Q_1-Q_3]$ ). Для оценки различий одноименных показателей между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна – Уитни, который позволяет выявлять различия в значениях параметра даже между малыми выборками и используется при сравнении показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Различия считались статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования установлено, что у пациентов с ХОБЛ при исходных показателях газового состава крови –  $PCO_2 = 63,1$  [62,5–63,4],  $PO_2 = 55,6$  [55,9–56,9],  $SO_2 = 82,2$  [81,2–84,5] – наблюдаются хронометрическая гиперкоагуляция и структурная гипокоагуляция ( $t_3 = 5,8$  [5,5–6,0] мин, ИКД = 43 [41–46] отн. ед.), что свидетельствует об усилении активности гемостатического потенциала (ИТС  $\geq 18$ ,  $t_3 \leq 5,7$  мин, ИКД  $\geq 43$  отн. ед., КТА  $\geq 38$  отн. ед.). Кроме того, при

ХОБЛ наблюдаются снижение суспензионной стабильности и усиление агрегационной активности форменных элементов крови ( $t_1 = 1$  [0,8–1,1] мин, КТА = 38 [34–41] отн. ед.). Отмечена адекватная реакция противосвертывающей системы крови (КСПА = 2,5 [2,3–2,7]) на повышение коагуляционной активности в исследуемой группе. У здоровых добровольцев патологических изменений в состоянии системы гемостаза не выявлено ( $t_1 = 1,8$  [1,6–2,0] мин, КТА = 28 [25–32] отн. ед.,  $t_3 = 9$  [7,8–9,6] мин, ИКД = 30 [27–36] отн. ед.).

В условиях проведения функциональной пробы выявлено два типа реакции гемостатического потенциала, зафиксированной как у пациентов с ХОБЛ ( $PCO_2 = 71,8$  [70,2–73,4],  $PO_2 = 66,4$  [62,8–67,5],  $SO_2 = 87,6$  [86,7–87,9]), так и у здоровых добровольцев ( $PCO_2 = 59,8$  [59,6–60,2],  $PO_2 = 40,4$  [39,8–41,6],  $SO_2 = 48,8$  [46,3–50,2]) на фоне идентичных изменений газового состава крови.

Первый тип реакции, гиперкоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гиперкоагуляции на всех этапах фибриногенеза и усилением коагуляци-

онной активности, у пациентов с ХОБЛ ( $t_1 = 0,5$  [0,45–0,61] мин, КТА = 56 [52–61] отн. ед.,  $t_3 = 4,2$  [3,8–4,3] мин, ИКД = 60 [58–64] отн. ед.), что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по сравнению с реакцией у здоровых лиц ( $t_1 = 1,1$  [0,9–1,2] мин, КТА = 24 [21–31] отн. ед.,  $t_3 = 5$  [4,8–5,3] мин, ИКД = 38 [27–44] отн. ед.). Такой тип реакции наблюдается у 90% пациентов с ХОБЛ и 80% обследованных здоровых лиц.

Второй тип реакции, гипокоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гипокоагуляции у пациентов с ХОБЛ ( $t_1 = 2,4$  [2,3–2,6] мин, КТА = 28 [24–30] отн. ед.,  $t_3 = 12$  [11,6–13] мин, ИКД = 30 [28–34] отн. ед.) и статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц ( $t_1 = 2,6$  [2,5–2,8] мин, КТА = 24 [21–29] отн. ед.,  $t_3 = 10$  [8,6–12] мин, ИКД = 25 [22–26] отн. ед.). Такая реакция наблюдалась в 10% случаев пациентов с ХОБЛ и у 20% здоровых добровольцев.

На рис. 2 представлены различные виды тромбоэластограмм.

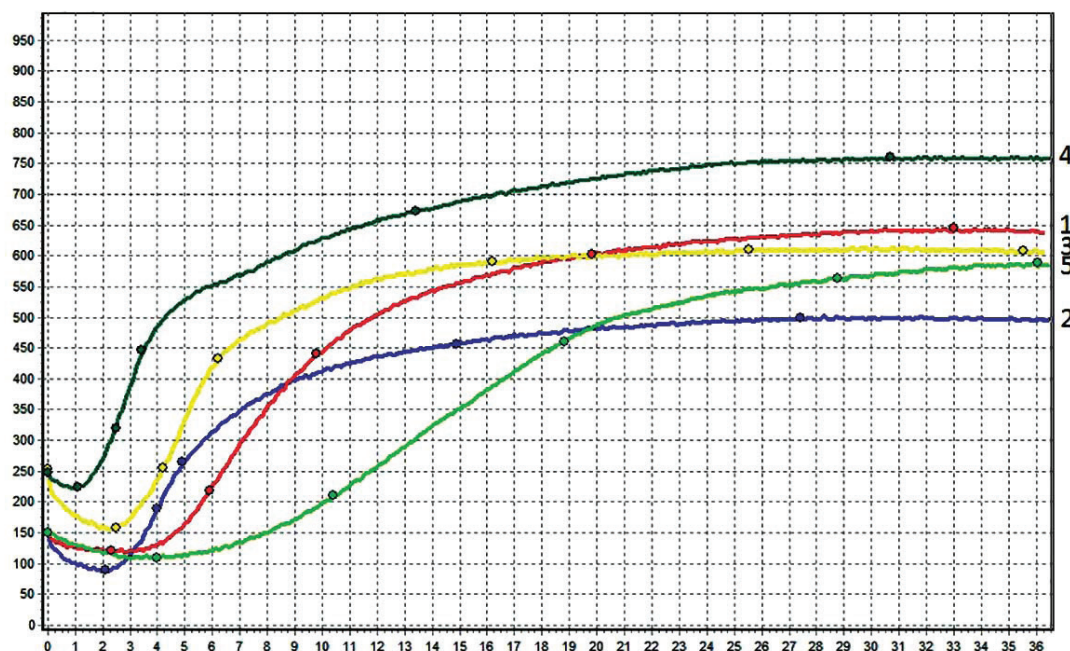


Рис. 2. Тромбоэластограммы: 1 – здорового добровольца после курения (гиперкоагуляционный тип реакции гемостатического потенциала); 2 – здорового добровольца после курения (гипокоагуляционный тип); 3 – пациента с ХОБЛ до курения; 4 – пациента с ХОБЛ после курения (гиперкоагуляционный тип); 5 – тромбоэластограмма здорового добровольца до курения

Степень изменений состояния системы гемостаза в ответ на стандартный тест-раздражитель у пациентов с ХОБЛ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше на 20–30%, чем у здоровых лиц. Таким образом, здоровые лица реагируют на гипоксию менее активно, чем пациенты с ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

Динамическая оценка парциального напряжения кислорода, углекислого газа и сатурации ( $PO_2$ ,  $PCO_2$ ,  $SO_2$ ) крови в режиме онлайн создает условия для разработки функциональной пробы.

Тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызываемая курением стандартизированной сигареты, ведет к однотипному спектру изменений газового состава крови и системы гемостаза как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОБЛ. Следовательно, может рассматриваться в качестве универсального тест-раздражителя для оценки системы гемостаза.

Возможность оценки он-лайн всех этапов фибриногенеза, начиная от этапа инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и лизиса, с помощью низкочастотной тромбоэластографии позволяет оценить состояние всех звеньев системы гемостаза до и после функциональной пробы.

Полученная реакция сосудистого-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза позволяет стратифицировать пациентов с ХОБЛ по типу реакции гемостатического потенциала на тканевую гипоксию.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Буланова А.А. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Аксененко А.Э. – проведение практической части исследования. Бобровникова А.С. – проведение практической части исследования. Дудко Г.В. – проведение практической части исследования. Слизович Д.С. – анализ и интерпретация статистических данных. Букреева Е.Б. – окончательное утверждение для публикации рукописи, разработка концепции и дизайна. Шписман М.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Тютрин И.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (регистрационный № 2882 от 28.11.2011).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких; под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011: 567.
2. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 1 (85). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 14.03.2017).
3. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // *Intern Emerg Med*. 2013; 8 (7): 567–574. doi: 10.1007/s11739-011-0636-1.
4. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные // *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–11.
5. Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development // *Curr. Drug. Metab*. 2008; 9 (7): 661–667.
6. Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M., Ribeiro V., Duarte J.A., Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // *Rev. Port. Cardiol*. 2009; 28 (10): 1121–1151.
7. Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–357. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9611013>
8. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr*. 1994; 13: 224–231.
9. Лиханос О.В., Ягода А.В. Вазоактивные простаноиды и фактор Виллебранда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vazoaktivnye-prostanoidy-i-faktor-villebrandau-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 14.03.2017).
10. Цеймах И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Строзенко Л.А., Филипенко М.А., Карбышев И.А. Роль патологии системы гемостаза и генетических факторов тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Проблемы клинической медицины*. 2013; 1: 66–72.
11. Цеймах И.Я., Кореновский Ю.В., Костюченко Г.И., Момот А.П., Корнилова Т.А., Крамарь И.П., Шойхет Я.Н. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в патогенезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 28 (1): 54–60.
12. Якушева Э.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Прокофьева Т.В. Гемокоагуляционные сдвиги при хрониче-

- ской обструктивной болезни легких // *Успехи современного естествознания*. 2008; 6: 160–161.
13. Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C. Thrombin generation: what have we learned? // *Blood Rev.* 2012; 26 (5): 197–203. DOI: 10.1016/j.blre.2012.06.001
  14. Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 89–96.
  15. Костин В.И., Простакишина Ю.М., Шангина О.А., Солодилова Т.П. Агрегатное состояние крови у пожилых пациентов с ХОБЛ, страдающих депрессивными расстройствами // *Клиническая геронтология*. 2012; 18 (11/12): 21–24.
  16. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Строзенко Л.А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 18–23.
  17. Ferguson G.T., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007; 328: 1017–1022.
  18. Удут В.В., Соловьев М.А., Тютрин И.И., Бородулина Е.В., Дыгай А.М. Технология персонализированной антитромботической терапии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (S): 59–60.
  19. Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А., Клименкова В.Ф., Малюгин Е.Ф., Карчагина О.С., Бородулина Е.В., Туренко А.В. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (2): 162–165.
  20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016) [Electronic resource] / eds. M. Decramer, A. Agustí, J. Bourbeau et al. 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>

Поступила в редакцию 19.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Буланова Анна Александровна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

**Аксененко Артем Эдуардович**, ординатор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

**Бобровникова Анна Сергеевна**, ординатор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

**Дудко Галина Васильевна**, врач-терапевт, Медико-санитарная часть № 2, г. Томск.

**Слизевич Дмитрий Сергеевич**, специалист по медицинскому оборудованию, ООО «Меднорд-Техника», г. Томск.

**Букреева Екатерина Борисовна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

**Шписман Михаил Натанович**, д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

**Тютрин Иван Илларионович**, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Буланова Анна Александровна, e-mail: [anjuta107@gmail.com](mailto:anjuta107@gmail.com).

УДК 616.23/.24-002.2-06:616.151.5-06:616.152.21

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-87–95

For citation: Bulanova A.A., Akseenenko A.E., Bobrovnikova A.S., Dudko G.V., Slizevich D.S., Bukreeva E.B., Shpisman M.N., Tyutrin I.I. Reaction of the hemocoagulation system to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 87–95

## Reaction of the hemocoagulation system to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Bulanova A.A.<sup>1</sup>, Akseenenko A.E.<sup>1</sup>, Bobrovnikova A.S.<sup>1</sup>, Dudko G.V.<sup>2</sup>, Slizevich D.S.<sup>3</sup>, Bukreeva E.B.<sup>1</sup>, Shpisman M.N.<sup>1</sup>, Tyutrin I.I.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Health-care unit 2  
3, Str. Bela Kun, Tomsk, 634041, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Mednord-Technics LLC  
38, Str. Belinsky, Tomsk, 634029, Russian Federation*

**ABSTRACT**

**Background.** Nowadays little data related to the hemostatic system and fibrinolysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are available. This is due to the lack of standardized methods for studying the hemostasis system, as well as to the lack of a single functional test that allows the evaluation of the complete fibrinogenesis cycle in whole blood.

**Aim.** The aim of our study was to develop a functional test capable of analyzing the blood gas composition in the “point-of-care test” method for the evaluation of the hemostatic potential in patients with COPD, based on a standardized test stimulus, which is tissue hypoxia. The current level of clinical and laboratory diagnostics requires personification and research of the hemo-coagulation system in real time (point-of-care test), which allows low-frequency piezotromboelastography (NVTEG) to be performed.

**Materials and methods.** NVTEG was chosen to estimate the state of the hemocoagulation system. Ten patients with COPD and 10 healthy volunteers were examined. Hypoxia was selected as a standardized test stimulus. Hypoxia conditions were caused by smoking one standard cigarette (composition: resin 10 mg/cig., nicotine 0,7 mg/cig., CO 10 mg/cig.). The degree of tissue hypoxia was assessed with the GASTAT-navi blood gas analyzer.

**Results.** The study has shown that in response to the standard test stimulus, which is the tissue hypoxia caused by smoking of a standardized cigarette, two types of haemostatic potential reaction were detected both in patients with COPD and healthy volunteers. The first type of reaction – “hypercoagulation” – is characterized by the formation of chronometric and structural hypercoagulation at all stages of fibrinogenesis and increased coagulation activity by 25–30% compared with the response in healthy individuals. The second type of reaction – “hypocoagulation” – is characterized by the formation of chronometric and structural hypocoagulation, a decrease in coagulation activity by 25–30% compared with the response in healthy individuals.

**Conclusion.** Test stimulus, which acts as tissue hypoxia, causes a uniform spectrum of changes in the blood gas composition and hemocoagulation system in both healthy volunteers and patients with COPD. The possibility of online assessment of all stages of fibrinogenesis makes it possible to stratify patients with COPD by type of reaction, which is certain to have an important diagnostic and prognostic value and in the future will allow a more personified approach for choosing the treatment tactics.

**Key words:** COPD, low-frequency piezotromboelastography, hemostatic potential, diagnostics.

**REFERENCES**

1. Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkikh [Chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow, 2011: 567 (in Russian).
2. Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ya.I., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Khendogina V.T. Markery sistemnogo vospaleniya i endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; 1 (85) URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnykh-khronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh> (data obrashcheniya: 14.03.2017) (in Russian).
3. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // *Intern Emerg Med*. 2013; 8 (7): 567–574. doi: 10.1007/s11739-011-0636-1.
4. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Sistemnoe vospalenie i endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v sochetanii s arterial'noy gipertenziey: obzor literatury i sobstvennye dannye [Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data] // *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–11 (in Russian).
5. Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development // *Curr. Drug. Metab*. 2008; 9 (7): 661–667.
6. Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M., Ribeiro V., Duarte J.A., Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // *Rev. Port. Cardiol*. 2009; 28 (10): 1121–1151.
7. Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–357. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9611013>
8. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr*. 1994; 13: 224–231.
9. Likhanos O.V., Yagoda A.V. Vazoaktivnye prostanoidy i faktor Villebranda u patsientov s khronicheskoy

- obstruktivnoy bolezni legkikh [Vasoactive prostanoids and von Willebrand factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vazoaktivnye-prostanoidy-i-faktor-villebranda-u-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (data obrashcheniya: 14.03.2017) (in Russian).
10. Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Kostyuchenko G.I., Mamaev A.N., Strozenko L.A., Filipenko M.L., Karbyshev I.A. Rol' patologii sistemy gemostaza i geneticheskikh faktorov trombogennogo riska u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of the pathology of the hemostatic system and the genetic factors of thrombogenic risk in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 1: 66–72 (in Russian).
  11. Tseymakh I.Ya., Korenovskiy Yu.V., Kostyuchenko G.I., Momot A.P., Kornilova T.A., Kramar' I.P., Shoykhet Ya.N. Rol' proteinazno-ingibitornogo disbalansa v patogeneze sistemnogo vospaleniya i aktivatsii sosudisto-gemostaticeskikh reaktsiy u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of proteinase inhibitor imbalance in pathogenesis of systemic inflammation and vascular hemostatic reactions in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 28 (1): 54–60 (in Russian).
  12. Yakusheva E.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Prokof'eva T.V. Gemokoagulyatsionnye sdvigi pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Hemocoagulation shifts in chronic obstructive pulmonary disease] // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 6: 160–161 (in Russian).
  13. Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C. Thrombin generation: what have we learned? // *Blood Rev*. 2012; 26 (5): 197–203. DOI: 10.1016/j.blre.2012.06.001
  14. Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2008; 3 (1): 89–96.
  15. Kostin V.I., Prostakishina Yu.M., Shangina O.A., Solodilova T.P. Agregatnoe sostoyanie krovi u pozhilykh patsientov s KhOBL, stradayushchikh depressivnymi rasstroystvami [Blood aggregation in elderly patients with copd and depressive disorders] // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012; 18 (11/12): 21–24 (in Russian).
  16. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshev I.A., Strozenko L.A. Faktory trombogennogo riska u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (12): 18–23 (in Russian).
  17. Ferguson G.T., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med*. 2007; 328: 1017–1022.
  18. Udut V.V., Solov'ev M.A., Tyutrin I.I., Borodulina E.V., Dygay A.M. Tekhnologiya personifitsirovannoy antitromboticheskoy terapii [Technology of personalized antithrombotic therapy] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (S): 59–60 (in Russian).
  19. Udut V.V., Tyutrin I.I., Solov'ev M.A., Klimenkova V.F., Malyugin E.F., Karchagina O.S., Borodulina E.V., Turenko A.V. Realii i perspektivy global'nykh testov v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya pro- i antikoagulyantnoy sistemy [Realities and prospects of global tests in assessing the functional state of the pro- and anticoagulant system] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 159 (2): 162–165 (in Russian).
  20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016) [Electronic resource] / eds. M. Decramer, A. Agusti, J. Bourbeau et al. 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>

Received March 19.2017

Accepted May 10.2017

**Bulanova Anna A.**, PhD, Assistant of Internal Medicine Department of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Aksenenko Artem E.**, Hospital Physician of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Bobrovnikova Anna S.**, Hospital Physician of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Dudko Galina V.**, Doctor of Health-care unit 2, Tomsk, Russian Federation.

**Slizevich Dmitriy S.**, Scientific Assistant, Medical Equipment Specialist, Mednord-Technics LLC, Tomsk, Russian Federation.

**Bukreeva Ekaterina B.**, DM, Head of Internal Medicine Department of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Shpisman Michail N.**, DM, Head of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Tyutrin Ivan I.**, DM, Professor of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Bulanova Anna A.**, e-mail: [anjuta107@gmail.com](mailto:anjuta107@gmail.com).

УДК 616.24-008.4-02:616-005.1-036.11-089.5-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-96-104

Для цитирования: Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С., Сагалов Г.С., Рузанова Э.А., Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Макачев А.С. Влияние комбинации фентанила и дексмететомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 96–104

## Влияние комбинации фентанила и дексмететомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере

Венгерович Н.Г.<sup>1</sup>, Юдин М.А.<sup>1</sup>, Никифоров А.С.<sup>1</sup>, Сагалов Г.С.<sup>1</sup>, Рузанова Э.А.<sup>2</sup>, Шперлинг Н.В.<sup>1</sup>, Венгеровский А.И.<sup>3</sup>, Шперлинг И.А.<sup>1</sup>, Макачев А.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Россия, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

<sup>2</sup>Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм»  
Россия, 195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный пр., 45/А

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup>27 Научный центр Министерства обороны Российской Федерации  
Россия, 105005, г. Москва, Бригадирский пер., 13

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Для профилактики и лечения травматического шока, сопровождающегося массивным кровотечением, применяют синтетический опиоидный анальгетик фентанил. Его побочные эффекты – ригидность дыхательных мышц и угнетение дыхательного центра – особенно выражены при многократном введении. Рационально применять фентанил в меньших дозах в комбинации с неопиоидными анальгетиками с целью уменьшения опасности респираторных нарушений.

**Цель исследования** – установить влияние комбинации опиоидного анальгетика фентанила и  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина на функции внешнего дыхания при модели массивной острой кровопотери.

**Материал и методы.** В экспериментах на 75 белых аутбредных крысах самцах моделировали острую потерю 35–40% объема циркулирующей крови. Функции внешнего дыхания (частоту дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания) оценивали у животных пяти экспериментальных групп: 1-я – крысы, оставленные без анальгетического пособия (контроль); 2–3-я – крысы, получавшие через 15 мин после острой кровопотери однократно внутримышечные инъекции фентанила (ED<sub>99</sub> 98,96 мкг/кг) или фентанила совместно с дексмететомидином (ED<sub>99</sub> комбинации 67,94 мкг/кг); 4–5-я – крысы, получавшие те же препараты повторно через 15 мин, 30, 45 и 60 мин.

**Результаты.** Экспериментально установлено, что на фоне потери 35–40% объема циркулирующей крови у крыс через 15 мин развивалась вторичная острая дыхательная недостаточность с уменьшением частоты дыхания, дыхательного объема и минутного объема дыхания соответственно на 30%, 21 и 47% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями до кровопотери. Функции внешнего дыхания восстанавливались спустя 4 ч, преимущественно за счет роста дыхательного объема. При однократном внутримышечном введении фентанила срыв компенсации дыхательного объема наступал через 15 мин после моделирования острой кровопотери. Это вызывало кратковременное, на протяжении 90 мин, уменьшение минутного объема дыхания до 30–61% ( $p < 0,05$ ). При внутримышечных инъекциях фентанила четыре раза

✉ Венгеровский Александр Исаакович, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

через 15 мин, 30, 45 и 60 мин после моделирования острой кровопотери функции внешнего дыхания нарушались значительно, частота дыхания уменьшалась до 45–60%, минутный объем дыхания – до 21–44% ( $p < 0,05$ ), появлялись периоды апноэ и дыхание по типу Биота. Дыхание улучшалось только через 24 ч. Добавление центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина к анальгетической терапии фентанилом сопровождалось менее выраженным угнетением дыхания с уменьшением минутного объема дыхания до 37–62% ( $p < 0,05$ ) и восстановлением через 4 ч.

**Выводы.** Многократное введение фентанила в уменьшенной дозе совместно с дексмететомидом сопровождается в условиях острой кровопотери значительным анальгетическим эффектом с менее выраженным, чем при применении одного фентанила, угнетением дыхания.

**Ключевые слова:** острая кровопотеря, функции внешнего дыхания, фентанил, дексмететомидин, комбинированное введение.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее частых причин шокового состояния служит гиповолемия в результате массивной потери циркулирующей крови при тяжелой травме с выраженной болевой реакцией. Острая массивная кровопотеря сопровождается компенсаторным сужением периферических сосудов, нарушением микроциркуляции с гипоперфузией тканей, тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом [1, 2]. Анальгетическое пособие для превентивной патогенетической терапии травматического шока, сопровождающегося болевой афферентацией, предупреждает патологическую активацию ноцицептивной системы [3, 4].

В настоящее время в Российской Федерации основным средством для оказания скорой медицинской помощи при травматическом шоке является синтетический опиоидный анальгетик, производное пиперидина, агонист опиоидных  $\mu$ -рецепторов фентанил, но он вызывает ригидность дыхательных мышц и больше других средств данной фармакологической группы угнетает дыхательный центр [5]. Эти побочные эффекты особенно выражены при многократном введении фентанила пострадавшим от травматического шока и острой кровопотери, когда нарушаются функции внешнего дыхания вследствие патологической вариабельности вентиляционно-перфузионных отношений в альвеолах легких. Прогрессирующие нарушения внешнего дыхания усугубляют патологический процесс и уменьшают вероятность благоприятного исхода, что осложняет оказание дальнейшей медицинской помощи. Таким образом, остается актуальной задачей поиск фармакологических подходов при травме и массивной кровопотере для эффективной анальгезии без нарушений внешнего дыхания.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой

эффективности комбинации агонистов пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов и опиоидных анальгетиков [6]. Преимущества их совместного применения – возможность уменьшения дозы агонистов опиоидных рецепторов и повышение безопасности анальгетического пособия [7].

Цель исследования – установить влияние комбинации опиоидного анальгетика фентанила и  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина на функции внешнего дыхания при модели массивной острой кровопотери.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 75 белых нелинейных крысах самцах массой 200–240 г (питомник Рапполово, Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, температуре  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$  и влажности не более 80%. Исследование проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8].

В качестве анальгетиков использовали субстанции фентанила (Московский эндокринный завод, Россия) и дексмететомидина (Sigma, США) в дозах  $\text{ED}_{99}$ . Дозы устанавливали в тесте «Отдергивания хвоста от теплового излучения» при внутримышечном введении препаратов. Для фентанила  $\text{ED}_{99}$  составляла 98,96 мкг/кг, для дексмететомидина – 62,4 мкг/кг. В предварительных экспериментах между фентанилом и дексмететомидином выявлен потенцированный синергизм. Методами статистического анализа рассчитано оптимальное соотношение препаратов в комбинации и определена ее  $\text{ED}_{99}$  – 67,94 мкг/кг (56,23 мкг/кг фентанила и 11,71 мкг/кг дексмететомидина).

Для моделирования массивной кровопотери сердце пунктировали в 5-м межреберье по левой парастеральной линии на границе средней и нижней трети расстояния от мечевидного

отростка до яремной вырезки рукоятки грудины. Иглу диаметром 0,3 мм вводили перпендикулярно поверхности грудины на 5 мм дорсальнее, постоянно создавали отрицательное давление в шприце до появления крови. Введение иглы в данной точке обусловлено близостью левых отделов сердца, отсутствием в этой зоне легочной ткани и костных структур [9]. Объем забранной крови составлял 2,5% массы тела крысы, что соответствовало 35–40% от объема циркулирующей крови (ОЦК).

Функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали у животных пяти экспериментальных групп: 1-я – крысы, оставленные без анальгетического пособия (контроль); 2–3-я – крысы, получавшие через 15 мин после острой кровопотери однократно внутримышечные инъекции фентанила или фентанила в комбинации с дексметомидином в дозах, соответствующих ED<sub>99</sub>; 4–5-я – крысы, получавшие те же препараты повторно через 15 мин, 30, 45 и 60 мин. Повторное введение анальгетиков позволило моделировать клиническую ситуацию, когда препараты вводят многократно.

ФВД регистрировали с помощью прибора ecgTUNNEL (Emka Technologies, Франция) по следующим параметрам: частоте дыхания (ЧД), дыхательному объему (ДО), минутному объему дыхания (МОД) через 15 мин, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 1440 мин после моделирования острой кровопотери. Изменения ФВД представляли в процентах к исходным значениям. Исходные значения ЧД, ДО и МОД для экспериментальных групп в абсолютных величинах соответствовали данным литературы (табл. 1) [10].

Статистический анализ выполняли с помощью пакета Statistica 12.

Т а б л и ц а 1

| Показатели функций внешнего дыхания крыс до моделирования острой кровопотери, <i>Med</i> [q25; q75], <i>n</i> = 15 |                   |                      |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Показатель                                                                                                         | ЧД, ед. в мин     | ДО, мл               | МОД, мл/мин       |
| Контроль без введения анальгетиков                                                                                 | 143<br>[133; 150] | 2,29<br>[2,23; 2,60] | 366<br>[340; 404] |
| Фентанил при однократном введении                                                                                  | 143<br>[137; 148] | 2,39<br>[2,09; 2,70] | 373<br>[334; 403] |
| Фентанил + дексметомидин при однократном введении                                                                  | 147<br>[141; 151] | 2,42<br>[2,29; 2,63] | 380<br>[369; 412] |
| Фентанил при четырехкратном введении                                                                               | 144<br>[130; 150] | 2,31<br>[2,11; 2,59] | 359<br>[317; 401] |
| Фентанил + дексметомидин при четырехкратном введении                                                               | 150<br>[145; 156] | 2,33<br>[2,13; 2,45] | 361<br>[326; 379] |

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. При превышении достигнутого уровня значимости статистического критерия принимали нулевую гипотезу. Числовые ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Центральные параметры групп сравнивали непараметрическими методами (критерии Вилкоксона и Краскела – Уоллиса). Для количественных признаков в сравниваемых группах оценивали медиану и интерквартильную широту – *Med* [q25; q75].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы, не получавших фентанил и этот анальгетик в комбинации с дексметомидином, после острой кровопотери ЧД значительно уменьшалась уже через 15 мин, максимальное угнетение дыхания регистрировалось через 30 мин, восстановление ЧД начиналось через 2 ч (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

| Частота дыхания у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексметомидином (% от показателя до кровопотери), <i>Med</i> [q25; q75] |                                  |                          |                          |                             |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Период времени, мин                                                                                                                                                                | Группы животных ( <i>n</i> = 15) |                          |                          |                             |                          |
|                                                                                                                                                                                    | Контроль                         | При однократном введении |                          | При четырехкратном введении |                          |
|                                                                                                                                                                                    |                                  | Фентанил                 | Фентанил + дексметомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексметомидин |
| <i>До кровопотери</i>                                                                                                                                                              |                                  |                          |                          |                             |                          |
| –                                                                                                                                                                                  | 101 [95; 106]                    | 101 [98; 105]            | 101 [97; 104]            | 101 [93; 106]               | 99 [96; 103]             |
| <i>После кровопотери</i>                                                                                                                                                           |                                  |                          |                          |                             |                          |
| 15                                                                                                                                                                                 | 70 [69;73]*                      | 73 [70; 78]*             | 71 [69; 73]*             | 76 [70; 79]*                | 74 [72; 81]*             |
| 30                                                                                                                                                                                 | 62 [59; 65]*                     | 58 [53; 60]*             | 61 [59; 68]*             | 64 [62; 70]*                | 67 [63; 71]*             |
| 45                                                                                                                                                                                 | 65 [63; 68]*                     | 58 [54; 60]*             | 63 [60; 70]*             | 60 [55; 64]*                | 57 [54; 62]*             |
| 60                                                                                                                                                                                 | 68 [66; 75]*                     | 71 [62; 75]*             | 72 [68; 77]*             | 60 [50; 64]*                | 46 [44; 49]***           |
| 90                                                                                                                                                                                 | 74 [67; 84]*                     | 76 [73; 79]*             | 76 [72; 80]*             | 45 [20; 70]***              | 47 [45; 48]***           |
| 120                                                                                                                                                                                | 84 [74; 92]                      | 90 [82; 92]              | 89 [80; 97]              | 60 [50; 64]*                | 46 [44; 49]***           |

| Период времени, мин | Группы животных ( $n = 15$ ) |                          |                            |                             |                            |
|---------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                     | Контроль                     | При однократном введении |                            | При четырехкратном введении |                            |
|                     |                              | Фентанил                 | Фентанил + дексмететомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексмететомидин |
| 240                 | 99 [89; 107]                 | 94 [89; 98]              | 92 [83; 102]               | 83 [71; 92]*                | 91 [83; 100]               |
| 360                 | 94 [88; 103]                 | 108 [100; 120]           | 106 [98; 111]              | 89 [88; 108]                | 101 [99; 101]              |
| 1440                | 110 [96; 122]                | 101 [98; 108]            | 103 [100; 106]             | 104 [99; 108]               | 97 [95; 98]                |

\* статистически значимые различия с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ). \* статистически значимые различия с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации (\*\*  $p < 0,01$ ).

При однократной внутримышечной инъекции фентанила или его комбинации с дексмететомидином в дозах ED<sub>99</sub> ЧД уменьшалась в такой же степени, как в контрольной группе. При четырехкратном введении фентанила дыхание угнеталось до критического значения через 90 мин после острой кровопотери. ЧД уменьшалась до 45%. У 12 животных возникали продолжительные периоды апноэ (интерквартильная ширина составляла 20–70%). Дыхание характеризовалось чередованием ритмичных дыхательных движений

и длительных пауз продолжительностью до 30 с. ЧД восстанавливалась только спустя 6 ч. При четырехкратных инъекциях комбинации фентанила и дексмететомидина ЧД уменьшалась до 46% спустя 60 мин, угнетение дыхания продолжалось в течение 4 ч.

Дыхательный объем в течение первых 15 мин после моделирования острой кровопотери статистически значимо уменьшался до 79% от показателя до кровопотери, но уже через 30 мин он восстанавливался (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

| Дыхательный объем у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексмететомидином (% от показателя до кровопотери), <i>Med</i> [q25; q75] |                                  |                          |                            |                             |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Период времени, мин                                                                                                                                                                    | Группы животных ( <i>n</i> = 15) |                          |                            |                             |                            |
|                                                                                                                                                                                        | Контроль                         | При однократном введении |                            | При четырехкратном введении |                            |
|                                                                                                                                                                                        |                                  | Фентанил                 | Фентанил + дексмететомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексмететомидин |
| <i>До кровопотери</i>                                                                                                                                                                  |                                  |                          |                            |                             |                            |
| –                                                                                                                                                                                      | 90 [88; 102]                     | 97 [85; 110]             | 98 [91; 107]               | 96 [88; 108]                | 98 [94; 104]               |
| <i>После кровопотери</i>                                                                                                                                                               |                                  |                          |                            |                             |                            |
| 15                                                                                                                                                                                     | 79 [74; 85]*                     | 73 [64; 89]*             | 78 [73; 82]*               | 64 [52; 76]*^               | 64 [57; 72]*               |
| 30                                                                                                                                                                                     | 84 [72; 94]                      | 53 [47; 56]*#            | 81 [78; 85]*               | 40 [35; 51]*##^             | 73 [70; 77]*               |
| 45                                                                                                                                                                                     | 95 [88; 96]                      | 58 [55; 63]*#            | 82 [80; 84]*               | 42 [32; 45]*##^             | 78 [70; 81]*               |
| 60                                                                                                                                                                                     | 93 [84; 101]                     | 79 [69; 85]*             | 83 [77; 89]*               | 38 [33; 46]*##^             | 84 [77; 86]*^Δ             |
| 90                                                                                                                                                                                     | 96 [88; 103]                     | 81 [67; 93]              | 87 [81; 93]                | 40 [35; 71]*##^             | 81 [76; 86]*^Δ             |
| 120                                                                                                                                                                                    | 99 [92; 107]                     | 95 [77; 102]             | 81 [76; 92]                | 37 [32; 68]*##^             | 83 [78; 86]*^Δ             |
| 240                                                                                                                                                                                    | 114 [107; 116]                   | 99 [97; 101]             | 96 [90; 102]               | 52 [46; 63]*##^             | 99 [96; 102]^Δ             |
| 360                                                                                                                                                                                    | 114 [106; 120]                   | 97 [89; 100]             | 101 [93; 109]              | 82 [76; 84]*##^             | 104 [103; 105]^Δ           |
| 1440                                                                                                                                                                                   | 97 [87; 105]                     | 100 [95; 104]            | 96 [94; 98]                | 93 [87; 98]                 | 102 [100; 102]             |

\* статистически значимые различия с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ).

# статистически значимые различия с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

^ статистически значимые различия с показателем при однократном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ).

Δ статистически значимые различия с показателем при четырехкратном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ).

Фентанил и комбинация этого опиоидного анальгетика с дексметомидином при всех режимах введения угнетали дыхание с уменьшением ДО. В экспериментах с однократным введением препаратов ДО через 15 мин снижался до 73–78% по сравнению с показателем, определенным до моделирования кровопотери. Он оставался на низком уровне в течение 60 мин. После введения фентанила максимальное уменьшение ДО до 53% регистрировалось спустя 30 мин после кровопотери. При четырехкратном введении фентанила ДО уменьшался еще значительно. Разница с ДО при однократном введении регистрировалась с 15-й мин до 6-го ч. ДО восстанавливался только через 1 сут. При четырех инъекциях комбинации фентанила и дексметомидина ДО уменьшался в меньшей степени, до 64–83% от показателя до кровопотери, различия с ДО при инъекции одного фентанила начинались с 60-й мин и сохранялись 6 ч. ДО восстанавливался до исходного уровня через 4 ч.

У животных контрольной группы МОД уменьшался через 30 мин до 53% после моделирования острой кровопотери. При однократном внутримышечном введении фентанила МОД в данный срок снижался до 30%. Дыхание в обеих экспериментальных группах восстанавливалось через 4 ч. Комбинация фентанила и дексметомидина, введенная один раз, уменьшала МОД до 45–60% в течение 1 ч, при этом МОД через 30 и 45 мин был выше, чем при инъекции фентанила. В эксперименте с четырехкратным введением фентанила МОД уменьшался максимально – до 21–24% на протяжении 2 ч, оставался низким до 6 ч.

Комбинация фентанила и дексметомидина при четырех инъекциях уменьшала МОД до 37–62% – достоверно меньше по сравнению с эффектом одного фентанила при аналогичных условиях эксперимента. МОД достигал нормы спустя 4 ч (рис.).

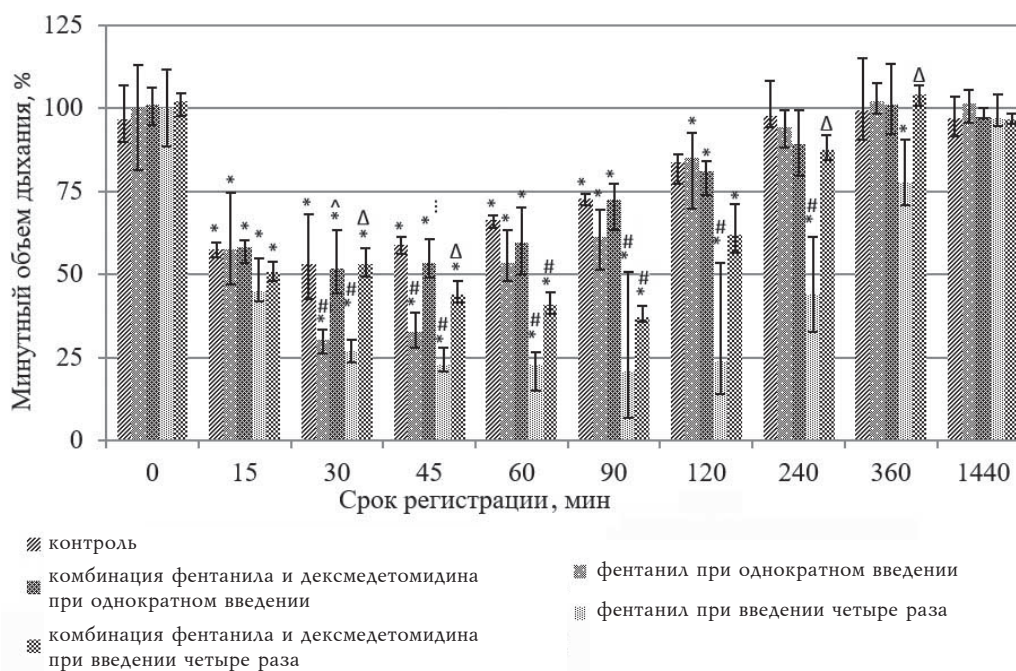


Рисунок. Минутный объем дыхания у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексметомидином (% от показателя до кровопотери),  $Med [q25; q75]$ ,  $n = 15$ : \* статистически значимое различие с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ); # статистически значимое различие с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ); ^ статистически значимое различие с показателем при однократном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ); ^ статистически значимое различие с показателем при четырехкратном введении фентанила на данный срок наблюдения ( $p < 0,05$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате экспериментов установлено, что на фоне потери 35–40% ОЦК у крыс через 15 мин развивалась вторичная острая дыхательная недостаточность. ФВД восстанавливались

спустя 4 ч, преимущественно за счет роста ДО. После однократного внутримышечного введения фентанила в дозе  $ED_{99}$  срыв компенсации ДО наступал через 15 мин после моделирования острой кровопотери. Это вызывало кратковременное, на протяжении 1 ч, уменьшение МОД. При инъекци-

ях фентанила четыре раза через 15 мин, 30, 45 и 60 мин после моделирования острой кровопотери ФВД нарушались значительно, появлялись периоды апноэ и дыхание по типу Биота. Дыхательная недостаточность преимущественно развивалась за счет центральных механизмов нарушения дыхания. Добавление центрального  $\alpha_2$ -адреномimetика дексметомидина к анальгетической терапии фентанилом сопровождалось менее выраженным угнетением дыхания с восстановлением МОД через 4 ч. Известно, что дексметомидин потенцирует анальгетический эффект опиоидных анальгетиков, но в отличие от них, не угнетает дыхательный центр [11, 12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менее выраженное угнетение дыхания и его более раннее восстановление обосновывают применение комбинации фентанила с центральным  $\alpha_2$ -адреномimetиком дексметомидином с целью снижения дозы опиоидного анальгетика при оказании анальгетического пособия. Комбинацию фентанила и дексметомидина можно рассматривать как перспективную для применения в программе профилактики и лечения травматического шока, сопровождающегося острой массивной кровопотерей.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Венгерович Н.Г. – разработка дизайна исследования. Юдин М.А. – проведение экспериментов. Никифоров А.С. – проведение экспериментов. Сагалов Г.С. – проведение экспериментов. Рузанова Э.А. – интерпретация данных. Шперлинг Н.В. – проведение экспериментов. Венгеровский А.И. – интерпретация данных, написание текста статьи. Шперлинг И.А. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Макачев А.С. – статистическая обработка результатов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперименты проводили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г.). Удостоверяем, что протокол исследования соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований, одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» (протокол № 5 от 19.09.2016).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зыблев С.А., Дундаров З.А., Грицук А.И. Состояние антиоксидантной активности крови при геморрагическом шоке в эксперименте // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 36 (2): 93–97.
2. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока // *Анестезиология и реаниматология*. 2000; № 6: 73–76.
3. Шанин В.Ю. Патфизиология критических состояний. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003: 436 с.
4. Ehieli E., Yalamuri S., Brudney C.S., Pyati S. Analgesia in the surgical intensive care unit // *Postgrad. Med. J.* 2017; 93 (1095): 38–45. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134047.
5. Pasero C. Fentanyl for acute pain management // *J. Peri-anesth. Nurs.* 2005; 20 (4): 279–284. doi: 10.1016/j.jopan. 2005.03.007
6. Feld J.M., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia // *J. Clin. Anesth.* 2007; 19 (1): 30–36. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.019.
7. Uzümcügil F., Canbay O., Celebi N et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion // *Eur. J. Anesthesiol.* 2008; 25 (6): 675–680. doi: 10.1017/S026502150800421.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва, 2012: 944.
9. Зыблев С.А., Дундаров З.А., Мартеньянова А.А. Экспериментальная модель геморрагического шока // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 35 (1): 109–113.
10. Hoymann H.G. Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2007; 55 (1): 16–26. doi:10.1016/j.vascn.2006.04.006.
11. Keating G.M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting // *Drugs*. 2015; 75 (10): 1119–1130. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5
12. Darnobid J.A. The pharmacology of total intravenous anesthesia // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2015; 53 (2): 13–27. doi: 10.1097/AIA.0000000000000057.

Поступила в редакцию 13.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Венгерович Николай Григорьевич, канд. мед. наук, заместитель начальника отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Юдин Михаил Анатольевич, д-р мед. наук, начальник отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Никифоров Александр Сергеевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Сагалов Георгий Сергеевич, мл. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Рузанова Элина Анатольевна, канд. биол. наук, начальник лаборатории, ООО «ИФК «Сильвер Фарм», г. Санкт-Петербург.

Шперлинг Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой фармакологии, СибГМУ, г. Томск.

Шперлинг Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, начальник управления, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

Макачев Александр Сергеевич, науч. сотрудник, 27 Научный центр Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

(✉) Венгеровский Александр Исаакович, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

УДК 616.24-008.4-02:616-005.1-036.11-089.5-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-96–104

For citation: Vengerovich N.G., Yudin M.A., Nikiforov A.S., Sagalov G.S., Ruzanova E.A., Shperling N.V., Vengerovskii A.I., Shperling I.A., Makacheev A.S. The influence of a fentanyl and dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 96–104

## The influence of a fentanyl and dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model

Vengerovich N.G.<sup>1</sup>, Yudin M.A.<sup>1</sup>, Nikiforov A.S.<sup>1</sup>, Sagalov G.S.<sup>1</sup>, Ruzanova E.A.<sup>2</sup>, Shperling N.V.<sup>1</sup>, Vengerovskii A.I.<sup>3</sup>, Shperling I.A.<sup>1</sup>, Makacheev A.S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> State Research Testing Institute of Military Medicine  
4, Lesoparkovaya Str., St.-Petersburg, 195043, Russian Federation

<sup>2</sup> Innovative Pharmaceutical Company «Silver Pharm» Ltd.  
45/A, Industrial'nyj Av/, St.-Petersburg, 195279, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University  
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> The 27th Scientific Center  
13, Brigadirskij lane, Moscow, 105005, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** The synthetic opioid analgesic fentanyl is widely used for prophylaxis and therapy of traumatic shock associated with massive bleeding. Its side effects – skeletal muscle rigidity and respiratory center depression – are especially pronounced with repeated administration. It is rational to apply fentanyl in diminished doses in combination with non-opioid analgesics in order to reduce respiratory disturbances risk.

**Aim.** The aim of the work is to justify the influence of opioid analgesic fentanyl and  $\alpha_2$ -adrenomimetic dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model.

**Materials and methods.** Acute loss of 35–40% of circulating blood volume was modeled in experiments on 75 white mongrel male rats. The external respiratory functions (respiratory rate, respiratory volume, breath volume per minute) were estimated in animals of 5 groups: 1 – rats without analgesic help (controls); 2–3 – rats receiving a single fentanyl intramuscular injection (ED<sub>99</sub> 98,96 mcg/kg) or fentanyl together with dexme-

detomidine ( $ED_{50}$  of combination 67,94 mcg/kg) 15 min after acute blood loss; 4–5 – rats receiving the same drugs 15 min, 30, 45 and 60 min later.

**Results.** In experimental acute loss of 35–40% of circulating blood volume, 15 min later a secondary acute respiratory failure developed with a drop of respiratory rate, respiratory volume and volume of breath per minute by 30%, 21 and 47% ( $p < 0,05$ ). The external respiratory functions recovered after 4 h mainly due to the increase of respiratory volume. A single intramuscular injection of fentanyl caused respiratory depression 15 min after experimental blood loss which resulted in the decrease of breath volume per minute to 30–61% ( $p < 0,05$ ) for 90 min. Four intramuscular injections of fentanyl 15 min, 30, 45 and 60 min after hemorrhage caused a severe respiratory dysfunction, accompanied by apnea periods and Biot's respiration. Respiratory rate was reduced to 45–60%, breath volume per minute – to 21–44% ( $p < 0,05$ ). The respiration improved after 24 h. The addition of central  $\alpha_2$ -adrenomimetic dexmedetomidine to the analgesic therapy with fentanyl reduced respiratory depression with the decrease of breath volume to 37–62% ( $p < 0,05$ ) and an earlier, after 4 h recovery.

**Conclusion.** The repeated injections of fentanyl in diminished dose together with dexmedetomidine in experimental acute hemorrhage caused a pronounced analgesic effect with lower than in fentanyl alone respiratory depression.

**Key words:** acute hemorrhage, external respiratory function, fentanyl, dexmedetomidine, combined introduction.

## REFERENCES

1. Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Gritsuk A.I. Sostoyaniye antioksidantnoy aktivnosti krovi pri gemorragicheskom shoke v eksperimente [The state of antioxidant blood activity in hemorrhagic shock in experiment] // *Problemy zdorov'ya i ekologii – Problems of health and ecology*. 2013; 36 (2): 93–97 (in Russian).
2. Simonenkov A.P., Fedorov V.D. O edinstve tkanevoy gipoksii i shoka [About unity of hypoxia and shock] // *Anesteziologiya i reanimatologiya – Anesthesiology and Intensive Care*. 2000; 6: 73–76 (in Russian).
3. Shanin V.Yu. Patofiziologiya kriticheskikh sostoyaniy [Pathophysiology of critical conditions]. St-Petersburg: ELBI-SPb. Publ., 2003: 436 (in Russian).
4. Ehieli E., Yalamuri S., Brudney C.S., Pyati S. Analgesia in the surgical intensive care unit // *Postgrad. Med. J.* 2017; 93 (1095): 38–45. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134047.
5. Pasero C. Fentanyl for acute pain management // *J. Peri-anesth. Nurs.* 2005; 20 (4): 279–284. doi: 10.1016/j.jopan. 2005.03.007
6. Feld J.M., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia // *J. Clin. Anesth.* 2007; 19 (1): 30–36. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.019.
7. Uzümçügil F., Canbay O., Celebi N et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion // *Eur. J. Anesthesiol.* 2008; 25 (6): 675–680. doi: 10.1017/S026502150800421.
8. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [The guide for the carrying of pre-clinical studies of medicines]. Moscow, 2012: 944 (in Russian).
9. Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Martem'yanova L.A. Eksperimental'naya model' gemorragicheskogo shoka [Experimental model of hemorrhagic shock] // *Problemy zdorov'ya i ekologii – Problems of health and ecology*. 2013; 35 (1): 109–113 (in Russian).
10. Hoymann H.G. Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2007; 55 (1): 16–26. doi:10.1016/j.vascn.2006.04.006.
11. Keating G.M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting // *Drugs*. 2015; 75 (10): 1119–1130. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5
12. Darnobid J.A. The pharmacology of total intravenous anesthesia // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2015; 53 (2): 13–27. doi: 10.1097/AIA.0000000000000057.

Received February 13.2017

Accepted May 10.2017

Vengerovich Nikolay G., PhD, Deputy Chief of Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Yudin Michael A., DM, Head of Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Nikiforov Alexander S., DM, Leading Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Sagalov Georgiy S., Junior Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

**Ruzanova Elina A.**, PhD, Chef of Laboratory, Innovative Pharmaceutical Company “Silver Pharm” Ltd., St-Petersburg, Russian Federation.

**Shperling Natalya V.**, DM, Senior Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

**Vengerovskii Alexander I.**, DM, Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Shperling Igor A.**, DM, Professor, Head of the Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

**Makacheev Alexander S.**, Researcher, 27th Scientific Center, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Vengerovskii Alexander I.**, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

УДК 616.23/.24-039.7-035:616-018.2-007.17

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-105–113

Для цитирования: Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Хоменя А.А., Исаева А.С., Ратынская И.А., Анайко И.Д., Фороносова О.А. Значение медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у больных с дисплазией соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 105–113

## Значение медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у больных с дисплазией соединительной ткани

Вершинина М.В.<sup>1</sup>, Нечаева Г.И.<sup>1</sup>, Хоменя А.А.<sup>1</sup>, Исаева А.С.<sup>1</sup>,  
Ратынская И.А.<sup>2</sup>, Анайко И.Д.<sup>2</sup>, Фороносова О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет  
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup> Западно-Сибирский медицинский центр  
Россия, 644033, г. Омск, ул. Красный путь, 127

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Актуальность работы обусловлена необходимостью разработки персонализированного подхода к реабилитации пациентов с бронхолегочным синдромом при дисплазии соединительной ткани и механизмов оценки эффективности реабилитационных мероприятий.

**Цель работы.** Оценка влияния медицинской реабилитации на качество жизни при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани.

**Материал и методы.** 174 пациента с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) в возрасте 18–40 лет были разделены на подгруппы в зависимости от преобладающего клинического варианта бронхолегочного синдрома. Контрольную группу составили 75 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, без признаков ДСТ. Реабилитационные мероприятия проводились в амбулаторно-поликлинических условиях с частотой три раза в неделю на протяжении 12 нед. Эффективность индивидуальной реабилитационной программы для каждого пациента оценивалась через 12 мес, после двух курсов медицинской реабилитации в центре ДСТ. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

**Результаты.** До начала реабилитационных программ оба интегральных показателя (физический и психологический компонент здоровья) у лиц с ДСТ оказались статистически значимо ниже, чем у лиц без ДСТ. После проведения реабилитационных программ наиболее значимый прирост средних значений отмечался для параметров психологического компонента здоровья, а именно психического здоровья (+40 баллов), жизненной активности (+23 балла), ролевого эмоционального функционирования (+25 баллов) и социального функционирования (+21 балл). Параметры физического компонента здоровья увеличивались в меньшей степени, минимальный прирост зарегистрирован для параметра общего восприятия здоровья (+7 баллов), максимальный (+19 баллов) для параметра интенсивности болевых ощущений. Воздействие на физический компонент здоровья лимитировалось необратимыми структурными изменениями со стороны различных органов и систем и предполагало более длительный период наблюдения, однако и для физического здоровья в ходе реабилитации получены значимые положительные эффекты. У пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома выявлены отличия значений параметров качества жизни и их динамики в ходе реабилитационного процесса.

✉ Вершинина Мария Вячеславовна, e-mail: mver@yandex.ru.

**Заключение.** При составлении реабилитационных и профилактических программ для пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ индивидуализированный подход, учитывающий клинический вариант синдрома, позволяет существенно увеличить резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, бронхолегочный синдром, реабилитация, качество жизни.

## ВВЕДЕНИЕ

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к группе состояний, обусловленных наследственными дефектами волокон, прежде всего коллагена и эластина, а также межклеточного матрикса соединительной ткани. Ряд авторов рассматривают наследственные нарушения соединительной ткани как фенотипический континуум, на одном полюсе которых находятся синдромы с установленным генетическим дефектом, в частности синдром Марфана [1], а на другом полюсе размещаются состояния полигенно-мультифакторной природы, за которыми в отечественной литературе прочно закрепился термин «дисплазия соединительной ткани» [2]. Несмотря на неоднозначность терминологических и классификационных подходов, практическое значение проблемы не вызывает сомнений, поскольку признаки ДСТ широко распространены в популяции и являются частым поводом для обращения пациентов к врачам различных специальностей [3]. Консультирование пациентов, помимо диагностического этапа, закономерно предполагает определение тактики курации пациентов, в том числе на долгосрочный период. На сегодняшний день определены основные подходы к восстановительному лечению, однако сохраняется необходимость создания персонализированных алгоритмов реабилитации пациентов, в максимальной степени учитывающих проявления ведущего синдрома, психологические особенности и соматический статус пациентов [4]. Выделение основных клинических вариантов бронхолегочного синдрома для пациентов с ДСТ может являться основой для создания подобного алгоритма.

С помощью методов математического моделирования были выделены основные клинические варианты бронхолегочного синдрома ДСТ: 1) бронхитический, для которого наиболее характерным признаком является раннее появление симптомов хронического бронхита, ассоциированное с особенностями курительного поведения у лиц молодого возраста; 2) буллезный, проявляющийся наличием булл, чаще расположенных

субплеврально и потенциально угрожающих развитием спонтанного пневмоторакса; 3) гипервентиляционный, наиболее свойственный лицам женского пола и проявляющийся классическими признаками гипервентиляционного синдрома; 4) торакодифрагмальный, при котором изменения вентиляции и гемодинамики обусловлены деформациями грудной клетки и позвоночника [5].

Цель данной работы – оценка влияния медицинской реабилитации на качество жизни лиц с дисплазией соединительной ткани при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мероприятия медицинской реабилитации для пациентов с различными вариантами бронхолегочного синдрома ДСТ проводились на базе ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России в г. Омске. В исследовании приняли участие 174 пациента с ДСТ в возрасте 18–40 лет, полностью завершили реабилитационную программу 135 пациентов (77,6%). Были сформированы группы наблюдения в зависимости от преобладающего клинического варианта бронхолегочного синдрома, в качестве контроля использовались результаты обследования 75 пациентов без признаков ДСТ, сопоставимых по полу и возрасту. Факт наличия ДСТ и оценка степени выраженности проводились при помощи разработанного ранее алгоритма путем суммации прогностических коэффициентов каждого выявленного признака ДСТ [6]. Преобладающий клинический вариант бронхолегочного синдрома определялся в соответствии с изложенным выше алгоритмом.

В исследование не включались пациенты с острыми и хроническими заболеваниями, способными повлиять на результаты исследования, беременные и кормящие женщины. Программа реабилитации была рассчитана на проведение в амбулаторно-поликлинических условиях, пациенты посещали клинику три раза в неделю на протяжении 12 нед, два раза в течение периода

наблюдения, составившего 12 мес. По окончании периода наблюдения оценивалась эффективность проведенных мероприятий.

Типовые реабилитационные программы включали следующие компоненты:

1. Обучение пациентов.
2. Рекомендации по составлению оптимального режима дня и физической активности.
3. Рекомендации по лечебному питанию.
4. Коррекция психологического статуса.
5. Коррекция физического статуса:
  - физические тренировки;
  - лечебная физкультура;
  - лечебный массаж;
  - механотерапия;
  - рефлексотерапия.
6. Физиотерапевтические процедуры.
7. Бальнеотерапия.
8. Респираторная физиотерапия.
9. Медикаментозное лечение.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36, состоящий из 36 вопросов, разделенных на восемь шкал, при помощи которого оценивали физическую активность, ограничение жизнедеятельности в связи с наличием физических проблем, интенсивность болевых ощущений,

общее восприятие здоровья, жизненную активность, социальную активность, ограничение жизнедеятельности, связанное с эмоциональными проблемами, психическое здоровье. Основные интегральные показатели, сформированные по результатам оценочных шкал, отражали физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья [7].

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводились с учетом характера распределения и типа данных с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для описания количественных признаков использовали медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах ( $LQ-HQ$ ). Для сравнения количественных показателей рассчитывались значения показателей Манна – Уитни ( $U$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала реабилитационных программ оба интегральных показателя (физический и психологический компонент здоровья) у лиц с ДСТ оказались статистически значимо ниже, чем у лиц без ДСТ (таблица).

Т а б л и ц а

| Показатели качества жизни, баллы, $Me$ ( $LQ-HQ$ )               |                   |                      |      |       |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|------|-------|
| Показатель                                                       | ДСТ ( $n = 135$ ) | Без ДСТ ( $n = 75$ ) | $U$  | $p$   |
| Физическое функционирование                                      | 68 (60–79)        | 88 (75–96)           | 1552 | 0,000 |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием    | 55 (42–68)        | 95 (88–97)           | 2651 | 0,543 |
| Интенсивность боли                                               | 63 (58–81)        | 92 (87–98)           | 2610 | 0,446 |
| Общее восприятие здоровья                                        | 55 (45–70)        | 80 (71–90)           | 2024 | 0,003 |
| Жизненная активность                                             | 42 (40–63)        | 91 (82–98)           | 1237 | 0,000 |
| Социальное функционирование                                      | 58 (43–75)        | 83 (78–90)           | 2773 | 0,881 |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 30 (25–42)        | 85 (72–89)           | 1676 | 0,000 |
| Психическое здоровье                                             | 28 (21–35)        | 84 (76–88)           | 1678 | 0,000 |
| Физический компонент здоровья                                    | 40 (37–52)        | 59 (55–68)           | 1517 | 0,000 |

Среди параметров, формирующих физический компонент здоровья, были снижены показатели физической активности и общего восприятия здоровья, при этом респонденты крайне редко отмечали существенное ограничение жизнедеятельности из-за физических проблем и практически никогда не жаловались на наличие болевого синдрома. Низкие значения показателя психологического компонента здоровья обусловлены снижением жизненной активности, ухудшением психического здоровья, а также значимой ролью эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности при относительно сохранном уровне социальной активности. В целом у лиц с ДСТ по сравнению с

их сверстниками, не имеющих признаков наследственных нарушений соединительной ткани, показатели психологического компонента здоровья были снижены в значительно большей степени, чем показатели физического компонента.

Как следует из данных рис. 1, после проведения реабилитационных программ улучшение качества жизни зарегистрировано как для параметров психологического компонента здоровья, так и для параметров физического компонента здоровья. Увеличение жизненной активности и социальной адаптации пациента, а также улучшение его эмоционального состояния и психического здоровья привело к значимому увеличению

параметра психологического компонента здоровья. Оценка физического компонента здоровья улучшилась за счет увеличения физической активности, снижения ограничений жизнедеятель-

ности, обусловленных плохой переносимостью физических нагрузок, купирования болевых синдромов и более позитивного восприятия собственного здоровья в целом.



Рис. 1. Сравнительная характеристика параметров качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с ДСТ до и после реабилитации: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОЗ – общее восприятие здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; ФКЗ – физический компонент здоровья; ПКЗ – психологический компонент здоровья

Реабилитационные программы влияли на все параметры качества жизни, однако величины прироста средних значений балльной оценки параметров физического и психологического здоровья имели различия. Наиболее значимый прирост средних значений отмечался для параметров психического здоровья (+40 баллов), жизненной активности (+23 балла), ролевого эмоционального функционирования (+25 баллов) и социального функционирования (+21 балл), то есть для параметров психологического компонента здоровья. Параметры физического компонента здоровья увеличивались в меньшей степени, их прирост колебался от +7 баллов для параметра общего восприятия здоровья до +19 баллов для параметра интенсивности болевых ощущений. Таким образом, коррекция психоэмоциональных нарушений и улучшение социальной адаптации пациентов с ДСТ достигались в относительно короткие сроки и приводили к существенному улучшению качества жизни пациентов уже в ближайшем периоде наблюдения. Воздействие на физический компонент здоровья лимитировалось необратимыми структурными изменениями со стороны различных органов и систем и предполагало более длительный период наблюдения, однако и для физического здоровья в ходе реабилитации получены значимые положительные эффекты.

Параметры качества жизни и их динамика в ходе реабилитации у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома имели определенные отличия. Для пациентов с бронхитическим вариантом до начала реабилитации характерно снижение качества жизни по шкалам «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «психическое здоровье» при практически неизменных показателях по шкалам «общее восприятие здоровья» и «социальное функционирование» (рис. 2).

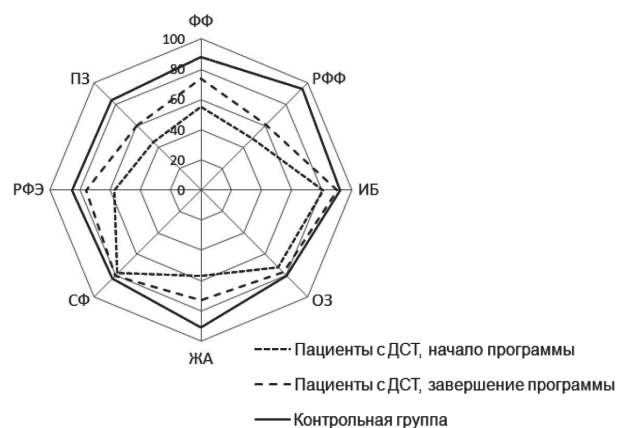


Рис. 2. Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с бронхитическим вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Полученные данные соответствовали клинико-патогенетической характеристике группы, согласно которой интенсивное курение пациентов с определенными психоэмоциональными нарушениями улучшало социальную адаптацию, но приводило к формированию хронической легочной патологии с типичной субъективной и объективной симптоматикой. После проведения реабилитационной программы у пациентов наблюдалось равномерное улучшение параметров качества жизни без снижения степени социального функционирования.

Среди пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома также было много курильщиков, однако средние показатели качества жизни определялись в большей степени фактом перенесенного спонтанного пневмоторакса, который ранее зарегистрирован у 45 из 63 пациентов группы (рис. 3).

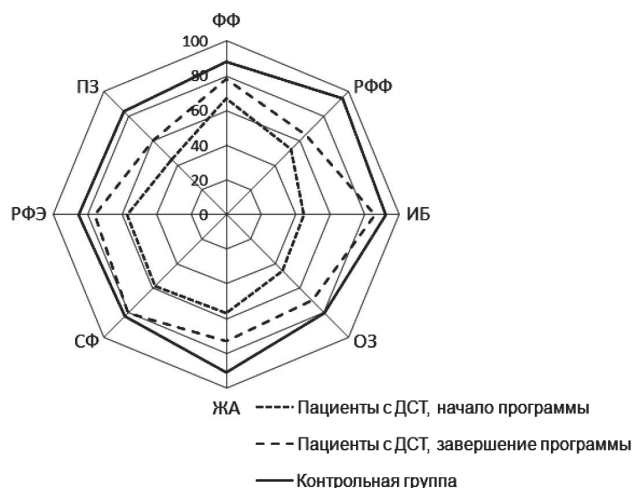


Рис. 3. Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Часть пациентов с перенесенным спонтанным пневмотораксом до начала реабилитации отмечала болевые ощущения в области грудной клетки при дыхании и движении, связывая их с хирургическим вмешательством. После завершения программы значения по шкале «интенсивность боли» практически не отличались от показателей контрольной группы. В ходе реабилитации значительно улучшились показатели качества жизни, отражающие параметры физического здоровья: физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, увеличилась физическая активность пациентов. Прирост по показателям, характеризующим психологический компонент здоровья,

был менее выражен и в ряде случаев не имел статистической значимости.

Качество жизни пациентов с гипервентиляционным вариантом отличалось низкими показателями по всем шкалам психологического компонента здоровья и выраженным снижением показателя общего восприятия здоровья при относительно сохранных показателях физического здоровья (рис. 4).

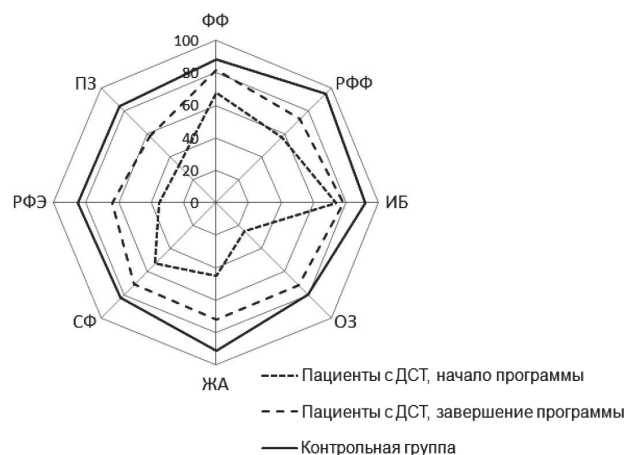


Рис. 4. Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с гипервентиляционным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Показатели психического здоровья и эмоционального функционирования при гипервентиляционных проявлениях были самыми низкими среди всех пациентов с ДСТ. Однако в ходе реабилитации для этой группы пациентов получено и самое значительное улучшение качества жизни, приближающееся к показателям контрольной группы.

У пациентов с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома отмечены самые низкие показатели физического здоровья по шкале «физическое функционирование» и «ролевое физическое функционирование» (рис. 5). Часть пациентов беспокоили болевые ощущения, связанные с дегенеративно-воспалительными изменениями опорно-двигательного аппарата. Отмечались снижение жизненной активности и социальной функции, негативное общее восприятие здоровья. Снижение качества жизни в данной группе пациентов в большей степени объяснялось выраженным характером диспластических проявлений за счет деформаций грудной клетки и позвоночника, слабого развития скелетных мышц и общей детренированности пациентов. Несомненный вклад в снижение толерантности к нагрузкам внесли вентиляционные нарушения по рестриктивному типу, зарегистрированные у части пациентов.



Рис. 5. Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

После завершения программы значимый прирост показателей качества жизни отмечен по всем шкалам опросника, в том числе и по шкалам физического компонента здоровья. Пациентов реже беспокоили болевые ощущения, увеличилась жизненная активность, существенно улучшилось общее восприятие здоровья.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Общие принципы, методы и методики реабилитационного процесса при ДСТ были разработаны ранее, однако в настоящее время возникла необходимость поиска подхода, учитывающего наличие конкретных клинических синдромов, в том числе такого распространенного, как бронхолегочный. Полученные данные свидетельствуют, что коррекция психоэмоциональных нарушений и улучшение социальной адаптации пациентов с ДСТ достигались в относительно короткие сроки и приводили к существенному улучшению качества жизни пациентов уже в ближайшем периоде наблюдения. Воздействие на физический компонент здоровья лимитировалось необратимыми структурными изменениями со стороны различных органов и систем и предполагало более длительный период наблюдения, однако и для физического здоровья в ходе реабилитации получены значимые положительные эффекты.

Параметры качества жизни и их динамика в ходе реабилитации у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома имели определенные отличия. Для пациентов с бронхитическим вариантом до начала реабилитации характерно снижение качества

жизни по шкалам «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «психическое здоровье». Полученные данные соответствовали клинко-патогенетической характеристике группы, согласно которой интенсивное курение пациентов с определенными психоэмоциональными нарушениями улучшало социальную адаптацию, но приводило к формированию хронической легочной патологии с типичной субъективной и объективной симптоматикой. После проведения реабилитационной программы у пациентов наблюдалось равномерное улучшение параметров качества жизни без снижения степени социального функционирования. Среди пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома также было много курильщиков, однако средние показатели качества жизни определялись, в большей степени, фактом перенесенного СП, который ранее зарегистрирован у 45 из 63 пациентов группы. Показатели психического здоровья и эмоционального функционирования при гипервентиляционных проявлениях были самыми низкими среди всех пациентов с ДСТ, однако в ходе реабилитации для этой группы пациентов получено и самое значительное улучшение качества жизни, приближающееся к показателям контрольной группы. У пациентов с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома снижение качества жизни в большей степени объяснялось выраженным характером диспластических проявлений за счет деформаций грудной клетки и позвоночника, слабого развития скелетных мышц и общей детренированности пациентов. После завершения программы значимый прирост показателей качества жизни отмечен по всем шкалам опросника, в том числе и по шкалам физического компонента здоровья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При составлении реабилитационных и профилактических программ для пациентов с бронхолегочным синдромом и ДСТ персонифицированный подход, учитывающий клинический вариант синдрома, позволяет существенно увеличить резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о

вкладе авторов: Вершинина М.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Хоменя А.А. – проверка критически важного интеллектуального материала, анализ и интерпретация данных. Исаева А.С. – проверка критически важного интеллектуального материала, анализ и интерпретация данных. Ратынская И.А. – анализ и интерпретация данных. Анайко И.Д. – анализ и интерпретация данных. Фороносова О.А. – анализ и интерпретация данных. Нечаева Г.И. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом № 67 от 04.02.15, одобренным локальным этическим

комитетом при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Glesby M. J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // *JAMA*. 1989; 262 (4): 523–528. DOI: 10.1001/jama.1989.03430040095032
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элбис-СПб., 2009: 704.
3. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография Бланком, 2007: 188.
4. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Друк И.В., Вершинина М.В., Лялюкова Е.А., Колменкова И.В. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани // *Лечащий врач*. 2014; 8: 70–74.
5. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг А.М., Хоменя А.А., Говорова С.Е. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани // *Пульмонология*. 2013; 6: 21–27.
6. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторов С.И., Киселева Д.С. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // *Российские медицинские вести*. 2009; XIV(1): 76–86.
7. McHorney C.A., Ware J.E., Raczek A.E. The MOS-36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // *Med. Care*. 1993; 31: 247–263. DOI: 10.1097/00005650-199303000-00006.

Поступила в редакцию 24.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Вершинина Мария Вячеславовна**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет, г. Омск.

**Нечаева Галина Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет, г. Омск.

**Хоменя Анна Алексеевна**, канд. мед. наук, врач-пульмонолог клиники Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

**Исаева Анна Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской реабилитации, Омский государственный медицинский университет, г. Омск.

**Ратынская Инна Александровна**, канд. мед. наук, зам. директора по терапии, Западно-Сибирский медицинский центр, г. Омск.

**Анайко Ирина Дмитриевна**, зав. терапевтическим отделением, Западно-Сибирский медицинский центр, г. Омск.

**Фороносова Ольга Александровна**, врач-терапевт, Западно-Сибирский медицинский центр, г. Омск.

(✉) Вершинина Мария Вячеславовна, e-mail: mver@yandex.ru.

УДК 616.23/.24-039.7-035:616-018.2-007.17

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-105-113

For citation: Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Homenya A.A., Isaeva A.S., Ratynskaya I.A., Anaiko I.D., Foronosova O.A. The effect of medical rehabilitation in respiratory syndrome patients with connective tissue dysplasia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 105–113

## The effect of medical rehabilitation in respiratory syndrome patients with connective tissue dysplasia

Vershinina M.V.<sup>1</sup>, Nechaeva G.I.<sup>1</sup>, Homenya A.A.<sup>1</sup>, Isaeva A.S.<sup>1</sup>,  
Ratynskaya I.A.<sup>2</sup>, Anaiko I.D.<sup>2</sup>, Foronosova O.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University  
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

<sup>2</sup> West-Siberian Medical Center  
127, Krasny Put' Str., Omsk, 644033, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** The relevance of work is warranted by the necessity of a personalized approach to the rehabilitation of bronchopulmonary syndrome patients with connective tissue dysplasia (CTD).

**Aim.** To assess the effectiveness of medical rehabilitation in patients with different clinical phenotypes of bronchopulmonary syndrome and CTD on the basis of the analysis of quality of life indicators.

**Materials and methods.** 174 patients aged 18–40 years were divided into subgroups depending on the predominant clinical respiratory option syndrome. The results of a survey of 75 patients, matched by sex and age, with no signs of CTD were used as controls. Rehabilitation activities were carried out under outpatient conditions three times a week for 12 weeks, 2 times a year. The effectiveness of individual rehabilitation programs for each patient was evaluated after two courses of medical rehabilitation. The SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life.

**Results.** Before the start of rehabilitation programs integral indicators in persons with CTD were significantly lower than in persons without CTD. After carrying out of rehabilitation programs, the most significant increase of mean values was observed for the parameters of the psychological health component: mental health (+40 points), vitality (+23 points), role of emotional functioning (+25 points) and social functioning (+21 points). The parameters of the physical health component increased to a lesser extent, their gains ranged from +7 points for the parameters of the overall perception of health to +19 points for the intensity of pain parameters. The effect on the physical health components was limited by the variety of irreversible structural changes of various organs and systems, suggesting a longer monitoring period. However, during rehabilitation significant positive effects were reported for physical health as well. Different parameters of values of quality of life were identified in patients with different clinical variants of bronchopulmonary syndrome.

**Conclusion.** A personalized approach that takes into account the clinical variant of the syndrome can significantly increase the reserve for improving the functional capacity and also for psychological and social adaptation of the patient.

**Key words:** hereditary disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, bronchopulmonary syndrome, rehabilitation, quality of life.

### REFERENCES

1. Glesby M. J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // *JAMA*. 1989; 262 (4): 523–528. DOI: 10.1001/jama.1989.03430040095032
2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displaziya soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: EHLbi-SPb. Publ., 2009: 704 (in Russian).
3. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Displaziya soedinitel'noj tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya

- pacientov. Omsk: Tipografiya Blankom Publ., 2007: 188 (in Russian).
4. Nechaeva G.I., Drokina O.V., Druk I.V., Vershinina M.V., Lyalyukova E.A., Kolmenkova I.V. Osnovnye napravleniya v lechenii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani // *Lechashchij vrach*. 2014; 8: 70–74 (in Russian).
  5. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. Homenya A.A., Govorova S.E. Klinicheskie varianty bronholegochnogo sindroma pri displazii soedinitel'noj tkani // *Pul'monologiya*. 2013; 6: 21–27 (in Russian).
  6. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P., Viktorov S.I., Kiseleva D.S. Kliniko-prognosticheskie kriterii displazii soedinitel'noj tkani // *Rossijskie medicinskie vesti*. 2009; XIV(1): 76–86 (in Russian).
  7. McHorney C.A., Ware J.E., Raczek A.E. The MOS-36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // *Med. Care*. 1993; 31: 247–263. DOI: 10.1097/00005650-199303000-00006.

Received March 23.2017

Accepted May 10.2017

**Vershinina Maria V.**, DM, Professor, Internal Diseases and Family Medicine Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

**Nechaeva Galina I.**, DM, Professor, Head of the Internal Diseases and Family Medicine Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

**Homenya Anna A.**, PhD, pulmonologist, Omsk State Medical University Clinic, Omsk, Russian Federation.

**Isaeva Anna S.**, PhD, Associate Professor, Medical Rehabilitation Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

**Ratynskaya Inna A.**, PhD, Deputy Director for the Therapy, West-Siberian Medical Center, Omsk, Russian Federation.

**Anaiko Irina D.**, Head of the Department Physiotherapy, West-Siberian Medical Center, Omsk, Russian Federation.

**Foronosova Olga A.**, Doctor-physician, West-Siberian Medical Center, Omsk, Russian Federation.

(✉) **Vershinina Maria V.**, e-mail: mver@yandex.ru.

УДК 616.24-002.5-092.19:577.27

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-114-124

Для цитирования: Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 114–124

## Роль нарушений рецептор-опосредованной активации Т-клеток в патогенезе иммунологической недостаточности при туберкулезе легких

Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – проанализировать особенности и механизмы нарушений рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов крови при разных клинических формах туберкулеза легких.

**Материал и методы.** Обследованы 116 пациентов с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Изучали лимфоциты, выделенные из цельной крови. Методы исследования включали культивирование клеток в присутствии моноклональных антител к CD3-, CD28-молекулам с добавлением блокатора внутриклеточного транспорта, их иммунофенотипирование методом двух- и трехцветной проточной цитофлуориметрии, статистическую обработку полученных результатов.

**Результаты.** Установлены нарушения внеклеточного и внутриклеточного этапов активации Т-лимфоцитов, проявляющиеся снижением общего числа CD3-, CD28-позитивных клеток и лимфоцитов CD3+CD28+IL-2+, CD3+CD28+IL-2-, CD3+NF-kB+, CD3+NFAT2+ при увеличении количества клеток CD3+CTLA4+ с наибольшей их выраженностью при диссеминированном лекарственно-устойчивом туберкулезе легких. Показано, что при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких содержание CD3+AP-1+ лимфоцитов варьирует – повышается при инфильтративной форме и снижается при диссеминированной форме.

**Заключение.** Нарушения рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов при туберкулезе легких обуславливаются дефицитом CD28-костимуляции и активных форм транскрипционных факторов сигнальной трансдукции, что приводит к недостаточности секреции IL-2 и развитию Т-лимфоцитопении. В их основе лежат различные причины – истощение «функционального резерва» Т-клеток при лекарственно-чувствительном туберкулезе легких и Treg-зависимая иммуносупрессия посредством ингибиторных молекул (цитокинов – в случае инфильтративной формы и белка CTLA4 – в случае диссеминированной формы) при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких.

**Ключевые слова:** туберкулез, иммунитет, Т-лимфоциты, Т-клеточный рецептор, иммуносупрессия.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди причин, лежащих в основе развития туберкулеза легких (ТЛ), особое значение отводится комплексу этиологических и патогенетических факторов, обуславливающих

нарушение иммунного ответа на *M. tuberculosis* и формирование вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), сопровождающей данное заболевание. Наиболее отчетливо с характером течения туберкулезной инфекции связаны изменения секреции интерлейкина (IL) 2, являющегося основным аутокринным ростовым фактором

✉ Есимова Ирина Евгеньевна, e-mail: orevi@mail.ru.

и активатором Т-лимфоцитов. Гипопродукция IL-2 при ТА считается одним из главных критериев ВИН и рассматривается среди основных факторов неэффективности иммунного ответа на *M. tuberculosis* [1–6].

Известно, что взаимодействия между антигенпрезентирующими клетками (АПС) и Т-лимфоцитами являются ключевым моментом в развитии иммунного ответа на *M. tuberculosis* и направлены на активацию наивных Т-клеток, приводящую к их трансформации в Т-лимфоциты-хелперы (Th) типа 1 [7]. Следовательно, от активации Т-клеток во многом зависит результат иммунного ответа против *M. tuberculosis* – состоит ли он вообще и по какому типу – с преобладанием клеточно-опосредованных или гуморальных реакций.

Рецептор-опосредованный путь активации (Receptor-Mediated Pathway of Activation, RMPA) Т-клеток, в котором условно выделяют внеклеточный и внутриклеточный этапы, представляет собой индукцию наивных Т-лимфоцитов через Т-клеточный рецептор (CD3-TCR) при их непосредственном контактом взаимодействии с АПС. Основной особенностью RMPA является передача антигенной специфики Т-клеткам, в соответствии с которой происходит наработка антигенспецифичных клонов лимфоцитов, ориентированных на элиминацию конкретного патогена. Конечным результатом RMPA применительно к иммунному ответу против *M. tuberculosis* принято считать секрецию IL-2 и экспрессию его рецептора на Т-лимфоците, что, в свою очередь, означает «переход» Т-лимфоцита из Th0 (наивного) в Th1. Важным моментом внеклеточного этапа RMPA является наличие CD28-костимуляторного сигнала, отмена которого, в том числе посредством экспрессии ингибиторной CTLA4-молекулы, приводит к анергии Т-лимфоцитов и их апоптозу [7, 8]. Большую роль в механизмах сигнальной трансдукции, обеспечивающих реализацию внутриклеточного этапа RMPA Т-лимфоцитов, играет одновременная активация транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B, AP-1 и NFAT2 [7, 9, 10]. Вместе с тем вопрос о существовании различных молекулярных механизмов, приводящих к нарушению RMPA и анергии Т-клеток при ТА, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – выявление особенностей и механизмов нарушений рецептор-опосредованной активации Т-лимфоцитов крови при различных клинко-патогенетических вариантах ТА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В программу исследования вошли 116 пациентов (93 мужчины и 23 женщины) в возрасте 20–55 лет с распространенными деструктивными формами впервые выявленного инфильтративного и диссеминированного лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТА. Группу сравнения составили 50 здоровых добровольцев с сопоставимыми возрастными характеристиками. Материал исследования: лимфоциты, выделенные из периферической крови (гепарин – 25 Ед/мл), взятой утром натощак из локтевой вены. Исследование проводили однократно до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. Методы исследования: 1) выделение моноклеарных клеток на градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ); 2) разделение моноклеаров на моноциты и лимфоциты методом адгезии к пластику; 3) определение жизнеспособности выделенных лимфоцитов (трипановый тест); 4) культивирование клеток в полной питательной среде в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °C без и с добавлением индукторов и блокатора внутриклеточного транспорта (монензин, 5 мкг/мл). В качестве индукторов использовались моноклональные антитела к молекулам CD3 (1 мкг/мл) и CD28 (4 мкг/мл) (R & D Systems, США). Время инкубации лимфоцитов с индукторами для оценки внутриклеточного IL-2 составляло 10 ч; для оценки экспрессии транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B(p50), AP-1(c-Jun), NFAT2 – 40 мин; для оценки экспрессии поверхностных маркеров CD3, CD28 – 10 ч, CTLA4 – 48 ч. Результаты оценивали методом двух- и трехцветной проточной цитофлуориметрии с использованием изотипических контролей (R & D Systems, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v. 7.0 (StatSoft Inc., США). Статистический анализ предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса (Gauss), а также W теста Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk). Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена (Levene). В случае нормального распределения различия между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Стьюдента (Student's t-test) при равенстве дисперсий и Аспина – Уэлча (Aspin – Welch) при неравенстве дисперсий. Для оценки статистических значимых отличий между независимыми выборками с ненормальным распределением и равными дисперсиями применялся

непараметрический U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney), при различных дисперсиях – критерий Вальда – Вольфовица (Wald – Wolfowitz). Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), квартилей 25%–75% ( $Q_1$ – $Q_3$ ). При уровне значимости  $p < 0,05$  различие двух сравниваемых величин считали достоверным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам проведенного исследования, у больных ТЛ обнаруживался абсолютный дефицит лимфоцитов  $CD3^+$  и  $CD28^+$ . Изменения были однонаправленными, но их выраженность варьировала в зависимости от клинической формы заболевания и чувствительности возбудителя к препаратам этиотропной терапии с наибольшей их значимостью при диссеминированной форме ЛУТЛ. Исключение составили пациенты с инфильтративным ЛУТЛ, у которых абсолютное количество Т-клеток не отличалось от нормы. Кроме того, у больных туберкулезом обнаруживалось снижение относительного и абсолютного числа клеток с иммунофенотипами  $CD3^+CD28^+IL2^+$ ,  $CD3^+CD28^+IL2^-$ ,  $CD3^+NF-kB^+$ ,  $CD3^+NFAT2^+$  и увеличение численности клеток  $CD3^+CTLA4^+$ , наиболее выраженное при диссеминированном ЛУТЛ. Исключение составили пациенты с инфильтративным ЛУТЛ, у которых численность субпопуляции Т-клеток  $CD3^+NFAT2^+$  не отличалась от нормы (таблица). При этом инфильтративный ЛУТЛ характеризовался повышенным содержанием лимфоцитов  $CD3^+AP-1^+$ , а диссеминированный, напротив, снижением их числа. При лекарственно-чувствительном варианте инфильтративного и диссеминированного ТЛ изменений (относительно нормы) численности лимфоцитов  $CD3^+AP-1^+$  не установлено (см. таблицу).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ожидаемым следствием  $CD3/CD28$ -стимуляции Т-клеток *in vitro* считается появление Т-лимфоцитов с иммунофенотипом  $CD3^+CD28^+IL2^+$ , что характеризует адекватную активацию Тh-клеток, появление  $IL-2$ -секретирующих лимфоцитов и секрецию ими  $IL-2$ . В то же время у больных ТЛ выявлялось уменьшение численности данной субпопуляции Т-клеток по сравнению с показателями в группе контроля. Это позволяет заключить, что при ТЛ имеет место гипосекреция  $IL-2$ , связанная с нарушением RMPA Т-клеток, протекающего (условно) в два этапа. Первый этап – внеклеточный (мембранный) – обеспечивает получение и проведение сигнала внутрь клетки, вто-

рой – внутриклеточный – усиление и «доставку» сигнала активации в ядро Т-лимфоцита. Известно, что реализация внеклеточного этапа RMPA в первую очередь зависит от количества Т-клеток; наличия и функциональной активности  $CD28$ -молекул костимуляции; наличия и (или) отсутствия молекул негативной регуляции [7, 8, 11, 12]. Реализация внутриклеточного этапа опосредована интегрированной работой множества компонентов, участвующих в каскадных реакциях, приводящих к индукции транскрипционных факторов  $NF-kB$ ,  $NFAT2$  и  $AP-1$ , определяющих в конечном итоге активацию промотора гена  $IL2$ , секрецию  $IL-2$  и экспрессию его рецептора [9, 10].

Дефицит общего числа клеток  $CD3^+$ ,  $CD28^+$  и  $CD3^+CD28^+$  у больных ТЛ позволяет предположить нарушение внеклеточного этапа RMPA. При этом установленное уменьшение общего числа  $CD3$ -позитивных лимфоцитов может происходить за счет их разрушения под влиянием продуктов жизнедеятельности возбудителя и токсинов в очаге воспаления, что вызывает ускоренную миграцию Т-лимфоцитов из кровотока и снижение их численности в периферической крови. Кроме того, показано прямое влияние микобактериальных токсинов на лимфоидную ткань, приводящее к угнетению лимфопоеза, что также вносит определенный вклад в снижение численности Т-клеток [2, 7, 13]. Дефицит  $CD3$ -клеток может быть связан и с длительным (включая латентный период инфекции) воздействием микобактериальных токсинов на хромосомный аппарат Т-лимфоцитов, что может вызывать его дезорганизацию, истощение системы ДНК-репарации и инициацию программы апоптоза. В частности в лимфоцитах крови у больных ТЛ показано угнетение индекса стимуляции ДНК-репарации, обусловленное инфекционно-токсическим повреждением клеток, которое может быть одной из причин потенцирования  $Fas$ -индуцированного апоптоза и уменьшения  $CD3$ -популяции клеток [14, 15].

Дефицит или экспрессия функционально полноценных рецепторных молекул на мембране Т-лимфоцитов может быть еще одной причиной снижения численности  $CD3$ - и  $CD28$ -позитивных клеток при ТЛ. Известно, что противoinфекционный потенциал иммунной системы во многом зависит от обеспечения организма питательными веществами. Особое значение в данном аспекте уделяется белковой недостаточности, в том числе при ТЛ [16, 17]. Учитывая, что все рецепторные молекулы являются белками или имеют в своем составе белковый компонент, можно предположить, что патология белкового обмена

Т а б л и ц а

| Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов после CD3/CD28-индукции <i>in vitro</i> у больных туберкулезом легких, г/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ) |                      |                                                      |                                                                                         |                                                                                    |                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Параметр                                                                                                                                              | Здоровые добровольцы | Инфильтративный                                      |                                                                                         | Диссеминированный                                                                  |                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                       |                      | ЛЧТА                                                 | ЛУТА                                                                                    | ЛЧТА                                                                               | ЛУТА                                                                                                               |
| CD3 <sup>+</sup> CTLA4 <sup>+</sup>                                                                                                                   | 5,46 (3,78–7,17)     | 15,60 (13,21–19,94)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 20,86 (17,89–25,30)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,010,395 | 16,19 (12,39–19,65)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                               | 20,45 (16,41–25,37)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001                                |
|                                                                                                                                                       | 0,101 (0,054–0,138)  | 0,236 (0,131–0,365)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | (0,222–0,526)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,05             | 0,269 (0,199–0,395)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01                                | 0,399 (0,274–0,499)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01                                 |
| CD3 <sup>+</sup> NF-κB <sup>+</sup>                                                                                                                   | 26,58 (23,11–31,48)  | 11,42 (10,85–12,39)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 11,33 (10,21–14,30)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                                    | 10,79 (9,55–14,54)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                                | 4,25 (4,08–6,83)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001    |
|                                                                                                                                                       | 0,453 (0,36–0,630)   | 0,180 (0,143–0,264)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 0,195 (0,128–0,254)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                                    | 0,150 (0,139–0,240)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                               | 0,088 (0,067–0,108)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001 |
| CD3 <sup>+</sup> AP-1 <sup>+</sup>                                                                                                                    | 39,45 (33,96–47,65)  | 37,10 (32,23–42,80)                                  | 47,05 (44,25–57,23)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001     | 35,05 (31,30–38,51)                                                                | 19,28 (16,90–24,03)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001 |
|                                                                                                                                                       | 0,696 (0,579–0,842)  | 0,530 (0,363–0,695)                                  | 0,854 (0,580–1,055)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,05      | 0,546 (0,399–0,795)                                                                | 0,351 (0,28–40,445)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01  |
| CD3 <sup>+</sup> NFAT2 <sup>+</sup>                                                                                                                   | 38,42 (33,83–40,38)  | 28,72 (27,05–34,44)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 33,85 (32,35–42,02)<br><i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01                                     | 26,44 (25,10–29,55)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,05 | 20,68 (18,44–23,46)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001 |
|                                                                                                                                                       | 0,629 (0,510–0,874)  | 0,478 (0,310–0,617)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,05  | 0,615 (0,37–0,801)                                                                      | 0,387 (0,320–0,619)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01                                | 0,350 (0,301–0,471)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,01                                 |
| CD3 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> IL-2 <sup>+</sup>                                                                                                  | 18,90 (15,21–23,39)  | 15,11 (11,95–18,11)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 6,55 (4,12–8,98)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001        | 10,64 (9,745–12,55)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,05 | 6,89 (5,84–7,98)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001                                   |
|                                                                                                                                                       | 0,215 (0,154–0,312)  | 0,092 (0,065–0,154)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 0,049 (0,032–0,096)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01      | 0,085 (0,058–0,241) <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01                                   | 0,038 (0,030–0,050)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01                                 |
| CD3 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> IL-2 <sup>-</sup>                                                                                                  | 25,49 (19,72–29,14)  | 19,99 (15,97–20,94)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 9,45 (8,21–18,20)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,01        | 18,35 (13,61–21,34) <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01                                   | 13,06 (7,89–18,94)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                                                                |
|                                                                                                                                                       | 0,291 (0,245–0,413)  | 0,111 (0,073–0,211)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001 | 0,089 (0,053–0,262)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001                                    | 0,130 (0,090–0,345) <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,05                                   | 0,060 (0,041–0,100)<br><i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,05                                 |

Примечание.  $p$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых добровольцев;  $p_2$  – у больных инфильтративным туберкулезом легких;  $p_3$  – у больных с ЛЧТА. В числителе – %, в знаменателе – абсолютное значение.

в иммунокомпетентных клетках при ТА может вызывать нарушение синтеза и экспрессии клеточных рецепторов или их функциональные дефекты. В то же время предполагается, что экспрессия дефектных цепей CD3-молекулы находится под контролем CD3-эпсилон цепи, которая отвечает не только за передачу активационного стимула от TCR, но и за интернализацию и элиминацию неполностью «укомплектованных» молекул CD3, а также самих дефектных или единичных цепей CD3-эпсилон с поверхности Т-клеток [18]. Кроме того, проведенные ранее исследования показали, что у больных ТА имеются структурные нарушения плазматической мембраны лимфоцитов крови, проявляющиеся снижением микровязкости анулярной липидной фазы (или повышением текучести мембраны) и нарушением белок-липидных взаимодействий [14]. Снижение микровязкости мембраны может приводить к повышению подвижности фосфолипидов и нарушению процессов «заякоривания» рецепторных молекул в мембране клеток, что, в свою очередь, может сопровождаться их «потерей» (сбросом) с поверхности мембраны, и, как следствие, снижением численности CD3- и CD28-позитивных клеток.

Однако выявленное в данном исследовании уменьшение количества CD28-позитивных клеток у больных ТА позволяет предположить, что одной из причин Т-клеточного дефицита может быть активация программируемой гибели клеток CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, опосредованной отсутствием адекватного CD28-костимуляторного сигнала при индукции Т-лимфоцитов через CD3-TCR [7, 8, 12, 19]. При этом нарушение CD28-костимуляции может обуславливаться экспрессией негативной молекулы CTLA4 на поверхности Т-клеток [19]. В пользу данного предположения свидетельствует увеличение численности клеток CD3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> во всех группах больных ТА, наиболее выраженное при диссеминированном АУТА.

Известно, что белковая молекула CTLA4 (CD152) относится к классу молекул негативной регуляции функциональной активности Т-клеток [8, 20]. В неактивированных Т-лимфоцитах периферической крови экспрессируется только растворимая внутриклеточная форма CTLA4. Экспрессия трансмембранной формы CTLA4 является индуцибельной и свойственна, в первую очередь, для активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, которым обладают как Th1-лимфоциты, так и регуляторные Т-лимфоциты (Treg). При этом Treg-лимфоциты характеризуются более высокой, в отличие от Th1-клеток, экспрессией CTLA4-белка, играющего существен-

ную роль в реализации их супрессорной функции [21–23]. В то же время показано, что выраженную супрессорную активность могут проявлять Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup>, не экспрессирующие рецепторную молекулу CD28 (CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>). Супрессорные Т-клетки с фенотипом CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> относятся к группе адаптивных регуляторных клеток, характеризующихся низким уровнем экспрессии CD25-молекулы. Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> экспрессируют на своей поверхности CTLA4, подавляют процессы пролиферации Th1-клеток, функциональную активность APC и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [21, 24]. При этом показано, что у Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> экспрессия трансмембранной формы CTLA4 в 2–2,5 раза выше, чем у Т-клеток CD4<sup>+</sup> [21, 24]. Кроме того, хроническая антигенная стимуляция, наблюдаемая при ТА, может спровоцировать устойчивую экспрессию CTLA4 на поверхности регуляторных Т-клеток CD8<sup>+</sup> [21, 25].

На данный момент выделяют несколько моделей CTLA4-опосредованной супрессии, приводящих к «отмене» костимуляторного сигнала, подавлению сигнального каскада на раннем этапе CD3-TCR-индуцируемых молекулярных реакций, анергии Т-клеток или активации процессов их запрограммированной гибели.

Так, основным механизмом супрессии «обычных» (нерегуляторных) Т-лимфоцитов с невысокой экспрессией CTLA4 является передача ингибирующего сигнала вместо активационного стимула. В данном случае передача отрицательных CTLA4-сигналов происходит в условиях низкого уровня поверхностной экспрессии CTLA4. Взаимодействие Т-лимфоцита CTLA4с молекулами CD80/CD86 на APC индуцирует в Т-лимфоците ассоциированные с CTLA4 протеиновые тирозинфосфатазы и серин/треонинфосфатазу PP2A. Тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2 дефосфорилируют фосфатидилинозит-3-киназу, ассоциированную с молекулой CD28, прерывая тем самым костимуляторный сигнал. Фосфатаза PP2A напрямую инактивирует Akt-сигналинг пролиферации, активации и жизнеспособности клетки, дефосфорилируя киназу Akt. Механизм супрессии активационного сигнала посредством PP2A, SHP-1 и SHP-2 является наиболее частым и направлен на инактивацию уже индуцированных Т-лимфоцитов [26, 27].

Основной функцией молекулы CTLA4, экспрессируемой на поверхности Treg-лимфоцитов, считается конкурентное блокирование как можно большего числа молекул CD80/CD86 на поверхности APC и закрытие доступа к ним для CD28-молекул на «обычных» Т-лимфоцитах. Этот

механизм зависит только от внеклеточного домена молекулы CTLA4 и его поверхностной экспрессии [27, 28]. В то же время продемонстрирована способность димерного CTLA4-белка, экспрессируемого на поверхности Тreg-лимфоцитов, физически удалять свои лиганды с мембраны APC путем трансэндоцитоза, блокируя тем самым CD28-сигналинг в «обычных» Т-клетках [27].

Более действенным фактором CTLA4-опосредованной супрессии Т-лимфоцитов считается экспрессия CTLA4-белка непосредственно в зоне иммунологического синапса в ответ на активацию CD3-TCR. При этом чем сильнее сигнал от CD3-TCR, тем выше CTLA4-экспрессия в иммунологическом синапсе. Накопление лиганд-независимых изоформ CTLA4 в зоне иммунологического синапса приводит к активации CTLA4-ассоциированных тирозинфосфатазы LYP и адаптерного белка GRB2. Их активация вызывает прямое ингибирование активационных сигналов в зоне ИТАМ-последовательностей цитоплазматических участков CD3-TCR и нижестоящих по сигнальному каскаду молекул (ZAP70, SYK, Fyn), что по существу разрушает каскад биохимических реакций, приводящих к активации Т-лимфоцита, на самом начальном ее этапе. При этом Т-клетки становятся невосприимчивыми к внешним сигналам [26–28]. Более того, показано, что в условиях «непродуктивной» активации Т-клетки (без участия CD28-молекулы) цитоплазматический участок молекулы CTLA4, в норме ассоциированный с адаптерным белком AP50, обеспечивающим эндоцитоз и деградацию CTLA4, отделяется от адаптера. Это позволяет молекуле CTLA4 оставаться на клеточной мембране, сохраняя способность к лиганд-зависимой и лиганд-независимой негативной регуляции клеточных функций [27].

Таким образом, у больных ТЛ отмечается существенное снижение числа клеток, несущих на своей поверхности ключевые рецепторные молекулы CD3<sup>+</sup> и CD28<sup>+</sup>, при повышении в условиях CD3/CD28-индукции *in vitro* содержания лимфоцитов, экспрессирующих ингибиторную молекулу CTLA4. Учитывая, что передача активационного сигнала, опосредованная CD3-TCR и костимуляцией через CD28, является одним из важных условий формирования противотуберкулезного иммунитета, выявленные изменения в лимфоцитах при ТЛ могут свидетельствовать о нарушениях внешнего этапа RMPA, приводящих к снижению способности Т-лимфоцитов эффективно отвечать на антигенный стимул.

Наряду с этим, нарушения внеклеточного этапа RMPA Т-клеток не могут не отражаться и на ак-

тивации ключевых транскрипционных факторов, обеспечивающих синтез и секрецию IL-2. Данное предположение подтверждает выраженный дисбаланс в количестве Т-клеток, содержащих транскрипционные факторы NF-κB(p-50), AP-1(c-Jun) и NFAT2 (см. таблицу). При этом лекарственно-чувствительный вариант ТЛ характеризовался однонаправленными их изменениями вне зависимости от клинической формы заболевания, что проявлялось снижением численности лимфоцитов CD3<sup>+</sup>NF-κB<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>NFAT2<sup>+</sup> на фоне нормального содержания клеток CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup>. При инфильтративной форме лекарственно-устойчивого ТЛ отмечалось снижение численности лимфоцитов CD3<sup>+</sup>NF-κB<sup>+</sup> и увеличение количества CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup>. Диссеминированный ЛУТЛ характеризовался более выраженным снижением числа клеток CD3<sup>+</sup>NF-κB<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>NFAT2<sup>+</sup>, а также низким содержанием лимфоцитов CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup> (см. таблицу).

Известно, что транскрипционные факторы NF-κB и AP-1 являются костимуляторно- и редокс-зависимыми. Дефицит CD28-молекулы приводит к нарушению костимуляторного сигнала и, как следствие, нарушению активации указанных факторов транскрипции [29]. В то же время инициализация процессов свободнорадикального окисления и липопероксидации служит своего рода индуктором транскрипционных факторов, а ферменты антиоксидантной защиты, такие как каталаза и супероксиддисмутаза (СОД), являются мощными ингибиторами их транскрипционной активности [30]. В отличие от NF-κB и AP-1, активация фактора транскрипции NFAT2 не зависит от наличия костимуляторных сигналов и соотношения про- и антиоксидантов.

Установленные изменения численности Т-клеток, содержащих транскрипционные факторы, при лекарственно-чувствительном варианте ТЛ позволяют предположить истощение функционального «резерва» лимфоцитов в первую очередь рецептор-ассоциированных киназ и адаптерных белков, возникающего на фоне активации иммунной системы в ответ на возбудитель. Очевидно, это влечет за собой нарушение механизмов трансдукции активационных сигналов, в том числе и сигналов костимуляции. Недостаточность костимуляторного сигнала приводит к активации процессов программируемой гибели клетки, в том числе Fas-опосредованным путем (запуск которого характеризуется индукцией экспрессии белка c-Jun (но не c-Fos)), и вследствие формирования гомодимерного фактора транскрипции AP-1, обладающего мощным проапоптотическим действием на клетки

[8, 13, 25, 29]. В пользу данного предположения свидетельствует менее выраженное снижение числа лимфоцитов  $CD3^+NF-\kappa B^+$  и  $CD3^+NFAT2^+$  (относительно такового при ЛУТЛ) на фоне соответствующего норме количества  $AP-1$ -позитивных клеток при инфильтративном и диссеминированном ЛЧТЛ. При этом соответствующее норме количество клеток  $CD3^+AP-1^+$  у пациентов с ЛЧТЛ можно объяснить сдерживающим влиянием на активацию фактора  $AP-1$  (с-Jun) фермента СОД, активность которого при обеих формах ЛЧТЛ повышается [14], что, вероятно, опосредует баланс активирующих и ингибирующих транскрипционный фактор механизмов.

При инфильтративном ЛУТЛ, очевидно, важную роль приобретает Treg-опосредованный цитокиновый механизм Т-клеточной иммуносупрессии. Увеличение численности лимфоцитов  $CD3^+CTLA4^+$ , по всей видимости, связано с увеличением содержания и цитокинсекреторной (в частности TGF $\beta$ -секреторной) активности регуляторных Т-клеток, что объясняет разнонаправленные изменения численности клеток  $CD3^+NF-\kappa B^+$  (снижение) и  $CD3^+AP-1^+$  (увеличение) при соответствующем норме количестве лимфоцитов  $CD3^+NFAT2^+$  при данной клинико-диагностической форме ТЛ. Известно, что активация классического TGF $\beta$ -зависимого сигнального SMAD-пути приводит к ингибированию NF- $\kappa B$ - и  $AP-1$ -активационных каскадов от клетки  $CD3$ -TCR посредством блокады ко-стимуляторных сигналов, однако не затрагивает фактор транскрипции NFAT2, не зависящий от наличия  $CD28$ -костимуляции. Видимо, этим объясняется соответствующее норме содержание клеток  $CD3^+NFAT2^+$  при инфильтративной форме ЛУТЛ. С другой стороны, неклассический TGF $\beta$ -зависимый сигнальный каскад приводит к наработке белков с-Jun фактора  $AP-1$  и формированию гомодимерного (с-Jun/с-Jun) транскрипционного фактора [21, 22, 29]. В отличие от гетеродимерного фактора с-Jun/с-Fos, образуемого в классическом  $CD3$ -TCR-опосредованном пути, активированный TGF $\beta$ -зависимым путем гомодимерный фактор  $AP-1$  обладает антипролиферативной и проапоптотической активностью.

У пациентов с диссеминированным ЛУТЛ, по-видимому, имеет место нарушение активации факторов  $AP-1$  и NF- $\kappa B$  вследствие дефицита или «функциональной блокады» костимуляторного сигнала от  $CD28$ -молекул, что может быть опосредовано супрессорным влиянием CTLA4-белка, экспрессируемого, очевидно, на всех типах Т-клеток. В пользу этого свидетельствует

более выраженное увеличение числа лимфоцитов  $CD3^+CTLA4^+$  и снижение количества клеток  $CD3^+NF-\kappa B^+$ ,  $CD3^+NFAT2^+$  и  $CD3^+AP-1^+$  при диссеминированном ЛУТЛ. Нарушение реакций белкового синтеза в клетках, возможно, является дополнительным фактором угнетения транскрипционной активности и дефицита лимфоцитов  $CD3^+NF-\kappa B^+$ ,  $CD3^+NFAT2^+$  и  $CD3^+AP-1^+$  при данной форме ЛУТЛ.

Таким образом, при ТЛ в условиях экспериментального моделирования рецептор-опосредованной индукции клеток *in vitro* отмечается многоуровневое нарушение активации Т-лимфоцитов, обусловленное влиянием супрессорных механизмов, дефицитом  $CD28$ -костимуляции (в том числе посредством CTLA-4) и нарушением процессов сигнальной трансдукции в лимфоцитах крови, приводящее к дефициту секреции IL-2 и развитию Т-лимфоцитопении.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ для ведущих научных школ НШ-7906.2016.7.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом № 26 от 15.11.2010 г., одобренным локальным этическим комитетом при Сибирском государственном медицинском университете.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противомикробный. М.: Практическая медицина, 2008: 256.
2. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010; (35): 37–44.
3. Киселева Е.П. Новые представления о противомикробном иммунитете // *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (1): 9–14.

4. Корецкая Н.М., Чушкина А.А. Инфильтративный туберкулез легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2012; (4): 46–49.
5. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Томск: Печатная мануфактура, 2013: 84.
6. Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства // *Вестник ВГМУ*. 2014; 13 (3): 103–120.
7. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; (4): С. 4–13.
8. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction // *Immunol. Rev.* 2009; 229 (1): 12–26. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x.
9. Домнинский Д.А. Механизмы реализации сигнальной трансдукции // *Онкогематология*. 2011; (1): 76–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1818-8346-2011-6-1-76-84>.
10. Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Экспрессия генов транскрипционных факторов, контролирующих дифференцировку адаптивных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, в покоящихся и активированных лимфоцитах у здоровых людей // *Иммунология*. 2011; (4): 184–188.
11. Podojil J.R., Miller S.D. Molecular mechanisms of T-cell receptor and costimulatory molecule ligation/blockade in autoimmune disease therapy // *Immunological Reviews*. 2009; 229 (1): 337–355. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00773.x.
12. Thaventhiran T., Sethu S., Yeang H.X.A., Al-Huseini L., Hamdam J., Sathish J.G. T-cell co-inhibitory receptors: functions and signalling mechanisms // *J. Clin. Cell Immunol.* 2012; URL: <https://www.omicsonline.org/t-cell-co-inhibitory-receptors-functions-and-signalling-mechanisms-2155-9899.S12-004.pdf>. DOI: 10.4172/2155-9899.S12-004.
13. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; (11): 48–55.
14. Шилько Т.А. Патогенетические факторы модуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при туберкулезе легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009: 48.
15. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752.
16. Перельман М.И. Фтизиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 512.
17. Новицкий В.В., Воронкова О.В., Уразова О.И., Наследникова И.О., Стрелис А.К., Хасанова Р.Р., Серебрякова В.А., Чурина Е.Г., Колоколова О.В., Будкина Т.Е., Пирогова Н.П., Никулина Е.А., Сухаленцева Н.А., Колосова А.Е. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и иммунотерапии туберкулезной инфекции // *Успехи физиологических наук*. 2009; 40 (2): 40–46.
18. Borroto A., Lama J., Niedergang F., Dautry-Varsat A., Alarcon B., Alcover A. The CD3 epsilon subunit of the TCR contains endocytosis signals // *J. Immunol.* 1999; 163 (1): 25–31.
19. Walker L.S.K. Treg and CTLA-4: Two intertwining pathways to immune tolerance // *J. Autoimmun.* 2013; 45 (100): 49–57. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.06.006.
20. Schneider H., Downey J., Smith A., Zinselmeyer B.H., Rush C., Brewer J.M., Wei B., Hogg N., Garside P., Rudd C.E. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4 // *Science*. 2006; 313 (5795): 1972–1975. DOI: 10.1126/science.1131078.
21. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (4): 347–354.
22. Sakaguchi S., Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? // *Int. Immunol.* 2009; 21 (10): 1105–1111. DOI: 10.1093/intimm/dxp095.
23. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Колосова А.Е., Сионина Е.В., Филинчук О.В., Воронкова О.В., Наследникова И.О. Иммуносупрессорные эффекты Т-регуляторных клеток при инфильтративном туберкулезе легких // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (4): 26–29.
24. Железникова Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию // *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (1): 6–13.
25. Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства // *Вестник ВГМУ*. 2014; 13 (3): 103–120.
26. Teft W.A., Kirchhof M.G., Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function // *Annu. Rev. Immunol.* 2006; (24): 65–97. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090535.
27. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.А., Горобченко Е.Н., Мирошниченко Е.А. Преодоление иммунологической толерантности – новое направление в лечении солидных опухолей // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2014; 73 (4): 5–10.
28. Walker L.S., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T-cell responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 25 (11): 852–863. DOI: 10.1038/nri3108.
29. Jutz S., Leitner J., Schmetterer K., Doel-Perez I., Majdic O., Grabmeier-Pfistershammer K., Paster W., Huppa J.B., Steinberger P. Assessment of costimulation and coinhibition in a triple parameter T-cell reporter line: Simultaneous measurement of NF- $\kappa$ B, NFAT and AP-1 // *Journal of Immunological Methods*. 2016; 430: 10–20. DOI: 10.1016/j.jim.2016.01.007.
30. Белоусов В.В., Ениколопов Г.Н., Мишина Н.М. Компартиментализация передачи сигналов, опосредованных активными формами кислорода // *Биоорганическая химия*. 2013; 39 (4): 383–399.

Поступила в редакцию 25.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Есимова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ, г. Томск.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Есимова Ирина Евгеньевна, e-mail: orevi@mail.ru.

УДК 616.24-002.5-092.19:577.27

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-114-124

For citation: Esimova I.E., Urazova O.I., Novitsky V.V. The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 114–124

## The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis

Esimova I.E., Urazova O.I., Novitsky V.V.

*Siberian State Medical University*

*2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To analyze the peculiarities and mechanisms of receptor-mediated T-lymphocytes disorders in different clinical forms of pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** The study involved 116 patients with first diagnosed infiltrative and disseminated drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis. The key stages in receptor-mediated activation of T-lymphocytes, isolated from blood, after their CD3/CD28-induction in vitro with addition of intracellular transport blocker were analyzed. Their immunotyping was carried out with the method of two- and three-color flow cytofluorometry. The obtained results were statistically analyzed.

**Results.** The breach of extracellular and intracellular stages of T-lymphocytes activation, shown by reduction in total number of CD3<sup>+</sup> and CD28<sup>+</sup> cells, and CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>IL2<sup>−</sup>, CD3<sup>+</sup>NF-κB<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>NFAT2<sup>+</sup> lymphocytes, and increase in number of CD3<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> cells, was identified with most of their manifestations in disseminated drug-resistant pulmonary tuberculosis.

It was shown that the content of CD3<sup>+</sup>AP-1<sup>+</sup> lymphocytes is variable in drug-resistant pulmonary tuberculosis: it increases in the infiltrative form and decreases in the disseminated form.

**Conclusion.** The results showed different mechanisms leading to a deficiency of IL-2-positive lymphocytes and T-lymphocytopenia: from “functional reserve” exhaustion of T-cells in drug-sensitive pulmonary tuberculosis to immunosuppression under the influence of suppressive cytokines (in case of the infiltrative form) and inhibitory protein CTLA4 (in case of the disseminated form) in drug-resistant pulmonary tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, immunity, T-lymphocytes, T-cell receptor, immunosuppression.

### REFERENCES

1. Akhmatova N.K., Kiselevskiy M.V. Vrozhdenyy immunitet: protivopukhlevyy i protivoinfektsionnyy [Congenital immunity: antineoplastic and anti-infectious]. M.: Prakticheskaya meditsina Publ., 2008: 256 (in Russian).
2. Gorlova E.E. Patologiya immuniteta pri tuberkuleze [Immunity pathology at tuberculosis] // *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya – Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2010; (35): 37–44 (in Russian).

3. Kiseleva E.P. Novyye predstavleniya o protivoinfektsionnom immunitete [New aspects of anti-infectious immunity] // *Infektsiya i immunitet – Infection and Immunity*. 2011; 1 (1): 9–14 (in Russian).
4. Koretskaya N.M., Chushkina A.A. Infiltrativnyy tuberkulez legkikh [Infiltrative pulmonary tuberculosis] // *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012; (4): 46–49 (in Russian).
5. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E. Vtorichnaya immunologicheskaya nedostatochnost u bolnykh tuberkulezom legkikh. Immunodiagnostika i immunoterapiya [Secondary immune deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. Immunodiagnostics and immunotherapy]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura Publ., 2013: 84 (in Russian).
6. Dotsenko E.A., Rozhdestvenskiy D.A., Yupatov G.I. Immunodefitsity i nekotoryye immunomoduliruyushchiye sredstva [Immunodeficiencies and some immunomodulatory agents] // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2014; 13 (3): 103–120 (in Russian).
7. Ivashkin V.T. Osnovnyye ponyatiya i polozheniya fundamentalnoy immunologii [Basic concepts and statements of fundamental immunology] // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008; (4): 4–13 (in Russian).
8. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction // *Immunol. Rev.* 2009; 229 (1): 12–26. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x.
9. Domninskiy D.A. Molekulyarnye mekhanizmy lejkogenez. Mekhanizmy realizatsii signalnoy transduksii [Molecular mechanisms of leukaemogenesis. Mechanisms of signal transduction] // *Onkogematologiya – Oncohematology*. 2011; (1): 76–84 (in Russian) DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1818-8346-2011-6-1-76-84>.
10. Donetskova A.D., Nikonova M.F., Yarilin A.A. Ekspressiya genov transkriptsionnykh faktorov. kontroliruyushchikh differentsirovku adaptivnykh subpopulyatsiy CD4+ T-limfotsitov. v pokoyashchikhsya i aktivirovannykh limfotsitakh u zdorovykh lyudey [The expression of transcription factors genes controlling differentiation of CD4+ T-lymphocytes adaptive subpopulations in resting and activated lymphocytes in healthy people] // *Immunologiya – Immunology*. 2011; (4): 184–188 (in Russian).
11. Podojil J.R., Miller S.D. Molecular mechanisms of T-cell receptor and costimulatory molecule ligation/blockade in autoimmune disease therapy // *Immunological Reviews*. 2009; 229 (1): 337–355. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00773.x.
12. Thaventhiran T., Sethu S., Yeang H.X.A., Al-Huseini L., Hamdam J., Sathish J.G. T-cell co-inhibitory receptors: functions and signalling mechanisms // *J. Clin. Cell Immunol.* 2012; URL: <https://www.omicsonline.org/t-cell-co-inhibitory-receptors-functions-and-signalling-mechanisms-2155-9899.S12-004.pdf>. DOI: 10.4172/2155-9899.S12-004.
13. Tyulkova T.E., Chugayev Yu.P., Kashuba E.A. Osobennosti funktsionirovaniya immunnnoy sistemy pri tuberkuleznoy infektsii [The features of immune system functioning at tuberculosis infection] // *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008; (11): 48–55 (in Russian).
14. Shilko T.A. Patogeneticheskiye faktory modulyatsii apoptoza mononuklearnnykh leykotsitov krovi pri tuberkuleze legkikh [Pathogenic factors for the modulation of mononuclear blood leukocytes apoptosis at pulmonary tuberculosis]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk. 2009: 48 (in Russian).
15. Yarilin A.A. Immunologiya: uchebnik [Immunology: textbook]. M.: GEOTAR-Media Publ., 2010: 752 (in Russian).
16. Perelman M.I. Ftiziatriya: natsionalnoye rukovodstvo [Phthisiology: national manual]. M.: GEOTAR-Media Publ., 2007: 512 (in Russian).
17. Novitskiy V.V., Voronkova O.V., Urazova O.I., Naslednikova I.O., Strelis A.K., Khasanova R.R., Serebryakova V.A., Churina E.G., Kolokolova O.V., Budkina T.E., Pirogova N.P., Nikulina E.L., Sukharentseva N.A., Kolosova A.E. Molekulyarno-geneticheskiye aspekty prognozirovaniya i immunoterapii tuberkuleznoy infektsii [The Molecular-Genetic Aspects of Tubercular Infection Forecasting and Immunotherapy] // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Successes of Physiological Sciences*. 2009; 40 (2): 40–46 (in Russian).
18. Borroto A., Lama J., Niedergang F., Dautry-Varsat A., Alarcon B., Alcover A. The CD3 epsilon subunit of the TCR contains endocytosis signals // *J. Immunol.* 1999; 163 (1): 25–31.
19. Walker L.S.K. Treg and CTLA-4: Two intertwining pathways to immune tolerance // *J. Autoimmun.* 2013; 45 (100): 49–57. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.06.006.
20. Schneider H., Downey J., Smith A., Zinselmeyer B.H., Rush C., Brewer J.M., Wei B., Hogg N., Garside P., Rudd C.E. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4 // *Science*. 2006; 313 (5795): 1972–1975. DOI: 10.1126/science.1131078.
21. Freydlin I.S. Regulyatornyye T-kletki: proiskhozhdeniye i funktsii [Regulatory T-cells: origin and function] // *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*. 2005; 7 (4): 347–354 (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2005-4-347-354>.
22. Sakaguchi S., Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T. Regulatory T-cells: how do they suppress immune responses? // *Int. Immunol.* 2009; 21 (10): 1105–1111. DOI: 10.1093/intimm/dxp095.
23. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Kolosova A.E., Sionina E.V., Filinyuk O.V., Voronkova O.V., Naslednikova I.O. Immunosupressornyye efekty T-regulyatornykh kletok pri infiltrativnom tuberkuleze legkikh [The immune stressor effects of T-regulatory cells under infiltrative tuberculosis of lungs] // *Klinicheskaya labo-*

- ratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; (4): 26–29 (in Russian).
24. Zheleznikova G.F. Regulatornyye T-limfotsity v immunom otvete na infektsiyu [Regulatory T cells in immune response to infection] // *Zhurnal infektologii – Journal of Infectology*. 2011; 3 (1): 6–13 (in Russian).
  25. Bour-Jordan H., Esensten J.H., Martinez-Llordella M., Penaranda C., Stumpf M., Bluestone J.A. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family // *Immunol. Rev.* 2011; 241 (1): 180–205. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01011.x.
  26. Teft W.A., Kirchhof M.G., Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function // *Annu. Rev. Immunol.* 2006; (24): 65–97. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090535.
  27. Diachenko A.G., Diachenko P.A., Gorobchenko E.N., Miroshnichenko E.A. Preodoleniye immunologicheskoy tolerantnosti – novoye napravleniye v lechenii solidnykh opukholey [Overcoming immunological tolerance – a new direction in the treatment of solid tumors] // *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*. 2014; 73 (4): 5–10 (in Russian).
  28. Walker L.S., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T-cell responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 25 (11): 852–863. DOI: 10.1038/nri3108.
  29. Jutz S., Leitner J., Schmetterer K., Doel-Perez I., Majdic O., Grabmeier-Pfistershammer K., Paster W., Huppa J.B., Steinberger P. Assessment of costimulation and coinhibition in a triple parameter T-cell reporter line: Simultaneous measurement of NF-κB, NFAT and AP-1 // *Journal of Immunological Methods*. 2016; 430: 10–20. DOI: 10.1016/j.jim.2016.01.007.
  30. Belousov V.V., Enikolopov G.N., Mishina N.M. Kompartmentalizatsiya peredachi signalov. oposredovannykh aktivnymi formami kisloroda [Compartmentalization of ros-mediated signal transduction] // *Bioorganicheskaya khimiya – Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2013; 39 (4): 383–399 (in Russian). DOI: 10.7868/S0132342313040052.

Received March 23.2017

Accepted May 10.2017

**Esimova Irina E.**, PhD, Doctoral Student of the Department Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Urazova Olga I.**, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Novitsky Vyacheslav V.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Head of the Department Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Esimova Irina E.**, e-mail: orevi@mail.ru.

УДК 616.23/.24-002.2-097:577.27

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-125–135

Для цитирования: Кириллова Н.А., Невская К.В., Петров В.А., Дорофеева Ю.Б., Федосенко С.В., Куликов Е.С. Роль компонентов микробиоты в модификации иммунного ответа при отдельных вариантах течения хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 125–135

## Роль компонентов микробиоты в модификации иммунного ответа при отдельных вариантах течения хронической обструктивной болезни легких

Кириллова Н.А., Невская К.В., Петров В.А., Дорофеева Ю.Б., Федосенко С.В., Куликов Е.С.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Неблагоприятным вариантом течения болезни, с точки зрения прогноза, является ХОБЛ с частыми обострениями. В настоящее время недостаточно изучен вклад компонентов микробиоты на изменение иммунного ответа при данной болезни.

**Цель работы.** Установить роль компонентов бактерий – бактериальных олигонуклеотидов в модификации иммунного ответа при ХОБЛ.

**Материал и методы.** В соответствии с протоколом в исследование включены 10 пациентов со стабильной ХОБЛ с частыми обострениями и 10 пациентов без частых обострений. Незрелые дендритные клетки, полученные при культивировании моноцитарной фракции периферической крови больных ХОБЛ, стимулировали путем добавления бактериального липополисахарида, а также малых олигодеоксинуклеотидов (ODN) с неметилованными CpG (CpG-ODN) классов А или В, после чего определяли иммунофенотипический профиль полученных клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к антигенам CD40, CD83, CD86. Для определения антиген-представляющих свойств полученных дендритных клеток их сокультивировали с CD4<sup>+</sup>, после чего оценивали фенотипический профиль полученных Т-лимфоцитов с использованием антител к CD4, CD25, CD127 и CD45RO.

**Результаты.** Сокультивирование стимулированных CpG-ODN класса А-дендритных клеток с Т-клетками у больных ХОБЛ без обострений приводит к увеличению содержания лимфоцитов с фенотипом CD25<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> на 15% после стимуляции в отличие от группы пациентов с частыми обострениями ХОБЛ ( $p = 0,018$ ). Это может свидетельствовать о недостаточном контроле над персистирующим воспалением, опосредованным CD25<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>-пулом клеток, в группе больных ХОБЛ с частыми обострениями.

**Выводы и заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало наличие дискоординации иммунного ответа разнонаправленного характера при ХОБЛ с частыми и редкими обострениями, что может быть основой развития варианта течения ХОБЛ с частыми обострениями.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, обострения, CpG-ODN, дендритные клетки.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, а также приводит к весьма существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого неуклонно растет [1, 2]. В популяции больных ХОБЛ выделяют группу пациентов, характеризующихся развитием частых обострений (два и более в год или хотя бы одно обострение за предшествующие 12 мес, потребовавшее госпитализации в стационар) [3]. Обострения ХОБЛ ухудшают качество жизни пациента, усиливая симптомы, приводят к снижению параметров функции внешнего дыхания, увеличивают риск смерти [4, 5]. Микроорганизмы дыхательных путей могут быть одним из факторов развития обострений при ХОБЛ. Даже у здорового человека дыхательные пути не стерильны и содержат около 2 000 бактериальных геномов на см<sup>2</sup> [6]. Дыхательные пути у больных ХОБЛ (особенно тяжелого и очень тяжелого течения) также колонизированы бактериями. При этом не всегда бактериальная контаминация трансформируется в инфекционный процесс, что связано с особенностями взаимодействия между микробиотой и иммуннокомпетентными клетками больного ХОБЛ. Данные в отношении качественного состава микробиома легких и его связи с курением, тяжестью ХОБЛ, обострениями и применением стероидов и (или) антибиотиков противоречивы, при этом ряд авторов связывают особенности клинического течения ХОБЛ с функциональными характеристиками микроорганизмов [7, 8]. Бактериальный геном, в отличие от ДНК позвоночных, включает в себя большое число неметилированных деоксицитидил-деоксигуанозин (CpG) динуклеотидов [9]. Малые олигодеоксинуклеотиды (ODN) с неметилированными CpG (CpG-ODN) аналогично бактериальной ДНК способны оказывать модулирующее действие на иммунную систему. Выделяют три основных класса CpG-ODN, однако наибольший вклад в иммунный ответ, опосредованный антигенпредставляющими клетками, вносят классы А и В.

Наиболее специализированными антигенпредставляющими клетками являются дендритные клетки (ДК), способные инициировать и регулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ, в том числе направление дифференцировки наивных Т-лимфоцитов [10]. Функциональная активность ДК определяется интенсивностью экспрессии поверхностных фенотипических молекул, наиболее «влиятельными» из которых

оказались члены семейства В7 – CD80/CD86. Молекула CD86 является более важной в индукции Th2-ответа, чем CD80 [11]. Созревшие ДК несут на своей поверхности трансмембранную молекулу CD83, только такие клетки могут инициировать или остановить иммунный ответ [12]. Именно ДК регулируют путь дифференцировки наивных Т-лимфоцитов. Е. Roos-Engstrand и соавт. продемонстрировали увеличение числа Т-регуляторных клеток в бронхо-альвеолярном лаваже у здоровых курящих, а также при ХОБЛ [13]. У пациентов, страдающих ХОБЛ с частыми обострениями, требующими назначения антибактериальной терапии, выявлен повышенный уровень Т-регуляторных клеток CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, что может способствовать персистенции инфекции в этой группе больных [14]. Однако механизм увеличения данного пула клеток у больных ХОБЛ не изучен.

Таким образом, нарушения в функционировании иммунной системы являются одними из ключевых звеньев патогенеза ХОБЛ, способствуют развитию респираторной инфекции, что, в свою очередь, приводит к поддержанию воспаления и развитию обострений [15]. Характеристика влияния компонентов микробиоты дыхательных путей на дендритные клетки и их функции имеет ключевое значение в понимании процессов поддержания воспаления при ХОБЛ и формирования варианта течения болезни с частыми обострениями. В связи с этим представляется актуальным установление роли компонентов микробиоты – бактериальных олигонуклеотидов (CpG-ODN классов А и В) в модификации иммунного ответа при ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 10$ ) со стабильной ХОБЛ с частыми обострениями (количество обострений – 2,0 [2,0; 2,0] за предшествующий год) и пациенты ( $n = 10$ ) со стабильным течением ХОБЛ без частых обострений – 0,5 [0,0; 1,0] обострений за предшествующий год,  $p = 0,001$ . Стабильным течением болезни считали отсутствие обострений на протяжении не менее 4 нед перед включением в исследование. Возраст больных ХОБЛ с частыми обострениями составил 69,0 [66,0; 75,0] лет, пациентов без частых обострений – 66,0 [56,0; 68,0] лет. Достоверных различий по клиническим характеристикам (показатели функции внешнего дыхания, субъективная оценка болезни, стаж курения) больных ХОБЛ с частыми и редкими обострениями не выявлено (таблица). При этом всех пациентов беспокоили

выраженные симптомы и одышка: по САТ-тесту – более 10 баллов, MMRC – 2 балла.

Т а б л и ц а

| Клиническая характеристика больных ХОБЛ с частыми обострениями и без частых обострений, Ме [Q25; Q75] |                                     |                                    |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Показатель                                                                                            | ХОБЛ с частыми обострениями, n = 10 | ХОБЛ без частых обострений, n = 10 | Уровень значимости, p |
| Возраст, лет                                                                                          | 69,0<br>[66,0; 75,0]                | 66,0<br>[56,0; 68,0]               | 0,088                 |
| Стаж курения, пачко-лет                                                                               | 40,0<br>[30,0; 49,0]                | 37,5<br>[32,5; 40,0]               | 0,684                 |
| ОФВ1, %                                                                                               | 58,35<br>[48,81; 67,10]             | 60,48 [47,00; 74,62]               | 0,684                 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, %                                                                                          | 53,8<br>[49,48; 57,82]              | 59,59 [51,86; 61,59]               | 0,472                 |
| САТ-тест, балл                                                                                        | 22,0<br>[19,0; 26,0]                | 14,0<br>[9,0; 21,0]                | 0,129                 |
| MMRC, балл                                                                                            | 2,0<br>[2,0; 3,0]                   | 2,0<br>[2,0; 2,0]                  | 0,381                 |
| Количество обострений за предшествующие 12 мес                                                        | 2,0<br>[2,0; 2,0]                   | 0,5<br>[0,0; 1,0]                  | 0,001                 |

Периферическую венозную кровь у больных ХОБЛ в объеме 30 мл собирали из локтевой вены утром натощак в стерильную вакуумную пробирку с гепарином. Методами градиентного центрифугирования и магнитного сортирования с использованием антител анти-CD14 (Miltenyi Biotec, Германия) из крови выделялась моноцитарная фракция, а также лимфоциты с использованием антител анти-CD4 (Miltenyi Biotec, Германия). Клетки CD4<sup>+</sup> криоконсервировали в среде, содержащей 90% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США) и 10% диметилсульфоксида (ПанЭко, Россия), 1-е сут при –80 °С, далее в жидком азоте (–196 °С). Моноциты культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), L-глутамин (ПанЭко, США), пирувата натрия (ПанЭко, Россия), пенициллина-стрептомицина (ПанЭко, Россия), b-меркаптоэтанола (Sigma, США) в присутствии IL-4 (ProSpec, США) и GM-CSF (ProSpec, США) в течение 3 сут в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37 °С. После чего для стимуляции созревания к полученным незрелым дендритным клеткам добавляли бактериальный липополисахарид (Sigma, США), а также CpG-ODN классов А или В. Через 36 ч определяли иммунофенотипический профиль полученных клеток методом проточной цитофлуориметрии с

использованием моноклональных антител к антигенам CD40, CD83, CD86 (BD Bioscience, США) на проточном цитофлуориметре Accuri C6 (BD Bioscience, США). Для определения антиген-представляющих свойств полученных дендритных клеток их сокультивировали с CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами в течение 7 сут в присутствии IL-2 (ProSpec, США). По окончании времени культивирования оценивали фенотип Т-лимфоцитов с использованием антител к CD4, CD25, CD127 и CD45RO (BD Bioscience, США).

Статистический анализ проводился с использованием пакета stats языка программирования R [16]. Для поиска статистически достоверных различий в случае двух несвязанных групп использовался критерий Уилкоксона – Манна – Уитни, в случае трех связанных групп применялся критерий Фридмана с последующим применением критерия Уилкоксона для связанных выборок для установления попарных различий. Коррекция значений *p* на множественное сравнение проводилась в пакете stats при помощи метода Бенджамини – Хохберга, различия считались достоверными при значениях *p* < 0,05 после применения поправки. Количественные данные в тексте и таблицах представляли в виде медианы, квартилей 1 и 3 – Ме [Q25; Q75].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммуногенные свойства компонентов микробиоты (CpG-ODN классов А или В) и их влияние на персистирующее хроническое воспаление оценены *in vitro* при совместном культивировании с ДК, полученными от пациентов, страдающих ХОБЛ с частыми и редкими обострениями. В работе выявлено наличие межгрупповых статистически значимых различий по всем изучаемым параметрам, а также внутригрупповые различия по содержанию CD-маркеров на поверхности ДК, стимулированных и нестимулированных CpG-ODN классов А или В *in vitro*.

Для оценки процесса созревания ДК под действием компонентов микробиоты в настоящей работе проанализирована динамика изменения экспрессии поверхностных антигенов CD83, CD40, CD86 на ДК при различных вариантах течения ХОБЛ. Совокупность данных маркеров позволила оценить созревание клеток (CD83), их способность к запуску иммунного ответа (CD86), в том числе по Т-клеточному звену (CD40). При анализе изолированной экспрессии изучаемых маркеров на поверхности дендритных клеток не обнаружено статистически значимых различий у больных с частыми обострениями и без них вне

зависимости от стимуляции. Тем не менее при анализе коэкспрессии маркеров установлена тенденция к увеличению содержания зрелых дендритных клеток с фенотипом  $CD40^+CD83^+CD86^+$  на 69% при стимуляции CpG-ODN класса А у больных ХОБЛ с частыми обострениями. Однако при введении поправок на множественное сравнение не удалось подтвердить статистическую значимость (рис. 1). Стимуляция CpG-ODN класса В у данной группы пациентов не сопровождается изменением содержания пула клеток  $CD40^+CD83^+CD86^+$  – 3,5% [1,4; 6,0] до стимуляции и 4,8% [1,5; 25,8] после. У больных ХОБЛ без частых обострений не выявлено статистически значимых изменений уровня дендритных клеток с фенотипом  $CD40^+CD83^+CD86^+$  при стимуляции CpG-ODN классов А и В (рис. 2).

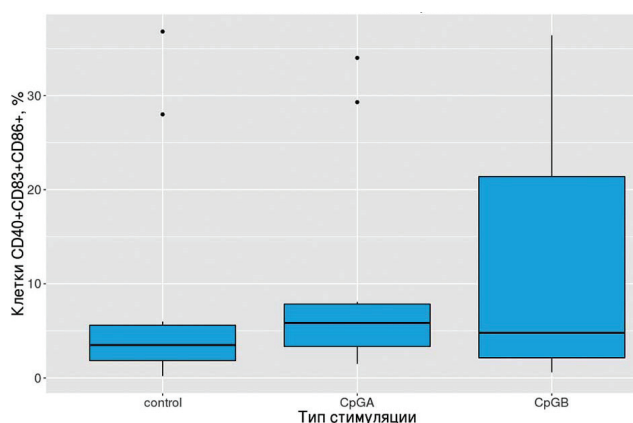


Рис. 1. Уровень зрелых дендритных клеток с фенотипом  $CD40^+CD83^+CD86^+$  у больных ХОБЛ с частыми обострениями: границы ящиков – Q25; Q75; линия в ящике – Me; границы усов охватывают промежуток в полтора интерквартильных размаха; точками обозначены выбросы

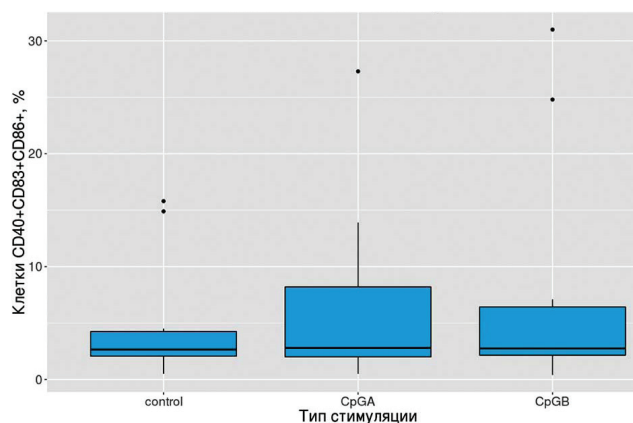


Рис. 2. Уровень зрелых дендритных клеток с фенотипом  $CD40^+CD83^+CD86^+$  у больных ХОБЛ без частых обострений: границы ящиков – Q25; Q75; линия в ящике – Me; границы усов охватывают промежуток в полтора интерквартильных размаха; точками обозначены выбросы

При анализе изолированной экспрессии изучаемых маркеров на поверхности дендритных клеток ( $CD40$ ,  $CD83$ ,  $CD86$ ) не обнаружено статистически значимых различий у больных ХОБЛ с частыми и редкими обострениями вне зависимости от стимуляции.

Антиген-презентирующие свойства полученных ДК оценивали по их способности к изменению иммунофенотипического профиля  $CD4^+$ -лимфоцитов при сокультивировании данных популяций клеток. С этой целью у лимфоцитарной фракции определяли экспрессию поверхностных маркеров  $CD4$ ,  $CD25$ ,  $CD127$  и  $CD45RO$ . Анализ экспрессии изучаемых маркеров позволил сделать вывод об экспрессии на поверхности лимфоцитов рецептора к IL-2 ( $CD25$ ) и альфа-цепи IL-7 ( $CD127$ ), маркера клеток памяти ( $CD45RO$ ), а по их совокупности выделить субпопуляции Т-регуляторных клеток ( $CD4^+CD25^+CD127^-$ ) и Т-регуляторных клеток памяти ( $CD4^+CD25^+CD127^-CD45RO^+$ ). В ходе исследования выявлено наличие межгрупповых статистически значимых различий по всем изучаемым параметрам, а также внутригрупповые различия по содержанию CD-маркеров на поверхности лимфоцитов, сокультивированных с ДК, стимулированных и нестимулированных CpG-ODN классов А или В *in vitro*.

Сокультивирование стимулированных CpG-ODN класса А дендритных клеток с Т-клетками больных ХОБЛ без частых обострений приводит к увеличению содержания лимфоцитов с фенотипом  $CD25^+CD45RO^-$  (несущих рецептор к IL-2 ( $CD25^+$ ) в отсутствие экспрессии на поверхности клеток маркера памяти –  $CD45RO$ ) – 3,4% [2,4; 5,9] до стимуляции и 3,9% [2,7; 6,2] после ( $p = 0,018$ ) (рис. 3). У больных ХОБЛ с частыми обострениями такой тенденции не наблюдали: клетки с иммунофенотипом  $CD25^+CD45RO^-$  составляли 4,0% [1,7; 4,6] до и 4,1% [2,2; 4,2] от общей популяции после стимуляции CpG-ODN класса А (рис. 4). В ответ на стимуляцию CpG-ODN класса В у больных ХОБЛ без частых обострений отмечена тенденция к увеличению  $CD25^+CD45RO^-$  пула Т-лимфоцитов с 3,4% [2,4; 5,9] до 4,3% [2,5; 6,1]. Однако ввиду значительной вариабельности фенотипического профиля клеток у пациентов данной группы полученные изменения не имели статистической значимости (см. рис. 3).

Известно, что IL-2 играет ключевую роль в поддержании воспаления при ХОБЛ [17, 18], в связи с этим полученные результаты могут свидетельствовать о дискоординации иммунного ответа при развитии хронической обструктивной болезни легких, проявляющейся в недостаточном

ограничении каскада персистирующего воспаления с привлечением Т-регуляторных клеток. Тем не менее необходимо отметить отсутствие достоверных различий в содержании Т-регуляторных клеток у больных исследуемых групп вне зависимости от типа стимуляции.

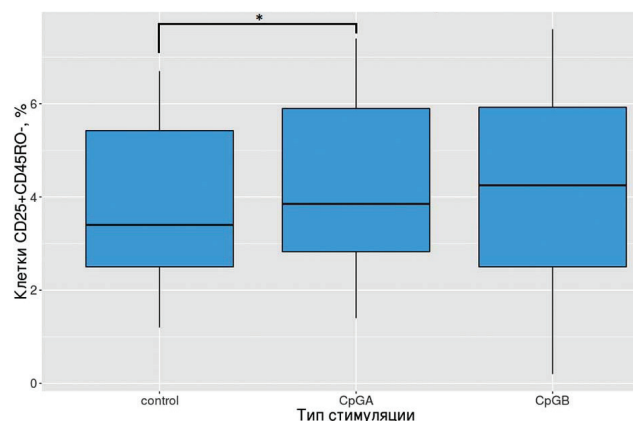


Рис. 3. Уровень лимфоцитов с фенотипом  $CD25^+CD45RO^+$  у больных ХОБЛ без частых обострений: : границы ящиков – Q25; Q75; линия в ящике – Me; границы усов охватывают промежуток в полтора интерквартильных размаха. \*  $p = 0,018$

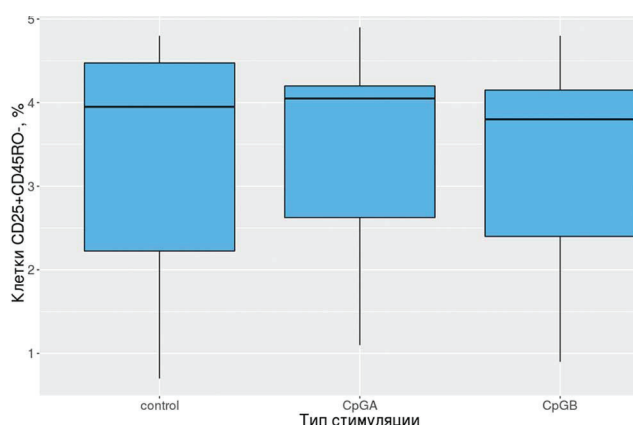


Рис. 4. Уровень лимфоцитов с фенотипом  $CD25^+CD45RO^+$  у больных ХОБЛ с частыми обострениями: границы ящиков – Q25; Q75; линия в ящике – Me; границы усов охватывают промежуток в полтора интерквартильных размаха

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение созревания ДК при стимуляции микробными антигенами *in vitro* может приводить к недостаточному ответу на контаминацию бактериями и, как следствие, неполноценной элиминации инфекции, что является важным звеном иммунопатологии при ХОБЛ и, вероятно, бактериального колонизирования дыхательных путей. Данные в отношении количества и функциональных особенностей ДК нижних дыхательных путей больных ХОБЛ в сравнении со

здоровыми остаются противоречивыми [19]. Так, М. Tsoumakidou и соавт. продемонстрировали снижение содержания зрелых  $CD83^+$  ДК в мокроте пациентов со стабильной ХОБЛ в сравнении с никогда не курившими здоровыми и курильщиками с нормальной функцией легких после прекращения курения [20]. При помощи электронной микроскопии установлено снижение ДК в эпителии и субэпителии бронхов у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с бывшими курильщиками с ХОБЛ и здоровыми [21]. Однако А. Zanini и коллеги установили более высокий уровень зрелых  $CD83^+$  ДК в слизистой бронхов по сравнению с некурящими субъектами [22]. Результаты исследования С.М. Freeman и соавт. демонстрируют увеличение содержания зрелых легочных дендритных клеток с фенотипом  $CD40^+CD83^+CD86^+$  с увеличением степени тяжести у пациентов с ХОБЛ [23].

Миелоидные ДК бронхоальвеолярного лаважа курящих со стабильной ХОБЛ имеют повышенную экспрессию рецепторов для распознавания антигена, таких как CD1c или Langerin, но пониженную экспрессию CD83 по сравнению с никогда не курившими здоровыми [24]. Хемокиновый рецептор CCR5 на миелоидных ДК, который важен для поглощения и процессинга микробных антигенов, сильно редуцирован у всех пациентов со стабильной ХОБЛ независимо от статуса курения [24]. Напротив, в недавнем исследовании обнаружено уменьшение числа ДК  $CD83^+$  и  $CCR7^+$  и увеличение числа ДК  $CD1a^+$  в малых дыхательных путях у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с курильщиками с нормальной функцией легких [25]. В других исследованиях не показано увеличения ДК  $CD1a^+$  [26], а, напротив, продемонстрировано увеличение общего числа  $CD83^+$  ДК в периферическом легком у пациентов со стабильной ХОБЛ по сравнению с курильщиками с нормальной функцией легких [27]. В целом, вероятно, сигаретный дым может стимулировать иммунные реакции, нарушая созревание ДК дыхательных путей и уменьшая миграционный потенциал незрелых ДК [25].

Таким образом, ряд авторов считает, что у пациентов с ХОБЛ нарушение процессов созревания ДК, в том числе опосредованное курением, приводит к нарушению представления антигена и дискоординации Т-клеточного ответа [24, 25, 28]. А одним из факторов риска частых обострений ХОБЛ считают дефицит выработки антител [29].

Полученное в рамках эксперимента увеличение содержания дендритных клеток с фенотипом

CD40<sup>+</sup>CD83<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup> в ответ на стимуляцию бактериальным антигеном может свидетельствовать об активации Т-клеточного звена иммунного ответа под воздействием микробных агентов у больных ХОБЛ с частыми обострениями, так как именно зрелые ДК способны влиять на дифференцировку CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. В то же время отсутствие статистических изменений в уровне зрелых ДК CD83<sup>+</sup> *in vitro* в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами у пациентов с ХОБЛ без обострений согласуется с мировыми данными и свидетельствует о нарушениях антигенпредставляющей функции ДК. Различия в способности к созреванию ДК у больных ХОБЛ с частыми и редкими обострениями могут быть обусловлены качественным и количественным составом бактерий дыхательных путей.

Дефицит регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3 может нарушать устойчивость иммунной системы к аутоантигенам и тем самым приводить к аутоиммунным болезням [30, 31]. Т-регуляторные клетки составляют 1–3% от общего количества Т-клеток CD4<sup>+</sup> и накапливаются в тканевых участках антигенной инвазии, где они оказывают местно-локализованное подавление иммунитета, продуцируя IL-10 и трансформирующий фактор роста TGF-β1. У пациентов со стабильной ХОБЛ зарегистрировано снижение количества в крови CD25<sup>++</sup>CD45RA<sup>+</sup>-покоящихся и CD25<sup>+++</sup>CD45RA-активированных Т-регуляторных клеток, которые являются супрессивными, и значительное увеличение числа CD25<sup>++</sup>CD45RA-цитокин-секретирующих Т-регуляторных клеток в сравнении с контрольной группой курильщиков с нормальной функцией легких [32].

К тому же Т-регуляторные клетки от пациентов со стабильной ХОБЛ подавляют пролиферацию Т-клеток в большей степени, чем Т-регуляторные клетки здоровых субъектов, способствуя нарушению эффекторной функции Т-клеток при ХОБЛ [33]. Уровни мРНК FOXP3 в мокроте у пациентов со стабильной ХОБЛ снижаются по сравнению со здоровыми курильщиками с нормальной функцией легких [34], а число Т-регуляторных клеток бронхо-альвеолярного лаважа больных стабильной ХОБЛ ниже в сравнении со здоровыми курильщиками с нормальной функцией легких [35].

В литературе встречаются неоднозначные данные об уровне Т-регуляторных клеток в ткани легкого при ХОБЛ. Число CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3 Т-регуляторных клеток в бронхиальных биопсиях [36] или ткани легкого [37] пациентов со стабильной ХОБЛ существенно не отличается от

здоровых, но уменьшается в мелких дыхательных путях пациентов с ХОБЛ, что отрицательно коррелирует со степенью обструкции дыхательных путей [38]. Другое исследование также продемонстрировало уменьшение числа Т-регуляторных клеток в легочной ткани у пациентов с эмфиземой, которые, в свою очередь, коррелировали с экспрессией FOXP3 mRNA [39]. При ХОБЛ недостаточный контроль иммунного ответа может приводить к персистирующему воспалению в дыхательных путях и способствовать развитию частых обострений. В данном исследовании выявлено, что в ответ на стимуляцию микробным антигеном у пациентов с редкими обострениями ХОБЛ наблюдается увеличение количества лимфоцитов с фенотипом CD25<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> в отличие от группы пациентов с частыми обострениями ХОБЛ ( $p = 0,018$ ). Это может свидетельствовать о недостаточном контроле над персистирующим воспалением, опосредованным CD25<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> пулом клеток, в группе больных ХОБЛ с частыми обострениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о том, что CpG-ODN, в особенности класса А, способны модулировать фенотипический профиль и функциональную активность дендритных клеток, оказывая влияние на их созревание и активацию Т-клеточного звена у больных ХОБЛ. Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать гипотезу, объясняющую повышенную восприимчивость к бактериальным инфекциям у больных ХОБЛ, особенно в группе лиц с частыми обострениями. Между тем механизмы наблюдаемых изменений нуждаются в дальнейшем изучении.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ мол-а, договор № 26 16-34-00418/16.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (выписка № 4640 от 24.02.2016).

## ЛИТЕРАТУРА

- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections // *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agusti A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
- Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A., Ferguson G.T., Jenkins C.R., Jones P.W., Vestbo J., Knobil K., Yates J.C., Calverley P.M. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
- Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
- Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., Moffatt M.F., Cookson W.O. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One.* 2010; 5, 5(1): e8578.
- Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
- Millares L., Pérez-Brocal V., Ferrari R., Gallego M., Pomares X., Garscha-Núñez M., Montyn C., Capilla S., Monsy E., Moya A. Functional Metagenomics of the Bronchial Microbiome in COPD // *PLoS One.* 2015; 3, 10 (12): e0144448.
- Häcker G., Redecke V., Häcker H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA // *Immunology.* 2002. 105 (3): 245–251.
- van Pottelberge G.R., Bracke K.R., Joos G.F., Brusselle G.G. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line // *COPD.* 2009; Aug., 6 (4): 284–290.
- Agrawal D.K., Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 39–48.
- Idoyaga J. and Steinman R.M. Snapshot: Dendritic cells // *Cell.* 2011; 146: 660–660.
- Roos-Engstrand E., Ekstrand-Hammarström B., Pourazar J., Behndig A.F., Bucht A., Blomberg A. Influence of smoking cessation on airway T-lymphocyte subsets in COPD // *COPD.* 2009; 6 (2): 112–120.
- Кириллова Н.А. Роль Т-регуляторных клеток при хронической обструктивной болезни легких: дис. ... канд. мед. наук. Сибирский государственный медицинский университет. Томск, 2011.
- Shaykhiev R., Crystal R.G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review // *Gerontology.* 2013; 59 (6): 481–489.
- Mat Z., Grensemann B., Yakin Y., Knobloch J., Koch A. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in asthma and COPD // *Int. Immunopharmacol.* 2012; 13 (3): 284–291.
- R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>
- Knobloch J., Chikosi S.J., Yanik S., Rupp J., Jungck D., Koch A. A systemic defect in Toll-like receptor 4 signaling increases lipopolysaccharide-induced suppression of IL-2-dependent T-cell proliferation in COPD // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (1): 24–39.
- Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet.* 2011; 378: 1015–1026.
- Tsoumakidou M., Bouloukaki I., Koutala H., Kouvidi K., Mitrouska I., Zakyntinos S., Tzanakis N., Jeffery P.K., Siafakas N.M. Decreased sputum mature dendritic cells in healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 150: 389–397.
- Rogers A.V., Adelroth E., Hattotuwa K., Dewar A., Jeffery P.K. Bronchial mucosal dendritic cells in smoker sandex – smoker with COPD: an electron microscopic study // *Thorax.* 2008; 63: 108–114.
- Zanini A., Spanevello A., Baraldo S., Majori M., Della Patrona S., Gumiero F., Aiello M., Olivieri D., Saetta M., Chetta A. Decreased maturation of dendritic cells in the central airways of COPD patients is associated with VEGF, TGF- $\beta$  and vascularity // *Respiration.* 2014; 87: 234–242.
- Freeman C.M., Martinez F.J., Han M.K., Ames T.M., Chensue S.W., Todt J.C., Arenberg D.A., Meldrum C.A., Getty C., McCloskey L., Curtis J.L. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; Dec. 15, 180 (12): 1179–1188.
- Stoll P., Heinz A.S., Bratke K., Bier A., Garbe K., Kuepper M., Virchow J.C., Lommatzsch M. Impact of smoking on dendritic cell phenotypes in the airway lumen of patients with COPD // *Respir Res.* 2014; 15: 48.
- Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11: 219–225.
- Demedts I.K., Bracke K.R., Van Pottelberge G., Testelmans D., Verleden G.M., Vermassen F.E., Joos G.F., Brusselle G.G. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 998–1005.
- Vassallo R., Walters P.R., Lamont J., Kottom T.J., Yi E.S., Limper A.H. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a lung tissue research consortium study // *Respir Res.* 2010; 11: 45–57.

28. Le Rouzic O., Koné B., Kluza J., Marchetti P., Hennegrave F., Olivier C., Kervoaze G., Vilain E., Mordacq C., Just N., Perez T., Bautin N., Pichavant M., Gosset P. Cigarette smoke alters the ability of human dendritic cells to promote anti-Streptococcus pneumoniae Th17 response // *Respir Res.* 2016; 17 (1): 94.
29. McCullagh B.N., Comellas A.P., Ballas Z.K., Newell J.D. Jr., Zimmerman M.B., Azar A.E. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0172437.
30. Bhat T.A., Panzica L., Kalathil S.G., Thanavala Y. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl 2): S169–S175.
31. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2445–2454.
32. Hou J., Sun Y., Hao Y., Zhuo J., Liu X., Bai P., Han J., Zheng X., Zeng H. Imbalance between subpopulations of regulatory T-cells in COPD // *Thorax.* 2013; 68: 1131–1139.
33. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V., Miller A., Parameswaran G.I., Sethi S., Thanavala Y. T-regulatory cells and programmed death 1+ T-cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 40–50.
34. Li H., Liu Q., Jiang Y., Zhang Y., Zhang Y., Xiao W. Disruption of th17/treg balance in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med. Sci.* 2015. 349: 392–397.
35. Barcelly B., Pons J., Ferrer J.M., Saulea J., Fuster A., Agustn A.G. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking // *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 555–562.
36. Cappello F., Caramori G., Campanella C., Vicari C., Gnemmi I., Zanini A., Spanevello A., Capelli A., La Rocca G., Anzalone R., Bucchieri F., D'Anna S.E., Ricciardolo F.L., Brun P., Balbi B., Carone M., Zummo G., Conway de Macario E., Macario A.J., Di Stefano A. Convergentsets of data from in vivo and in vitro methods point to an active role of Hsp 60 in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis // *PLoS One.* 2011; 6: e28200.
37. Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L., Straschil U., Tudhope S.J., Fenwick P., Lamb J.R., Barnes P.J., Dallman M.J. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung // *Clin. Sci. (Lond).* 2011; 120: 515–524.
38. Isajevs S., Taivans I., Strazda G., Kopeika U., Bukovskis M., Gordjusina V., Kratovska A. Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD // *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 61–67.
39. Lee S.H., Goswami S., Grudo A., Song L.Z., Bandi V., Goodnight White S., Green L., Hacken-Bitar J., Huh J., Bakaeen F., Coxson H.O., Cogswell S., Storness-Bliss C., Corry D.B., Kheradmand F. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema // *Nat. Med.* 2007; 13: 567–569.

Поступила в редакцию 31.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Кириллова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

Невская Ксения Владимировна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Дорофеева Юлия Борисовна, мл. науч. сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, начальник научного управления, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Кириллова Наталья Александровна, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com.

УДК 616.23/.24-002.2-097:577.27

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-125–135

For citation: Kirillova N.A., Nevskaya K.V., Petrov V.A., Dorofeeva J.B., Fedosenko S.V., Kulikov E.S. The role of the microbiota components in modification of the immune response in some cases of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 125–135

## The role of the microbiota components in modification of the immune response in some cases of chronic obstructive pulmonary disease

Kirillova N.A., Nevskaya K.V., Petrov V.A., Dorofeeva J.B., Fedosenko S.V., Kulikov E.S.

Siberian State Medical University  
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background.** According to the World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. COPD with frequent exacerbations is a most challenging variant of the disease. Currently it is not clear how respiratory microbiota can modify the immune response in this disease.

**Aim.** To establish the role of bacterial oligonucleotides in modification of the immune response in patients with COPD.

**Materials and methods.** In accordance with the protocol of the study, 10 patients with stable COPD with frequent exacerbations and 10 patients without frequent exacerbations were included. Immature dendritic cells were obtained by culturing the monocyte fraction of the peripheral blood of patients with COPD. The cells were stimulated by addition of bacterial lipopolysaccharide and small oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) of A or B classes. Then the immunophenotypical profile of the obtained cells was determined by flow-cytometry with the use of monoclonal antibodies to antigens CD40, CD83, CD86. To determine the antigen-presenting properties, these dendritic cells were cultivated with CD4+, and then the phenotypic profile of the obtained T-lymphocytes was evaluated by using antibodies to CD4, CD25, CD127, and CD45RO.

**Results.** Cultivation of stimulated dendritic cells by CpG-ODN of A class with T-cells in COPD patients without exacerbations leads to an increase of the amount of lymphocytes of CD25+CD45RO phenotype (15% increase after stimulation), in contrast to the group of patients with frequent exacerbations of COPD ( $p = 0,018$ ). It may indicate inadequate control of persistent inflammation, mediated by CD25+CD45RO pool of cells in the group of COPD patients with frequent exacerbations.

**Conclusion.** This study demonstrated the presence of discoordination of the immune response of a bi-directional nature in patients with COPD with frequent and infrequent exacerbations.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD, exacerbation, CpG-ODN, dendritic cells.

## REFERENCES

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections // *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
3. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agustí A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
4. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A., Ferguson G.T., Jenkins C.R., Jones P.W., Vestbo J., Knobil K., Yates J.C., Calverley P.M. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008; 178: 332–338.
5. Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
6. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., Moffatt M.F., Cookson W.O. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One.* 2010; 5, 5(1): e8578.
7. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
8. Millares L., Pérez-Brocal V., Ferrari R., Gallego M., Pomares X., Garcha-Núñez M., Montyn C., Capilla S., Monsy E., Moya A. Functional Metagenomics of the Bronchial Microbiome in COPD // *PLoS One.* 2015; 3, 10 (12): e0144448.
9. Häcker G., Redecke V., Häcker H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA // *Immunology.* 2002. 105 (3): 245–251.
10. Van Pottelberge G.R., Bracke K.R., Joos G.F., Brusselle G.G. The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line // *COPD.* 2009; Aug., 6 (4): 284–290.
11. Agrawal D.K., Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 39–48.
12. Idoyaga J. and Steinman R.M. Snapshot: Dendritic cells // *Cell.* 2011; 146: 660–660.
13. Roos-Engstrand E., Ekstrand-Hammarström B., Pourazar J., Behndig A.F., Bucht A., Blomberg A. Influence of smoking cessation on airway T-lymphocyte subsets in COPD // *COPD.* 2009; 6 (2): 112–120.
14. Kirillova N.A. The role of T-regulatory adhesives in chronic obstructive pulmonary disease: dissertation for

- the degree of candidate of medical sciences. Siberian State Medical University. Tomsk, 2011 (in Russian).
15. Shaykhiev R., Crystal R.G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review // *Gerontology*. 2013; 59 (6): 481–489.
  16. Mat Z., Grensemann B., Yakin Y., Knobloch J., Koch A. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in asthma and COPD // *Int. Immunopharmacol.* 2012; 13 (3): 284–291.
  17. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>
  18. Knobloch J., Chikosi S.J., Yanik S., Rupp J., Jungck D., Koch A. A systemic defect in Toll-like receptor 4 signaling increases lipopolysaccharide-induced suppression of IL-2-dependent T-cell proliferation in COPD // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (1): 24–39.
  19. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2011; 378: 1015–1026.
  20. Tsoumakidou M., Bouloukaki I., Koutala H., Kouvidi K., Mitrouska I., Zakynthinos S., Tzanakis N., Jeffery P.K., Siafakas N.M. Decreased sputum mature dendritic cells in healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 150: 389–397.
  21. Rogers A.V., Adelroth E., Hattotuwa K., Dewar A., Jeffery P.K. Bronchial mucosal dendritic cells in smoker sandex – smoker with COPD: an electron microscopic study // *Thorax*. 2008; 63: 108–114.
  22. Zanini A., Spanevello A., Baraldo S., Majori M., Della Patrona S., Gumiero F., Aiello M., Olivieri D., Sassetta M., Chetta A. Decreased maturation of dendritic cells in the central airways of COPD patients is associated with VEGF, TGF- $\beta$  and vascularity // *Respiration*. 2014; 87: 234–242.
  23. Freeman C.M., Martinez F.J., Han M.K., Ames T.M., Chensue S.W., Todt J.C., Arenberg D.A., Meldrum C.A., Getty C., McCloskey L., Curtis J.L. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; Dec. 15, 180 (12): 1179–1188.
  24. Stoll P., Heinz A.S., Bratke K., Bier A., Garbe K., Kuepper M., Virchow J.C., Lommatzsch M. Impact of smoking on dendritic cell phenotypes in the airway lumen of patients with COPD // *Respir Res.* 2014; 15: 48.
  25. Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11: 219–225.
  26. Demedts I.K., Bracke K.R., Van Pottelberge G., Testelmans D., Verleden G.M., Vermassen F.E., Joos G.F., Brusselle G.G. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 998–1005.
  27. Vassallo R., Walters P.R., Lamont J., Kottom T.J., Yi E.S., Limper A.H. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a lung tissue research consortium study // *Respir Res.* 2010; 11: 45–57.
  28. Le Rouzic O., Koné B., Kluza J., Marchetti P., Hennegrove F., Olivier C., Kervoeze G., Vilain E., Mordacq C., Just N., Perez T., Bautin N., Pichavant M., Gosset P. Cigarette smoke alters the ability of human dendritic cells to promote anti-*Streptococcus pneumoniae* Th17 response // *Respir Res.* 2016; 17 (1): 94.
  29. McCullagh B.N., Comellas A.P., Ballas Z.K., Newell J.D. Jr., Zimmerman M.B., Azar A.E. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172437.
  30. Bhat T.A., Panzica L., Kalathil S.G., Thanavala Y. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl 2): S169–S175.
  31. Cosio M.G., Sassetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2445–2454.
  32. Hou J., Sun Y., Hao Y., Zhuo J., Liu X., Bai P., Han J., Zheng X., Zeng H. Imbalance between subpopulations of regulatory T-cells in COPD // *Thorax*. 2013; 68: 1131–1139.
  33. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V., Miller A., Parameswaran G.L., Sethi S., Thanavala Y. T-regulatory cells and programmed death 1+ T-cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 40–50.
  34. Li H., Liu Q., Jiang Y., Zhang Y., Zhang Y., Xiao W. Disruption of th17/treg balance in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med. Sci.* 2015. 349: 392–397.
  35. Barcelly B., Pons J., Ferrer J.M., Sauleda J., Fuster A., Agustí A.G. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking // *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 555–562.
  36. Cappello F., Caramori G., Campanella C., Vicari C., Gnemmi I., Zanini A., Spanevello A., Capelli A., La Rocca G., Anzalone R., Bucchieri F., D'Anna S.E., Ricciardolo F.L., Brun P., Balbi B., Carone M., Zummo G., Conway de Macario E., Macario A.J., Di Stefano A. Convergent sets of data from in vivo and in vitro methods point to an active role of Hsp 60 in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis // *PLoS One*. 2011; 6: e28200.
  37. Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L., Straschil U., Tudhope S.J., Fenwick P., Lamb J.R., Barnes P.J., Dallman M.J. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung // *Clin. Sci. (Lond)*. 2011; 120: 515–524.

38. Isajevs S., Taivans I., Strazda G., Kopeika U., Bukovskis M., Gordjusina V., Kratovska A. Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD // *Eur Respir J*. 2009; 33: 61–67.
39. Lee S.H., Goswami S., Grudo A., Song L.Z., Bandi V., Goodnight White S., Green L., Hacken-Bitar J., Huh J., Bakaeen F., Coxson H.O., Cogswell S., Storness-Bliss C., Corry D.B., Kheradmand F. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema // *Nat. Med.* 2007; 13: 567–569.

Received March 31.2017

Accepted May 10.2017

**Kirillova Natalia A.**, PhD, Assistant, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Nevskaya Ksenia V.**, PhD, Junior Researcher, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Petrov Vyacheslav A.**, Junior Researcher, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Dorofeeva Julia B.**, Junior Researcher, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Fedosenko Sergey V.**, DM, Assistant, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kulikov Evgeny S.**, DM, Head of Scientific Department, Associate Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Kirillova Natalia A.**, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com.

УДК 616.24-006-079.4-073.756.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-136-145

Для цитирования: Колмогоров В.Г., Молодкин И.В., Коновалов В.К., Шайдук А.М., Останин С.А., Леонов С.Л., Борисенко О.В., Федосеев М.А., Модалкалова Ю.С. Особенности динамической оценки контуров шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 136–145

## Особенности динамической оценки контуров шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии

Колмогоров В.Г.<sup>1</sup>, Молодкин И.В.<sup>3</sup>, Коновалов В.К.<sup>2</sup>, Шайдук А.М.<sup>2</sup>, Останин С.А.<sup>3,4</sup>, Леонов С.Л.<sup>5</sup>, Борисенко О.В.<sup>2</sup>, Федосеев М.А.<sup>2</sup>, Модалкалова Ю.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Диагностический центр Алтайского края  
Россия, 656038, г. Барнаул, Комсомольский пр., 75а*

<sup>2</sup> *Алтайский государственный медицинский университет  
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

<sup>3</sup> *Алтайский государственный университет  
Россия, 656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61*

<sup>4</sup> *ООО «АГФЗ»  
Россия, 656002, г. Барнаул, пр. Калинина, 15/7*

<sup>5</sup> *Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова  
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 46*

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Визуализация инфильтрации в легочной ткани, окружающей шаровидные образования легких (ШОЛ), определяемой рентгенологически, является одним из важных моментов в дифференциальной диагностике первичного рака легкого, воспалительных специфических и неспецифических процессов. При компьютерной томографии широко используют калибровочные тканезквивалентные тест-объекты для оценки качества работы сканеров, позволяющие проводить периодический и текущий контроль характеристик томографов: шум, контрастную чувствительность, точность позиционирования, жесткость пучка излучения, толщину слоя, пространственное разрешение и т.п.

**Цель исследования.** Разработка методики оценки контуров ШОЛ в динамике при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) путем выбора оптимальных алгоритмов обработки изображений.

**Материал и методы.** Использовалась двухкомпонентная физическая модель. При визуальном анализе изображений двухкомпонентной физической модели уровень электронного окна  $WL$  и ширину электронного окна  $WW$  устанавливали исходя из условий наилучшего изучения определенной группы тканей. При нечетких, размытых границах шаровидных образований визуальная оценка является операторозависимой процедурой, необходима разработка и применение количественных методик их анализа. Для количественного описания контура изображения модели ШОЛ использовался вектор в полярной системе координат, исходящий из центра масс фигуры, ограниченной контуром. Мерами сложности контура были приняты: модифицированная информационная энтропия Шеннона  $H(S(k))$  для  $k$  гармоник нормированной спектральной плотности мощности  $S(k)$  колебаний длины радиус-вектора контура  $R(n)$ ; количество локальных максимумов  $L$  сигнатуры радиус-вектора  $R(n)$ ; значение максимума нор-

мированной спектральной плотности мощности  $S(k)$ ; произведение (мультиплетность) энтропии  $H(S)$  и количества локальных максимумов  $L$ .

**Результаты.** Характеристики контура – мультиплетность, количество локальных максимумов – зависят от геометрических размеров ШОЛ и не могут использоваться для диагностики без предварительной нормировки на длину контура ШОЛ. Параметры «энтропия» и «значение максимума нормированной спектральной плотности мощности» инвариантны относительно геометрических размеров ШОЛ и могут использоваться для дифференциальной диагностики при любой фазе заболевания.

**Ключевые слова:** шаровидные образования легких, мультиспиральная компьютерная томография, контуры шаровидных образований легких.

## ВВЕДЕНИЕ

Визуализация инфильтрации в легочной ткани, окружающей шаровидные образования легких (ШОЛ), определяемой рентгенологически, является одним из важных моментов в дифференциальной диагностике первичного рака легкого, воспалительных специфических и неспецифических процессов [1–3]. Неточности в определении границ инфильтрации ШОЛ при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) часто приводят к ошибочной диагностике [4–7]. Ключевую роль играет оценка границ инфильтрации при определении эффективности лечения опухолевых и неопухолевых процессов [8–10]. Особые сложности в диагностике ШОЛ появляются при малых градиентах плотностей патологических тканей, например при разграничении опухолевого узла от перифокальной воспалительной инфильтрации [11, 12].

Параметры, на которые врачи-диагносты обращают внимание и указывают при дифференциации ШОЛ при МСКТ, носят качественный характер. При изучении контура патологии можно встретить такие характеристики, как гладкий, неровный, бугристый, фестончатый, мультициклический и т.п. Подобные описания являются необъективными, зависящими от эксперта и неудобными для построения информационной диагностической системы.

При компьютерной томографии широко используют калибровочные тканеэквивалентные тест-объекты для оценки качества работы сканеров, позволяющие проводить периодический и текущий контроль характеристик томографов: шум, контрастную чувствительность, точность позиционирования, жесткость пучка излучения, толщину слоя, пространственное разрешение и т.п. [13, 14].

Цель исследования: разработка методики оценки контуров ШОЛ в динамике при МСКТ путем выбора оптимальных алгоритмов обработки изображений на основе использования двухкомпонентной физической модели.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве прототипа двухкомпонентной физической модели выбран способ выполнения гемолитического тестирования конструкционного стоматологического материала, включающий помещение исследуемого объекта в агар-агар с эритроцитами человека. По окончании инкубации визуально констатируют отсутствие или наличие гемолитических свойств материала по наличию зоны гемолиза эритроцитов около образца, а по ширине зоны гемолиза эритроцитов судят о величине гемолитической активности [15]. Однако данный способ невозможно применить при компьютерной томографии вследствие весьма незначительных градиентов денситометрических показателей зоны гемолиза.

Разработан и изготовлен тест-объект, состоящий из четырех последовательно расположенных прозрачных полистироловых стаканов с внешним диаметром 37 мм с завинчивающимися крышками. Крышки стаканов склеены с доньями смежных стаканов между собой. Высота стакана – 63 мм, толщина стенки – 0,6 мм. Таким образом, получена моноблочная разборная конструкция, позволяющая сканировать ее без применения дополнительных удерживающих фиксаторов, способных исказить денситометрические данные (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид двухкомпонентной физической модели перед заполнением стаканов агаром: 1, 2, 3, 4 – стаканы

Стаканы на три четверти объема заполняли расплавленным при температуре 60 °С БТН-агаром (компания «Биотехновация», Россия). После застывания агар-агара при комнатной температуре полым полированным цилиндрическим тонкостенным металлическим пробойником внешним

диаметром 13 мм длиной 150 мм с остро заточенной кромкой с использованием центрирующего устройства строго по центру стакана формировали канал на всю высоту застывшей среды агар-агара (рис. 2). Визуально оценивали качество поверхности канала (отсутствие дефектов, гладкость поверхности и т.п.). Некачественные образцы отбраковывали.

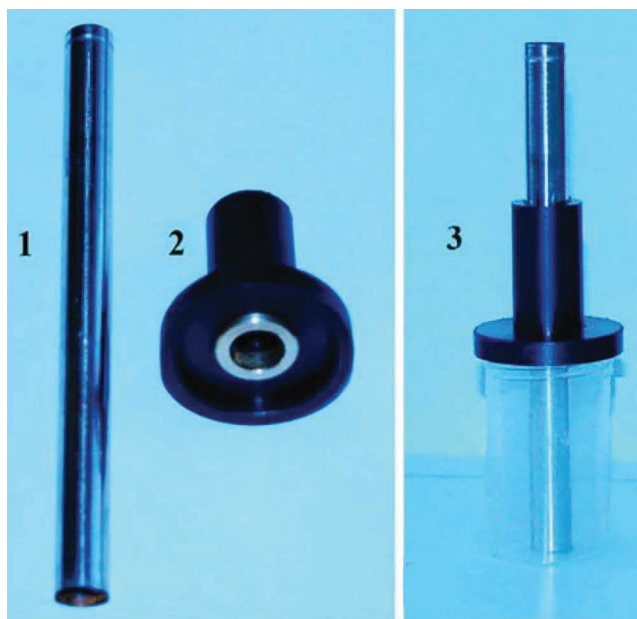


Рис. 2. Пробойник (1); центрирующее устройство (2); стакан и центрирующее устройство в собранном виде (3)

Сформированный канал заполняли контрастной массой – расплавленным при температуре 60 °С 5%-м кровяным агаром (агар с добавлением донорской эритромазсы) в смеси с 2%-м водорастворимым рентгеновским контрастом гипак. Визуально оценивали качество заполнения канала по четкости границ двух сред (рис. 3).

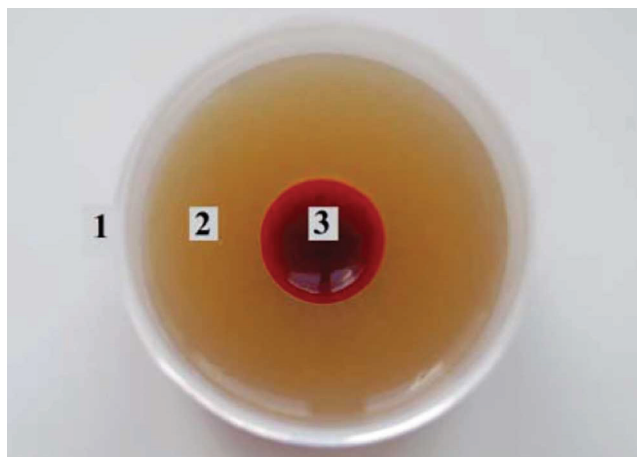


Рис. 3. Изображение стакана с заполненным контрастной массой каналом (вид сверху): 1 – стенки стакана; 2 – агар; 3 – канал

Последовательно заполняли каналы контрастной массой в четырех стаканах с интервалом 3 ч, получив таким образом двухкомпонентную физическую модель. Через 24 ч после заполнения канала первого стакана проведена МСКТ на компьютерном томографе Asteion 4 (Toshiba Medical Systems, Япония). Двухкомпонентную физическую модель укладывали на деку в центре стола на расстоянии 10 см на торцевые подставки продольно длиной оси Z. Сканировали двухкомпонентную физическую модель с агар-агаром и сформированными каналами до и после их заполнения контрастной массой. Шаг сканирования – 2,0 мм; напряжение и ток на трубке 80 kV и 160 mA соответственно, керналь конволюции FC01. Матрица 512 × 512 элементов, DFOV 20,2 × 20,2 см. Осуществлялась реконструкция срезов толщиной 2 мм, размер пикселя 0,4 × 0,4 мм (рис. 4).

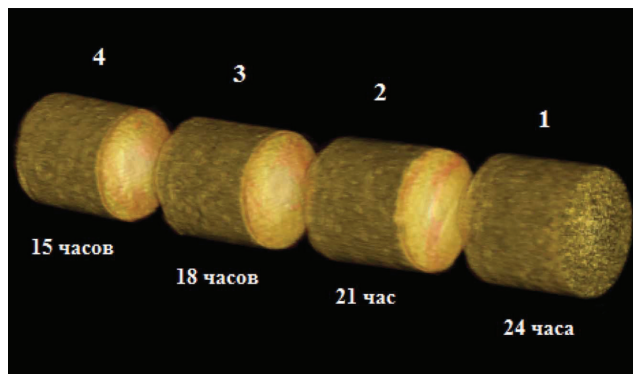


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томограмма двухкомпонентной физической модели, 3D-рендеринг: здесь и на рис. 5 указаны временные интервалы от момента заполнения первого стакана

Цифровой анализ сканов проводили с помощью программы «Рентгенолог+» (г. Барнаул, Россия) [16], позволяющей выполнить прямую выборку средних значений плотностей пикселей в табличном виде в выделенных областях интереса из файлов в формате DICOM для последующего анализа и статистической обработки.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета Statistica 10.0. Параметры, прошедшие тест на нормальное распределение, анализировались с помощью t-критерия Стьюдента. Параметры, не прошедшие тест на нормальное распределение, анализировались методом непараметрической статистики Краскела – Уоллиса в виде медианы  $Me$ , первого и третьего квартилей ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – ошибка среднего,  $S$  – сумма всех значений показателя. Статистически значимым различием считали уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При визуальном анализе изображений двухкомпонентной физической модели уровень электронного окна WL и ширину электронного окна WW устанавливали согласно рекомендациям [17, 18], исходя из условий наилучшего изучения определенной группы тканей. Уровень электронного окна WL устанавливали как можно ближе к уровню плотности исследуемой ткани [19]. При WL40; WW380 и WL40; WW167 (рис. 5) контуры

распределения контраста в агар-агаре различались как через разные временные интервалы, так и при разных параметрах окон. Особенно значительные различия отмечались в зависимости от ширины окон (параметр WW). При WW167 изображение было значительно более контрастным, однако контуры выглядели практически однотипно, плохо различались их изменения в динамике. Следовательно, при одинаковых уровнях окон на визуальное восприятие контуров наибольшее влияние оказывает ширина окон.

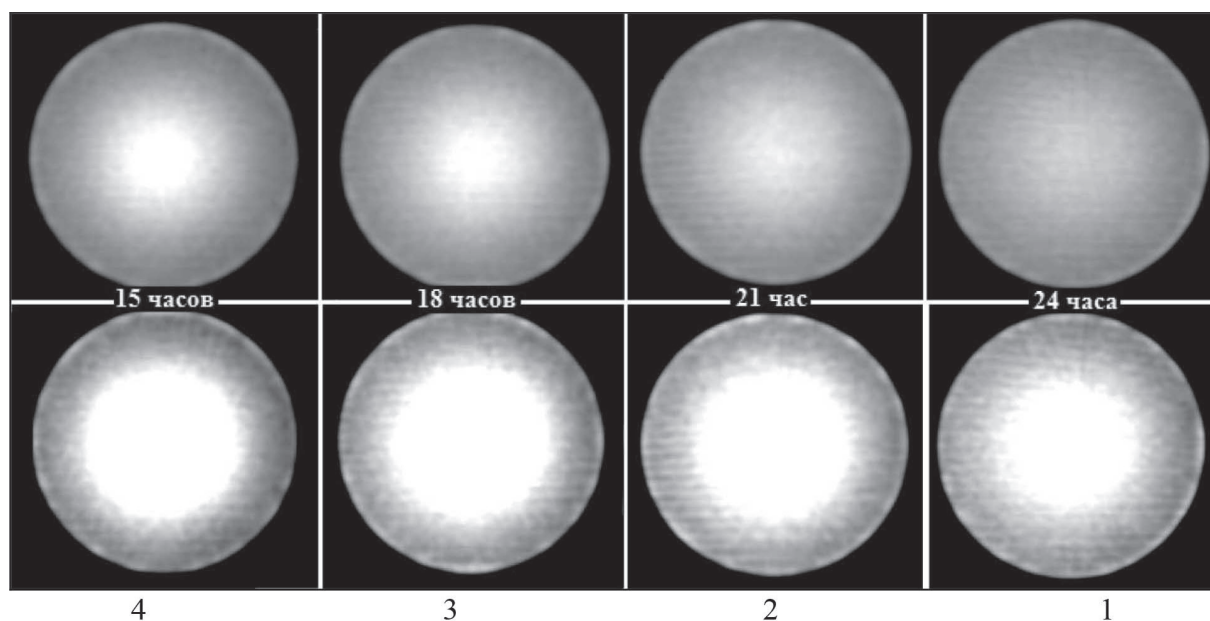


Рис. 5. Компьютерные томограммы двухкомпонентной физической модели: верхний ряд – WL40, WW380; нижний ряд – WL40, WW167; 1, 2, 3, 4 – стаканы

Таким образом, при оптимизации выбора электронного окна наибольшее влияние на качество интерпретации оказывает ширина примененного окна. При нечетких, размытых границах шаровидных образований визуальная оценка является операторозависимой процедурой, необходима разработка и применение количественных методик их анализа.

Контрастная масса, диффундируя в агар-агар, повышает его плотность. Визуально наблюдаемая граница диффузии смещается в направлении от центра к периферии (см. рис. 5). Область томограммы, ограниченная наблюдаемой границей, представляет собой изображение физической модели ШОЛ [20]. Для инструментального определения контура двумерного изображения необходимо ввести количественный критерий, позволяющий отличать пиксели соответствующих элементов физической модели, содержащих контрастное вещество, от пикселей, содержащих агар-агар. В качестве такого критерия было выбрано значение денситометрической плотности  $Z_0$ , определяемое как

$$Z_0 = \frac{2}{3}(A - B),$$

где  $A$  – максимальное значение денситометрической плотности томограммы для конкретного времени экспозиции,  $B$  – минимальное. Двухмерное томографическое изображение преобразуется в битовое в соответствии с правилом: пиксели, значения денситометрических показателей которых больше  $Z_0$ , окрашиваются в белый цвет, остальные – в черный (рис. 6). Контур, образованный белыми пикселями, смежными с черными, является границей физической модели ШОЛ.

На рис. 7 представлены примеры контуров изображения модели ШОЛ при различных временных экспозициях. Поскольку каждый из четырех контуров обусловлен одним физическим процессом, необходимо найти такие количественные характеристики контуров, которые были бы инвариантны относительно линейного размера физической модели ШОЛ.

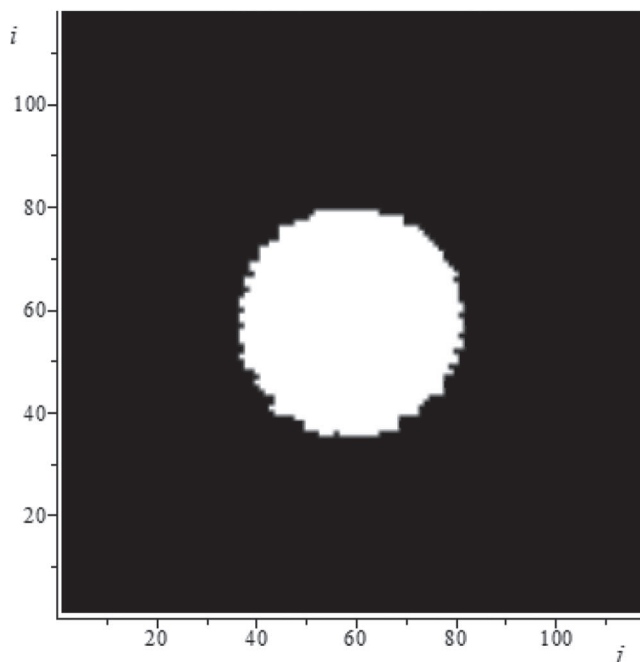


Рис. 6. Изображение модели ШОЛ, полученное с использованием критерия  $Z_0$ :  $i$  и  $j$  – оси координат на КТ-срезе

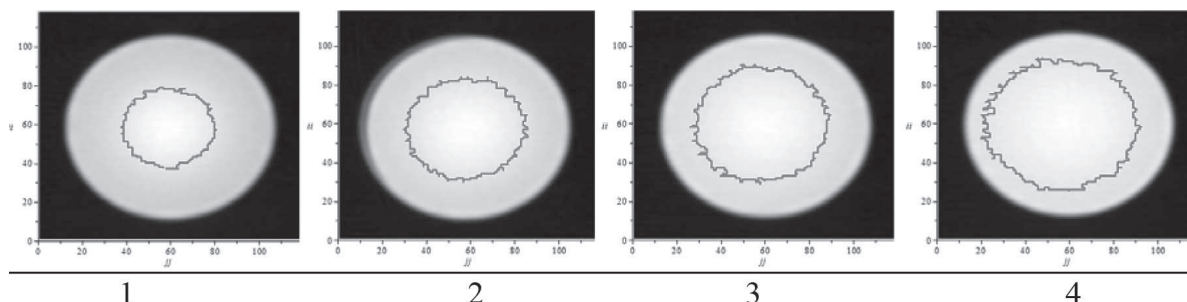


Рис. 7. Примеры компьютерных томограмм двухкомпонентной физической модели: 1, 2, 3, 4 – границы диффузии при различных временных экспозициях (15 ч, 18, 21, 24 ч соответственно)

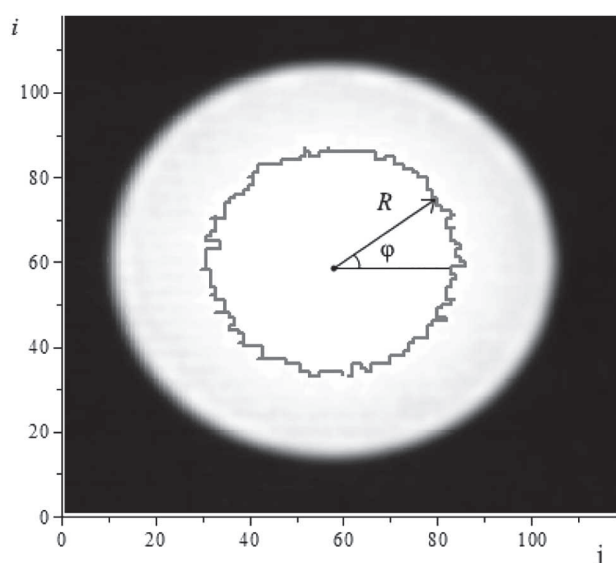


Рис. 8. Описание контура зоны интереса в полярных координатах:  $i$  и  $j$  – оси координат на КТ-срезе

При использовании этих характеристик как диагностических, последние будут определяться видом контура, а не его геометрическим размером.

В качестве характеристик контура изображения физической модели ШОЛ использованы параметры контура, предложенные в [21]. Для количественного описания контура изображения модели ШОЛ использовался вектор в полярной системе координат, исходящий из центра масс фигуры, ограниченной контуром. Для каждой точки контура вычислялись значения длины (модуля) радиус-вектора  $R(n)$  и значения угла  $\varphi(n)$  между направлением вдоль оси абсцисс и направлением радиус-вектора (рис. 8). Одномерные массивы модулей радиус-вектора  $R(n)$  и полярных углов  $\varphi(n)$  обычно называют сигнатурами контура, поскольку эти массивы полностью определяют его математические свойства.

Далее для каждого среза применялся метод, основанный на вычислении спектральной плотности мощности  $S$  центрированной сигнатуры радиус-вектора  $R(n)$  [22].

Проверялись следующие количественные характеристики контура: модифицированная информационная энтропия Шеннона  $H(S(k))$  для  $k$  гармоник нормированной спектральной плотности мощности  $S(k)$  колебаний длины радиус-вектора контура  $R(n)$ ; количество локальных максимумов  $L$  сигнатуры радиус-вектора  $R(n)$ ; значение максимума нормированной спектральной плотности мощности  $S(k)$ ; произведение (мультиплетность) энтропии  $H(S)$  и количества локальных максимумов  $L$ :

$$M = L \cdot H(S)$$

Для каждой экспозиции обрабатывалось по 25 срезов и для каждого среза вычислялись указанные выше параметры. Таким образом, для каждого параметра получалось по четыре выборки объемом 25 значений.

Проверка на нормальность распределения показала, что исследуемые параметры «количество локальных максимумов» и «мультиплетность» плохо описываются распределением Гаусса, по-

этому методы параметрической статистики использовать нежелательно. Для этих параметров был использован ранговый анализ Краскела – Уоллиса. Проверка параметров «энтропия» и «значение максимума нормированной спектральной плотности мощности» показала их нормальное распределение, и для них были использованы методы параметрической статистики.

В качестве нулевой гипотезы принимали утверждение, что выборки исследуемого параметра

(например, энтропия) для разных значений фактора времени взяты из одной генеральной совокупности. Иными словами, нулевая гипотеза состоит в том, что время экспозиции не влияет на исследуемый параметр. Нулевую гипотезу следует отвергнуть для параметров «количество локальных максимумов» и «мультиплетность». На численные значения этих параметров существенно влияет геометрический размер области интересов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

| Результат проверки нулевой гипотезы по критерию Краскела – Уоллиса, $Me (Q1; Q3)$ |                     |                |                 |                   |     |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|-------------------|-----|--------|
| Параметр                                                                          | Время экспозиции, ч |                |                 |                   | $H$ | $p$    |
|                                                                                   | 15                  | 18             | 21              | 24                |     |        |
| Количество локальных максимумов                                                   | 0 (0; 1)            | 1 (1; 2)       | 5 (3; 7)        | 14 (9; 18)        | 79  | 0,0000 |
| Мультиплетность                                                                   | 0 (0; 3,7)          | 3,9 (3,7; 7,6) | 19,1 (12; 26,9) | 41,1 (24,3; 58,0) | 76  | 0,0000 |

При статистическом анализе исследуемых параметров «количество локальных максимумов» и «мультиплетность» выявлены значимые различия в зависимости от времени экспозиции. Исследуемые параметры существенно зависят от времени экспозиции, и, следовательно, от геометрических размеров шаровидных образований.

При исследуемом параметре «энтропия» не выявлено значимых различий при времени экспозиции 15–18 ч:  $3,69 \pm 0,02$  против  $3,71 \pm 0,02$ ;

$p = 0,70$ . При исследуемом параметре «значение максимума нормированной спектральной плотности мощности» не выявлено значимых различий при времени экспозиции 15–18 ч:  $0,12 \pm 0,006$  против  $0,12 \pm 0,01$ ;  $p = 0,96$ . Нулевую гипотезу следует принять с большой степенью уверенности, исследуемые параметры слабо зависят от времени экспозиции, и, следовательно, от геометрических размеров шаровидных образований (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

| Энтропия и значение максимума нормированной спектральной плотности мощности в зависимости от времени экспозиции |                     |      |       |        |      |      |        |        |       |        |       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|-------|--------|------|------|--------|--------|-------|--------|-------|------|
| Параметр                                                                                                        | Время экспозиции, ч |      |       |        |      |      |        |        |       |        |       |      |
|                                                                                                                 | 15 (1)              |      |       | 18 (2) |      |      | 21 (3) |        |       | 24 (4) |       |      |
|                                                                                                                 | $S$                 | $M$  | $m$   | $S$    | $M$  | $m$  | $S$    | $M$    | $m$   | $S$    | $M$   | $m$  |
| Энтропия                                                                                                        | 92,44               | 3,69 | 0,02  | 89,03  | 3,71 | 0,02 | 95,40  | 3,82   | 0,02  | 70,15  | 3,05  | 0,09 |
| $p (1)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | 0,70 | –    | –      | 0,0001 | –     | –      | 0,000 | –    |
| $p (2)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | –    | –    | –      | 0,001  | –     | –      | 0,000 | –    |
| $p (3)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | –    | –    | –      | –      | –     | –      | 0,000 | –    |
| Значение максимума нормированной спектральной плотности мощности                                                | 3,08                | 0,12 | 0,006 | 3,06   | 0,12 | 0,01 | 2,42   | 0,10   | 0,007 | 5,29   | 0,23  | 0,02 |
| $p (1)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | 0,96 | –    | –      | 0,007  | –     | –      | 0,000 | –    |
| $p (2)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | –    | –    | –      | 0,03   | –     | –      | 0,000 | –    |
| $p (3)$                                                                                                         | –                   | –    | –     | –      | –    | –    | –      | –      | –     | –      | 0,000 | –    |

Таким образом, параметры «энтропия» и «значение максимума нормированной спектральной плотности мощности» слабо зависят от геометрических размеров рассматриваемой области и поэтому они наиболее перспективны как носители информации о характере патологии.

## ВЫВОДЫ

1. При оптимизации выбора электронного окна наибольшее влияние на качество интерпретации шаровидных образований оказывает ширина примененного окна (WW).

2. При нечетких, размытых границах шаровидных образований визуальная оценка является операторозависимой процедурой, необходима разработка и применение количественных методов их анализа.

3. Характеристики контура – мультиплетность и количество локальных максимумов – зависят от геометрических размеров шаровидных образований и не могут эффективно использоваться для диагностики без предварительной нормировки на длину контура.

4. Параметры – энтропия и значение максимума нормированной спектральной плотности мощности – слабо зависят от геометрических размеров шаровидных образований и могут использоваться для дифференциальной диагностики при определении фазы заболевания.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Видар, 2006: 311.
2. Стеблецова Т.В., Проскурина М.Ф., Юдин А.А., Юматова Е.А. Проблемы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных консолидаций на фоне диффузных инфильтративных заболеваний легких // *Медицинская визуализация*. 2008; 6: 132–141.
3. Коновалов В.К., Шойхет Я.Н., Федоров В.В., Лобанов М.Н., Леонов С.А., Шайдук А.М., Колмогоров В.Г., Останин С.А., Козлов Д.Ю., Цеймах А.Е. Способ прицельной объемной денситометрии шаровидных образований легких для оценки их внутренней структуры при мультиспиральной компьютерной томографии // *Проблемы клинической медицины*. 2012; 1–4 (26–29): 74–86.
4. Иваничко Т.Е. Особенности дифференциальной диагностики периферических образований легких при компьютерной томографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. Томск, 2000: 24.
5. Chae H.D., Park C.M., Park S.J., Lee S.M., Kim K.G., Goo J.M. Computerized Texture Analysis of Persistent Part-Solid Ground-Glass Nodules: Differentiation of Preinvasive Lesions from Invasive Pulmonary Adenocarcinomas // *Radiology*. 2014; 273(1): 285–293. DOI: 10.1148/radiol.14132187.
6. Самцов Е.Н., Иваничко Т.Е., Васильев Н.В., Ермак Е.Е. Комплексная лучевая диагностика воспалительных псевдоопухолей легких // *Медицинская визуализация*. 2005; 6: 86–88.
7. Карпина Н.А., Антипова А.В., Чеклецова Л.И., Поссаженникова С.Ю., Демихова О.В. Сложный случай дифференциальной диагностики очагово-инфильтративных изменений легких во фтизиатрической практике // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015; 5: 36–41.
8. Ищенко Б.И., Бисенков А.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. СПб.: Деан, 2001: 133.
9. Дабагов А.Р. Цифровая радиология и диагностика. Достижения и перспективы [Электронный ресурс] // *Журнал радиоэлектроники*. 2009; 5. Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/jre/jan12/9/text.pdf>.
10. Лобанов М.Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических параметров: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25; 14.01.13. Барнаул, 2013: 26.
11. Юдин А.А., Шаталов К.М., Сологубова Г.Ф. Липоидная пневмония // *Медицинская визуализация*. 2015; 6: 42–49.
12. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии // *Медицинская визуализация*. 2016; 1: 39–46.
13. Kim M., Lee J.M., Yoon J.H., Son H., Choi J.W., Han J.K., Choi B.I. Adaptive iterative dose reduction algorithm in CT: effect on image quality compared with filtered back projection in body phantoms of different sizes // *Korean J. Radiol.* 2014; 15(2): 195–204. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.195.
14. Higuchi K., Nagao M., Matsuo Y., Sunami S., Kamitani T., Jinnouchi M., Yonezawa M., Yamasaki Y., Yabuuchi H., Hatkenaka M., Honda H. Detection of ground-glass opacities by use of hybrid iterative reconstruction (iDose) and low-dose 256-section computed tomography: a phantom study // *Radiol. Phys. Technol.* 2013; 6: 299–304. DOI: 10.1007/s12194-013-0200-y.
15. Маренкова М.А., Жолудев С.Е. Способ выполнения гемолитического тестирования конструкционного стоматологического материала. Патент РФ на изобретение – 2392619. 2008.
16. Коновалов В.К., Леонов С.А., Шайдук А.М., Лобанов М.Н., Колмогоров В.Г., Федосеев М.А., Борисенко О.В., Модалова Ю.С., Исаков А.Е., Ворона О.И., Казанцев М.В., Федоров В.В., Шойхет Я.Н. Тканевый денситометрический анализ шаровидных образований легких на основе системы искусственного интеллекта при мультиспиральной компьютерной томографии // *Российский онкологический журнал*. 2015; 5: 8–12.
17. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. М.: МЕДпресс-информ, 2007: 712.
18. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство. М.: Мед. лит., 2008: 224.
19. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб., 2003: 371.
20. Останин С.А., Шайдук А.М. Количественная оценка сложности контура медицинских изображений [Электронный ресурс] // *Журнал радиоэлектроники*. 2013; 2. Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/koi/feb13/index.html>.
21. Останин С.А., Шайдук А.М., Козлов Д.Ю., Коновалов В.К., Леонов С.А., Федоров В.В., Шойхет Я.Н., Колмогоров В.Г., Лобанов М.Н. Энтропийный метод оценки сложности контура медицинских изображений // *Известия Алтайского государственного университета*. 2013; 1–2 (77): 177–180.
22. Останин С.А., Шайдук А.М. Уточнение отношения между фрактальной размерностью и степенью спектра мощности сигнала // *Журнал радиоэлектроники*. 2012; 8: 2.

Поступила в редакцию 18.01.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Колмогоров Владимир Геннадьевич, канд. мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики, Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул.

Молодкин Иван Васильевич, аспирант кафедры общей и экспериментальной физики, Алтайский государственный университет, г. Барнаул.

Коновалов Владимир Константинович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики и последипломного образования, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Шайдук Александр Михайлович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой физики и информатики, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Останин Сергей Александрович, канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра прикладной информатики в экономике, государственном и муниципальном управлении, Алтайский государственный университет; главный конструктор ООО «АГФЗ», г. Барнаул.

Леонов Сергей Леонидович, д-р техн. наук, профессор, кафедра технологии автоматизированных производств, Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, г. Барнаул.

Борисенко Ольга Васильевна, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики и последипломного образования, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Федосеев Михаил Александрович, аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики и последипломного образования, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Модалова Юлия Сергеевна, студент 6-го курса, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

(✉) Колмогоров Владимир Геннадьевич, e-mail: vkolmogorov@dcak.ru.

УДК 616.24-006-079.4-073.756.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-136–145

For citation: Kolmogorov V.G., Molodkin I.V., Konovalov V.K., Shajduk A.M., Ostanin S.A., Leonov S.L., Borisenko O.V., Fedoseev M.A., Modakalova J.S. Peculiarities of dynamic evaluation of globular formation outlines of the lungs with multislice computed tomography. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 136–145

## Peculiarities of dynamic evaluation of globular formation outlines of the lungs with multislice computed tomography

Kolmogorov V.G.<sup>1</sup>, Molodkin I.V.<sup>3</sup>, Konovalov V.K.<sup>2</sup>, Shajduk A.M.<sup>2</sup>, Ostanin S.A.<sup>3,4</sup>, Leonov S.L.<sup>5</sup>, Borisenko O.V.<sup>2</sup>, Fedoseev M.A.<sup>2</sup>, Modakalova J.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diagnostic Center of the Altai Territory  
75a, Komsomolskiy Av., 656038, Barnaul, Russian Federation

<sup>2</sup> Altai State Medical University  
40, Lenina Av., 656038, Barnaul, Russian Federation.

<sup>3</sup> Altai State University  
61, Lenina Av., 656038, Barnaul, Russian Federation

<sup>4</sup> AGFZ Ltd.  
15/7, Kalinina Av., 656002, Barnaul, Russian Federation

<sup>5</sup> Altai State Technical University named I.I. Polzunov  
46, Lenina Av., 656038, Barnaul, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Visualization of infiltration in lung tissue surrounding the globular formation of the lungs (GFL) determined by X-ray is one of the important points in the differential diagnosis of primary lung cancer, specific and non-specific inflammatory processes. At CT gauge body phantoms test facilities are widely used for evaluating the performance of scanners that allow the evaluation of scanner characteristics: noise, contrast sensitivity, positioning accuracy, stiffness of the radiation beam, the layer thickness, spatial resolution, etc.

**Aim.** To develop a methodology for assessing the GFL outlines of the dynamics of multislice computed tomography (MSCT) by selecting the optimal image processing algorithms.

**Materials and methods.** The visual analysis of two-component physical model images of the electronic window level (WL) and electronic window width (WW) was installed on the basis of the best conditions for studying a specific group of tissues. In the case of indistinct, poorly defined outlines of globular formations, visual assessment is operator-dependent and requires development and application of quantitative methods of analysis. For a quantitative description of the outlines of the image of the GFL model, a vector in a polar coordinate system coming from the center of the figure mass bounded by the outline was used. The following outline complexity measures were adopted: modified Shannon information entropy  $H(S(k))$  for  $k$  harmonics of the normalized spectral power density  $S(k)$  of the length of oscillation of loop radius vector  $R(n)$ ; the number of local maxima  $L$  of signature radius vector  $R(n)$ ; the maximum value of the normalized power spectral density  $S(k)$ ; product (multiplicity) of the entropy  $H(S)$  and the number of local maxima  $L$ .

**Results.** “Multiplicity”, “the number of local maxima” of the outline depend on the GFL geometric dimensions and cannot be used for diagnosis without first normalizing for GFL outline length. The parameters, such as “entropy” and “maximum value of the normalized power spectral density” are invariant under GFL geometric sizes and can be used for differential diagnosis at any phase of the disease.

**Key words:** globular formations of the lungs, multislice computed tomography, outlines of globular formations of the lungs.

## REFERENCES

1. Vlasov P.V. Luchevaja diagnostika zabojevanij organov grudnoj polosti [Radiological diagnosis of diseases of the chest cavity.] M.: Vidar Publ., 2006; 311 (in Russian).
2. Stebletsova T.V., Proskurin M.F., Yudin A.L., Yumatova E.A. Problemy differencial'noj diagnostiki dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh konsolidacij na fone diffuznyh infil'trativnyh zabojevanij legkih [Problems of differential diagnosis of benign and malignant consolidations on a background of diffuse infiltrative lung diseases] // *Medicinskaja vizualizacija – Medical Imaging*. 2008; 6: 132–141 (in Russian).
3. Konovalov V.K., Shoikhet Y.N., Fedorov V.V., Lobanov M.N., Leonov S.L., Shayduk A.M., Kolmogorov V.G., Ostantin S.A., Kozlov D.Yu., Tseymah A.E. Sposob pricej'noj ob#emnoj densitometrii sharovidnyh obrazovanij legkih dlja ocenki ih vnutrennej struktury pri mul'tispiral'noj komp'juternoj tomografii [The method of sighting the volume of lung densitometry spherical formations to assess their internal structure with multislice computed tomography] // *Problemy klinicheskoj mediciny – Problems of Clinical Medicine*. 2012; 1–4 (26–29): 74–86 (in Russian).
4. Ivanichko T.E. Osobennosti differencial'noj diagnostiki perifericheskikh obrazovanij legkih pri komp'juternoj tomografii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Features of the differential diagnosis of peripheral lung formations computed tomography: abstract. dis. ... cand. honey. Sciences: 14.00.14.] Tomsk, 2000: 24 (in Russian).
5. Chae H.D., Park C.M., Park S.J., Lee S.M., Kim K.G., Goo J.M. Computerized Texture Analysis of Persistent Part-Solid Ground-Glass Nodules: Differentiation of Pre-invasive Lesions from Invasive Pulmonary Adenocarcinomas // *Radiology*. 2014; 273(1): 285–293. DOI: 10.1148/radiol.14132187.
6. Samtsov E.N., Ivanichko T.E., Vasilyev N.V., Ermak E.E. Kompleksnaja luchevaja diagnostika vospalitel'nyh psevdopuholej legkih [Complex X-ray diagnostics of inflammatory lung pseudotumour] // *Medicinskaja vizualizacija – Medical Imaging*. 2005; 6: 86–88 (in Russian).
7. Karpina N.L., Antipov A.V., Chekletsova L.I. Possazhennikova S.Y., Demikhova O.V. Slozhnyj sluchaj differencial'noj diagnostiki ochagovo-infil'trativnyh izmenenij legkih vo ftiziatricheskoj praktike [Complicated case the differential diagnosis of focal-infiltrative pulmonary TB changes in practice] // *Vestnik rentgenologii i radiologii – Vestnik of Radiology*. 2015; 5: 36–41 (in Russian).
8. Ischenko B.I., Bisenkov L.N., Tyurin I.E. Luchevaja diagnostika dlja torakal'nyh hirurogov [Radiological diagnosis for thoracic surgeons.] SPb.: Dean Publ., 2001; 133 (in Russian).
9. Dabagov A.R. Cifrovaja radiologija i diagnostika. Dostizhenija i perspektivy [Elektronnyj resurs] [Digital radiology and diagnostics. Achievements and Prospects [Electronic resource]] // *Zhurnal radioelektroniki – Radio Electronics Magazine*. 2009; 5. Access: <http://jre.cplire.ru/jre/jan12/9/text.pdf> (in Russian).
10. Lobanov M.N. Differencial'naja diagnostika sharovidnyh obrazovanij legkih pri mul'tispiral'noj komp'juternoj tomografii na osnove mnogomernoj obrabotki densitometricheskikh parametrov: avtoref. dis. ...kand. med. nauk: 14.01.25; 14.01.13 [Differential diagnosis of lung spherical formations with multislice computed tomography based on a multidimensional treatment densitometric parameters: abstract. dis. ... cand. honey. Sciences: 14.01.25; 14.01.13] Barnaul, 2013: 26 (in Russian).
11. Yudin A.L., Shatalov K.M., Sologubov G.F. Lipoidnaja pnevmonija [Lipoid pneumonia] // *Medicinskaja vizualizacija – Medical Imaging*. 2015; 6: 42–49 (in Russian).

12. Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikov D.V. Vozmozhnosti kachestvennoj ocenki luche-  
vyh povrezhdenij legkih metodom komp'yuternoj tomografii [Features a qualitative assessment of radiation damage lung computerized tomography] // *Medicinskaja vizualizacija – Medical Imaging*. 2016; 1: 39–44 (in Russian).
13. Kim M., Lee J.M., Yoon J.H., Son H., Choi J.W., Han J.K., Choi B.I. Adaptive iterative dose reduction algorithm in CT: effect on image quality compared with filtered back projection in body phantoms of different sizes // *Korean J. Radiol.* 2014; 15(2): 195–204. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.195.
14. Higuchi K., Nagao M., Matsuo Y., Sunami S., Kamitani T., Jinnouchi M., Yonezawa M., Yamasaki Y., Yabuuchi H., Hatkenaka M., Honda H. Detection of ground-glass opacities by use of hybrid iterative reconstruction (iDose) and low-dose 256-section computed tomography: a phantom study // *Radiol. Phys. Technol.* 2013; 6: 299–304. DOI: 10.1007/s12194-013-0200-y.
15. Marenkova M.L., Zholudev S.E. Sposob vypolnenija gemoliticheskogo testirovaniya konstrukcionnogo stomatologicheskogo materiala [A method for performing structural testing of hemolytic dental material]. RF patent for the invention – 2392619. 2008 (in Russian).
16. Konovalov V.K., Leonov S.L., Shayduk A.M., Lobanov M.N., Kolmogorov V.G., Fedoseyev M.A., Borisenko O.V., Modakalova J.S., Isakov A.E., Vorona O.I., Kazantsev M.V., Fedorov V.V., Shoikhet Y.N. Tkanevoj densitometricheskij analiz sharovidnyh obrazovaniy legkih na osnove sistemy iskusstvennogo intellekta pri mul'tispiral'noj komp'yuternoj tomografii [Tissue densitometric analysis of spherical lung formations based on artificial intelligence system with multislice computed tomography] // *Rossiiskij onkologicheskij zbornik – Russian Journal of Oncology*. 2015; 5: 8–12 (in Russian).
17. Prokop M., Galansky M. Spiral'naja i mnogoslojnaja komp'yuternaja tomografija [Spiral computed tomography and multi-layer]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2007: 712 (in Russian).
18. Hofer M. Komp'yuternaja tomografija. Bazovoe rukovodstvo [Computed tomography. A basic guide]. Moscow: Med. Litas Publ., 2008: 224 (in Russian).
19. Tyurin I.E. Computed tomography of the chest cavity. SPb., 2003: 371 (in Russian).
20. Ostanin S.A., Shayduk A.M. Kolichestvennaja ocenka slozhnosti kontura medicinskih izobrazhenij [Jelektronnyj resurs] [Quantitative assessment of the complexity of the circuit medical imaging [Electronic resource]] // *Zhurnal radioelektroniki – Radio Electronics Magazine*. 2013; 2. Access: <http://jre.cplire.ru/koi/feb13/index.html>. (in Russian).
21. Ostanin S.A., Shayduk A.M., Kozlov D.Yu., Konovalov V.K., Leonov S.L., Fedorov V.V., Shoikhet Y.N., Kolmogorov V.G., Lobanov M.N. Jentropijnyj metod ocenki slozhnosti kontura medicinskih izobrazhenij [Entropy method for estimating the complexity of the circuit medical images] // *Izvestija Altajskogo gosudarstvennogo universiteta – News of Altai State University*. 2013; 1–2 (77): 177–180 (in Russian).
22. Ostanin S.A., Shayduk A.M. Utochnenie otnoshenija mezhdu fraktal'noj razmernost'ju i stepen'ju spektra moshhnosti signala [Clarification of the relationship between the fractal dimension and the extent of the power spectrum of the signal] // *Zhurnal radioelektroniki – Radio Electronics Magazine*. 2012; 8: 2 (in Russian).

Received January 18.2017

Accepted May 10.2017

**Kolmogorov Vladimir G.**, PhD, Head of the Department of Radiation Diagnosis, Diagnostic Center of the Altai Territory, Barnaul, Russian Federation.

**Molodkin Ivan V.**, Postgraduate Student, Department of General and Experimental Physics, Altai State University, Barnaul, Russian Federation.

**Konovalov Vladimir K.**, DM, Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Radiation Diagnosis with the Course of Additional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

**Shayduk Alexander M.**, DPhMSc, Professor, Head of the Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

**Ostanin Sergey A.**, PhD, Associate Professor, Department of Applied Informatics in Economy, Altai State University, the Chief Designer of «AGFZ», Barnaul, Russian Federation.

**Leonov Sergey L.**, DTSc, Professor of the Department of Automated Production Technology, Altai State Technical University named I.I. Polzunov, Barnaul, Russian Federation.

**Borisenko Olga V.**, Assistant, Department of Oncology Radiation Therapy, Radiation Diagnosis with the Course of Additional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

**Fedoseyev Mikhail A.**, Postgraduate Student, Department of Oncology Radiation Therapy, Radiation Diagnosis with the Course of Additional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

**Modakalova Julia S.**, Student of 6th courses, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

(✉) Kolmogorov Vladimir G., e-mail: [vkolmogorov@dcak.ru](mailto:vkolmogorov@dcak.ru)

УДК 616.211-001.19:577.121.7:616.248

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-146–158

Для цитирования: Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Секреторно-экссудативная реакция слизистой носа на воздействие холодного воздуха у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 146–158

## Секреторно-экссудативная реакция слизистой носа на воздействие холодного воздуха у больных бронхиальной астмой

Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания  
Россия, 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Сочетанная гиперреактивность дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) к холодовому и гипоосмотическому стимулам приводит к ухудшению функции внешнего дыхания и контроля над заболеванием по сравнению с больными с изолированной гиперреактивностью к одному из стимулов или ее отсутствием, что может быть связано с отеком и гиперсекрецией слизи.

**Цель исследования.** Оценка процессов секреции муцинов, экссудации плазмы и окислительного стресса в ответ на дыхание холодным воздухом у больных БА с сочетанной холодовой и гипоосмотической реактивностью дыхательных путей на примере слизистой носа.

**Материал и методы.** Назальный лаваж брали у 23 больных БА до и после (1 мин, 15 и 30 мин) пробы с 5-минутной гипервентиляцией холодным воздухом через нос. Секрецию слизистой носа оценивали по содержанию общего белка (ОБ), общих углеводов (ОУ) и муцинов (MUC5AC и MUC5B), экссудацию – по уровню  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ), окислительный стресс – по образованию реагирующих с тиобарбитуровой кислотой веществ (ТБКРВ) в лаважной жидкости.

**Результаты.** По результатам бронхопровокационных проб с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) и ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ) больные были разделены на три группы: 1 – без реакции на ИГХВ или ИДВ ( $n = 6$ ), 2 – с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (падение  $\Delta\text{ОФВ}_1$  на 10% и более) ( $n = 11$ ), 3 – с изолированной гиперреактивностью дыхательных путей на один из этих стимулов ( $n = 6$ ). В общей группе больных средние уровни ОБ, ОУ,  $\alpha_2$ -МГ и ТБКРВ увеличивались в лаважной жидкости после пробы с холодным воздухом на 63%, 109, 47 и 68% соответственно, тогда как содержание MUC5AC и MUC5B снижалось на 15 и 20% соответственно. Секреция и экссудация слизистой носа были более выраженными у больных группы 2 по сравнению с другими группами. Окислительный стресс был менее выражен у больных группы 1. Среди обнаруженных корреляций между реакциями бронхов на ИГХВ/ИДВ и изменениями в содержании биомаркеров в лаважной жидкости после пробы с холодным воздухом наибольший интерес представляют две: 1) между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после ИГХВ и содержанием ОУ на 15 мин ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,0401$ ) и 30 мин ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,0034$ ) восстановительного периода; 2) между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после ИДВ и изменением  $\alpha_2$ -МГ на 1 мин после пробы ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,0242$ ).

**Заключение.** В соответствии с моделью единого респираторного тракта обнаруженные корреляции могут указывать на отрицательные последствия пролонгированной секреции муцинов для реакции бронхов на холодовой стимул и усиленную экссудацию плазмы в слизистой как фактор гипоосмотической реактивности дыхательных путей. Слизистая носа является перспективной моделью для исследования

✉ Перельман Юлий Михайлович, e-mail: jperelman@mail.ru.

молекулярных основ процессов секреции, экссудации и окислительного стресса в дыхательных путях у больных БА.

**Ключевые слова:** астма, слизистая носа, секреция, экссудация, окислительный стресс, дыхание холодным воздухом.

## ВВЕДЕНИЕ

Климатические условия – низкая температура и влажность вдыхаемого воздуха – определяют сезонность обострения заболевания у больных бронхиальной астмой (БА), страдающих, соответственно, холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. На примере более 300 больных БА показано, что изолированная холодовая гиперреактивность дыхательных путей существенно превышает изолированную гиперреактивность на гипоосмотический стимул (31% против 17%), однако наибольшую долю (34%) в исследованной популяции составляют больные с сочетанной гиперреактивностью на оба стимула – холодовой и гипоосмотический [1]. Необходимость совместного исследования холодовой и осмотической гиперреактивностей дыхательных путей продиктована их превалированием среди больных БА в условиях континентального климата, а также сходством потенциальных механизмов действия этих двух триггеров, опосредованных ионными каналами с транзиторным рецепторным потенциалом семейства TRP [2, 3]. Потеря влаги дыхательными путями и повышение осмолярности также могут обуславливать реакцию дыхательных путей на холодный воздух [4].

Обструкция дыхательных путей включает быструю реакцию бронхоконстрикции и медленные реакции – отек слизистой и гиперсекрецию муцинов [5]. Муцины представляют собой гигантские молекулы гликопротеинов, в которых углеводная часть доминирует над белковой частью. В дыхательных путях человека обнаружена экспрессия нескольких муцинов, среди которых главными гель-формирующими муцинами являются MUC5AC и MUC5B [6]. Гиперсекреция муцинов сопровождает многие заболевания дыхательных путей, в том числе и БА [6]. Специфичным показателем формирования отека и воспаления тканей рассматривают экссудацию плазмы, которая, в отличие от секреции муцинов, не находится под контролем нервных рефлексов в ответ на раздражители [7]. Повышенная проницаемость кровеносных сосудов и проникновение из кровяного русла альбумина и провоспалительных медиаторов были связаны с ранними проявлениями ухудшения контроля астмы [8].

Ранее мы сообщали о секреции муцинов слизистой носа у больных БА в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом [9]. Использование слизистой носа представляется нам перспективной моделью для изучения реакций дыхательных путей на различные стимулы благодаря доступности, лучшей контролируемости при проведении процедуры отбора лаважной жидкости по сравнению с нижними дыхательными путями, меньшим дискомфортом для пациента и существенно меньшей опасностью бронхоспазма при проведении пробы. Несмотря на очевидные отличия слизистой носа от слизистой нижних дыхательных путей, респираторный тракт рассматривается как единая морфофункциональная система [10]. Слизистая носа уже была использована в качестве модели для исследований процессов секреции и экссудации в дыхательной системе в целом [11], а эпителиальные клетки носовой полости были предложены для исследования воспаления нижних дыхательных путей *in vitro* [12]. Холодный воздух является сильным стимулом, чтобы вызвать реакцию слизистой носа, и проявляющим эффект как благодаря низкой температуре, так и гиперосмолярности [4, 13].

Цель настоящей работы состояла в установлении вклада медленных реакций – гиперсекреции и отека, а также окислительного стресса в развитие реактивности дыхательных путей и ухудшение контроля болезни у больных БА с сочетанной гиперреактивностью на холодовой и осмотический стимулы, используя слизистую носа в качестве модели. Для этого анализировали биомаркеры секреции муцинов, экссудации плазмы и окислительного стресса до и после дыхания холодным воздухом и сравнивали группы больных с различной реакцией дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 23 больных БА легкой и умеренной степени тяжести в возрасте 21–62 лет (средний возраст  $40,6 \pm 10,4$  лет), восемь мужчин и 15 женщин. Холодовую и осмотическую гиперреактивность дыхательных путей больных БА определяли в ходе изокапнической гипервентиляции холодным воздухом

(ИГХВ) и ингаляции дистиллированной водой (ИДВ) [1]. Пробу ИГХВ проводили путем гипервентиляции в течение 3 мин охлажденной до  $-20^{\circ}\text{C}$  воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Пробу с ИДВ проводили с использованием ультразвукового ингалятора Thomex L-2 (Польша). Исследование включало две последовательные ингаляции (1 – 30 мл 0,9%-го раствора NaCl, 2 – 30 мл дистиллированной воды при температуре  $37,3^{\circ}\text{C}$ ) длительностью 3 мин каждая. Для каждой пробы вентиляционную функцию легких тестировали перед началом бронхопровокации и после нее на 1- и 5-й мин восстановительного периода. Проба считалась положительной при падении объема форсированного выдоха за 1 с ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) на 10% и более от базовой величины.

Отбор назальной лаважной жидкости и пробу с гипервентиляцией холодным воздухом через нос выполняли по процедуре [9]. Пациент вдыхал холодный воздух в режиме гипервентиляции через нос с использованием детской анестезиологической маски и выдыхал через рот в течение 5 мин. Всем пациентам выполняли забор лаважной жидкости из носовой полости до (контроль) и через 1 мин, 15 и 30 мин после проведения холодовой провокации. Перед первичным забором лаважной жидкости носовой проход промывали не менее трех раз 0,9%-м раствором NaCl при температуре  $(36 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ . Назальный лаваж проводили с использованием шприца со специальной силиконовой насадкой. Для этого носовую полость заполняли 3 или 5 мл 0,9%-го раствора NaCl, выдерживали его в течение 1 мин, после чего отбирали обратно в шприц и переносили в мерную стеклянную пробирку для измерения объема извлеченной жидкости. С целью минимизации потерь лаважной жидкости вводимый в носовую полость объем 0,9%-го NaCl (3 или 5 мл) определяли в ходе предварительной промывки носового прохода. Собранную лаважную жидкость интенсивно перемешивали и отбирали 0,5 мл в другую пробирку для последующего анализа реагирующих с тиобарбитуровой кислотой веществ (ТБКРВ). Оставшуюся часть жидкости центрифугировали при 2 900 об/мин в течение 15 мин, отбирали аликвоты супернатанта для анализа биомаркеров и хранения. Образцы замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Общие углеводы (ОУ) анализировали фенол-серным методом по адаптированной процедуре [14], используя лактозу для построения калибровочной кривой. Общий белок (ОБ) определяли микрометодом Брэдфорд [15], используя 100 мкл лаважной жидкости и человеческий сы-

вороточный альбумин для построения калибровочной кривой. Содержание ТБКРВ определяли по методу [16]. Содержание ТБКРВ выражали в эквивалентном содержании малонового диальдегида (МДА). Содержание муцинов MUC5AC и MUC5B определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов CSB-E10109h и CSB-E11201h (Cusabio Biotech Co. Ltd., КНР), а также SEA756Hu и SEA684Hu (Cloud-Clone Corp., США). Содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) определяли методом ИФА с использованием коммерческого набора  $\alpha_2$ -Macroglobulin ELISA Kit (Immundiagnostik AG, Германия). Поскольку при проведении назального лаважа пациентам вводили разный объем 0,9%-го NaCl (3 или 5 мл), общее содержание биомаркеров в лаважной жидкости рассчитывали как произведение концентрации компонента и объема извлеченной жидкости.

Статистический анализ (Statistica 8.0; Microsoft Office Excel 2003) выполняли на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения уровня статистической значимости различий использовали парный и непарный критерии *t* Стьюдента, в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова – Смирнова и Уилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (*r*). В работе использованы следующие обозначения: *M* – среднее, *m* – ошибка среднего, *n* – число пациентов в группе; принимали во внимание уровни значимости (*p*) 0,05; 0,01; 0,001.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам бронхопровокационных проб больные БА были разделены на группы: (табл. 1) группа 1 – без реакции на холодовой стимул или ингаляцию дистиллированной водой (*n* = 6), группа 2 – сочетанная гиперреактивность дыхательных путей на оба стимула (ИГХВ и ИДВ) (*n* = 11), группа 3 – изолированная гиперреактивность дыхательных путей на один из этих двух стимулов (*n* = 6). Пациенты с изолированной гиперреактивностью на один из двух стимулов были объединены в одну группу из-за малого числа таких пациентов, а также близких клинических характеристик и значений параметров функции внешнего дыхания в данных популяциях, как показано ранее [1].

В целом пациенты хорошо переносили процедуру пробы с холодным воздухом и сбор назальной лаважной жидкости. Десять пациентов сообщали об отсутствии каких-либо негативных

симптомов в процессе дыхания холодным воздухом через нос или после пробы. Остальные пациенты среди негативных симптомов называли заложенность носа ( $n = 4$ ), тяжелое дыхание

( $n = 1$ ), кашель и раздражение горла ( $n = 6$ ), чувство раздражения в носу ( $n = 5$ ). Объем извлеченной лаважной жидкости существенно не различался между группами больных (см. табл. 1).

Таблица 1

| Параметры вентиляционной функции легких и реакция бронхов в ответ на ИГХВ и ИДВ по группам больных БА, $M \pm m$ |                         |                          |                         |                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Показатель                                                                                                       | Группа 1<br>( $n = 6$ ) | Группа 2<br>( $n = 11$ ) | Группа 3<br>( $n = 6$ ) | $p$                                                          |
| ОФВ <sub>1</sub> , л                                                                                             | $3,1 \pm 0,39$          | $2,8 \pm 0,22$           | $3,2 \pm 0,12$          | $p_{1-2} = 0,364$<br>$p_{1-3} = 0,735$<br>$p_{2-3} = 0,134$  |
| ОФВ <sub>1</sub> , % долж.                                                                                       | $91,8 \pm 3,6$          | $91,8 \pm 3,6$           | $102,1 \pm 4,0$         | $p_{1-2} = 0,442$<br>$p_{1-3} = 0,086$<br>$p_{2-3} = 0,054$  |
| ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % долж.                                                                                   | $95,8 \pm 1,6$          | $95,8 \pm 1,6$           | $96,4 \pm 1,6$          | $p_{1-2} = 0,061$<br>$p_{1-3} = 0,796$<br>$p_{2-3} = 0,049$  |
| $\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> после ИГХВ, %                                                                          | $0,26 \pm 1,56$         | $-21,86 \pm 4,70$        | $-14,00 \pm 6,19$       | $p_{1-2} = 0,003$<br>$p_{1-3} = 0,0495$<br>$p_{2-3} = 0,327$ |
| $\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> после ИДВ, %                                                                           | $-1,91 \pm 2,06$        | $-20,00 \pm 3,94$        | $-5,17 \pm 2,39$        | $p_{1-2} = 0,006$<br>$p_{1-3} = 0,326$<br>$p_{2-3} = 0,0195$ |
| Объем лаважной жидкости, мл:                                                                                     |                         |                          |                         | Диапазон для четырех точек:                                  |
| контроль                                                                                                         | $4,4 \pm 0,2$           | $4,1 \pm 0,3$            | $3,9 \pm 0,3$           | $p_{1-2} = 0,64-0,83$                                        |
| 1 мин                                                                                                            | $4,1 \pm 0,2$           | $3,8 \pm 0,3$            | $4,0 \pm 0,1$           | $p_{1-3} = 0,60-0,87$                                        |
| 15 мин                                                                                                           | $4,3 \pm 0,3$           | $3,9 \pm 0,3$            | $4,1 \pm 0,3$           | $p_{2-3} = 0,40-0,91$                                        |
| 30 мин                                                                                                           | $4,3 \pm 0,2$           | $4,0 \pm 0,4$            | $4,3 \pm 0,3$           |                                                              |

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Для оценки секреции и экссудации плазмы слизистой носа в ответ на дыхание холодным воздухом определяли несколько параметров в назальной лаважной жидкости: общий белок (ОБ), общие углеводы (ОУ) и  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ) до пробы (контроль) и через 1 мин, 15 и 30 мин после пробы, индивидуальные муцины (MUC5AC и MUC5B) до (контроль) и на 1-й мин после пробы. Крупные конгломераты муцинов в лаважной жидкости осаждали центрифуги-

рованием, поэтому только растворимые формы муцинов присутствовали в анализируемой надосадочной жидкости. В результате наборы для ИФА в большинстве случаев дали результаты для MUC5AC и MUC5B ниже предела их количественного определения. Поэтому концентрацию этих муцинов выражали в единицах оптической плотности ( $ОП_{450\text{ нм}}$ ), а полученные величины их содержания носят только сравнительный характер (табл. 2).

Таблица 2

| Содержание маркеров секреции, экссудации и окислительного стресса в назальной лаважной жидкости в ответ на провокацию холодным воздухом в общей группе больных ( $n = 23$ ), $M \pm m$ |                        |                        |                        |                        |                   |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| Показатель                                                                                                                                                                             | ОБ, мкг                | ОУ, мкг                | $\alpha_2$ -МГ, мкг    | ТБКРВ, мкмоль          | MUC5AC, у.е.      | MUC5B, у.е.          |
| Контроль                                                                                                                                                                               | $190,6 \pm 25,5$       | $33,4 \pm 4,0$         | $1,33 \pm 0,39$        | $0,95 \pm 0,17$        | $9,68 \pm 1,21$   | $7,28 \pm 0,83$      |
| 1 мин                                                                                                                                                                                  | $311,5 \pm 39,8^{***}$ | $69,9 \pm 14,0^{***}$  | $1,96 \pm 0,39$        | $1,60 \pm 0,28^{§§§}$  | $8,19 \pm 1,15^*$ | $5,79 \pm 0,67^{**}$ |
| 15 мин                                                                                                                                                                                 | $270,6 \pm 34,8$       | $53,8 \pm 8,0^{***}$   | $1,02 \pm 0,27$        | $1,37 \pm 0,20^{§§}$   | –                 | –                    |
| 30 мин                                                                                                                                                                                 | $310,7 \pm 39,3^§$     | $51,1 \pm 8,4^{**}$    | $1,25 \pm 0,33$        | $1,49 \pm 0,21^{§§}$   | –                 | –                    |
| Корреляции (r) по ОБ                                                                                                                                                                   | –                      | $0,603$<br>$p < 0,001$ | $0,582$<br>$p < 0,001$ | $0,470$<br>$p < 0,001$ | –                 | –                    |
| Корреляции (r) по ОУ                                                                                                                                                                   | $0,603$<br>$p < 0,001$ | –                      | $0,276$<br>$p < 0,05$  | $0,228$<br>$p < 0,05$  | –                 | –                    |

Примечание. У.е. – условные единицы, рассчитанные как произведение  $ОП_{450\text{ нм}}$  и объема лаважной жидкости. § и \* – уровни значимости различий после пробы с холодным воздухом по сравнению с контролем, рассчитанные по парному t-критерию Стьюдента (§) или критерию Уилкоксона (\*): § и \* –  $p < 0,05$ ; §§ и \*\* –  $p < 0,01$ ; §§§ и \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Изменения в содержании ОБ отражают как секрецию муцинов, так и экссудацию плазмы. Содержание ОУ показывает общую секрецию муцинов, однако экссудация плазмы может также вносить свой вклад в этот показатель, поскольку многие белки плазмы гликозилированы, а кроме того, глюкоза плазмы может присутствовать в назальных секретах, если содержание сахара в крови превышает определенный порог слизистой для глюкозы [17]. Более специфичными биомаркерами процессов секреции и экссудации являются индивидуальные муцины MUC5AC и MUC5B для секреции и компонент плазмы  $\alpha_2$ -МГ для экссудации. Корреляционный анализ обнаружил взаимосвязи между уровнями ОБ и ОУ, с одной стороны, и ОБ и  $\alpha_2$ -МГ, с другой (см. табл. 2). Напротив, содержание ОУ было слабо связано с содержанием как  $\alpha_2$ -МГ, так и ТБКРВ. Это свидетельствует о том, что динамика содержания ОБ отражает как секрецию слизистой муцинов, так и экссудацию слизистой плазмы, тогда как уровни ОУ и  $\alpha_2$ -МГ являются преимущественно показателями секреции и экссудации соответственно.

В общей группе больных уровни ОБ, ОУ и  $\alpha_2$ -МГ в среднем увеличивались после пробы с холодным воздухом, тогда как уровни MUC5AC и MUC5B снижались. Увеличение  $\alpha_2$ -МГ не было статистически достоверным. В течение 30 мин после пробы ОБ оставался на высоком уровне, а содержание ОУ постепенно снижалось, хотя и не достигало исходного уровня через 30 мин. Среднее содержание  $\alpha_2$ -МГ снижалось на 15 мин после пробы и приближалось к исходному уровню к 30-й мин восстановительного периода. Изменение содержания ОУ в назальной жидкости сразу после пробы коррелировало с ОФВ<sub>1</sub> в общей группе больных БА:  $r = 0,64$  ( $p = 0,0008$ ).

Исходный уровень ОБ, а также уровень  $\alpha_2$ -МГ в назальной жидкости сразу после холодовой пробы имели отрицательные корреляции с  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> в ответ на ИДВ:  $r = -0,60$  ( $p = 0,0035$ ) и  $r = -0,51$  ( $p = 0,0147$ ) соответственно.

Различия между группами пациентов статистически недостоверны из-за высокой степени варьирования содержания биомаркеров между пациентами. Среднее содержание ОУ в группе 1 (без реактивности к холодному воздуху и дистиллированной воде) сразу после пробы с холодным воздухом было выше, чем в других группах. Однако в отличие от двух других групп это увеличение статистически недостоверно по сравнению с исходным уровнем до пробы (рис. 1, а). Так же как в общей группе больных, в группе 2 (сочетанная гиперреактивность к холодному воздуху и дистиллированной воде) выявлена положительная корреляция между ОФВ<sub>1</sub> и изменением содержания ОУ в назальной жидкости сразу после пробы с холодным воздухом ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,0061$ ). В группе 2 обнаружена отрицательная корреляция между  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> в ответ на ИГХВ и содержанием ОУ на 15-й мин ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,0401$ ) и 30-й мин ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,0034$ ) восстановительного периода. В двух других группах подобных корреляций не обнаружено.

Повышенную величину среднего содержания ОУ в группе 1 сразу после пробы обеспечивали результаты для одного больного с необычно высоким уровнем углеводов на 1-й мин (см. рис. 1, а). Когда результаты для этого больного были исключены, среднее значение для группы 1 в этой точке стало ниже, чем для группы 2 и сходно с группой 3 (см. рис. 1, б). Более того, увеличение ОУ в группе 1 после пробы стало статистически достоверным по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 1, б).

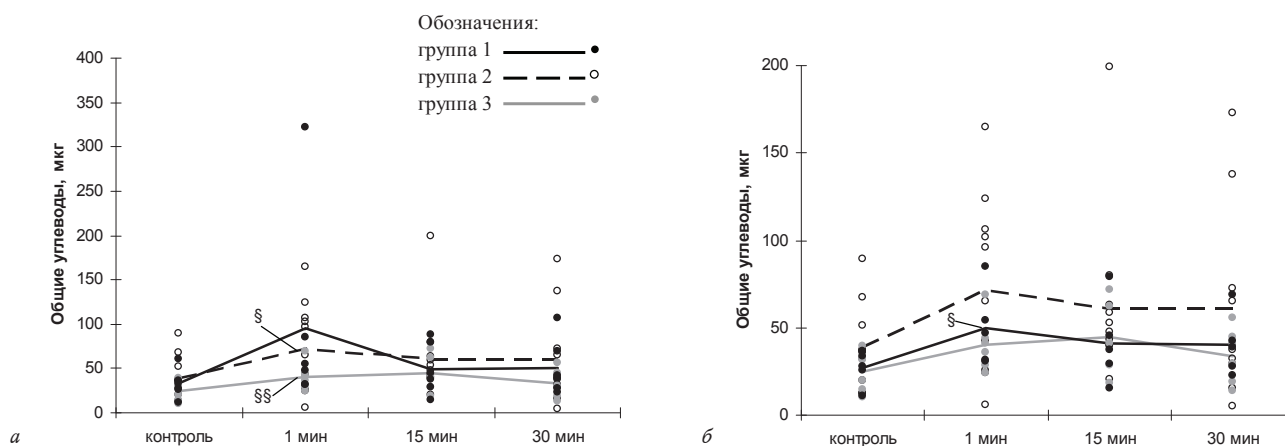


Рис. 1. Содержание общих углеводов в лаважной жидкости по группам больных до и после пробы с холодным воздухом (а) и то же самое за исключением одного больного из группы 1 с крайне высоким значением ОУ (б): линии – средние изменения по группам; маркеры – значения для индивидуальных пациентов; § –  $p < 0,05$ ; §§ –  $p < 0,01$  (увеличение показателя в группе на 1-й мин после пробы по сравнению с контролем)

Наибольшие средние значения ОБ отмечены в группе 2 (рис. 2). ОФВ<sub>1</sub> в группе 2 умеренно коррелировал с изменениями содержания ОБ после пробы ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,041$ ). У больных группы 3 ΔОФВ<sub>1</sub> после ИДВ имели отрицательную корреляцию с изменениями ОБ сразу после холодовой пробы ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,0191$ ), в то время как ΔОФВ<sub>1</sub> после ИГХВ положительно коррелировала с этой величиной ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,0447$ ).

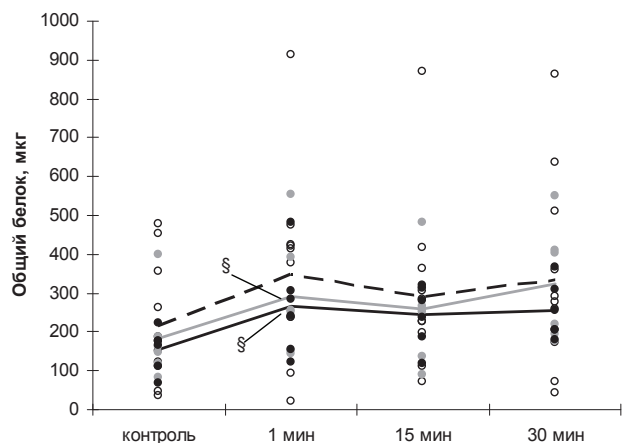


Рис. 2. Содержание общего белка в лаважной жидкости по группам больных до и после пробы с холодным воздухом. Для обозначений см. рис. 1

Изменения концентраций индивидуальных муцинов MUC5AC и MUC5B после дыхания холодным воздухом не связаны с изменениями содержания ОУ за несколькими исключениями: из 23 человек, включенных в группы, только 7 пациентов имели более высокую концентрацию MUC5AC и 5 — муцина MUC5B после пробы. Такие пациенты преимущественно принадлежали к группе 2 (рис. 3). У всех остальных пациентов концентрация муцинов снижалась или не изменялась после дыхания холодным воздухом. В среднем для группы 2 отмечено наименьшее снижение обоих муцинов: 3,8 и 5,8% от исходного уровня для MUC5AC и MUC5B соответственно. Наибольшее снижение наблюдали в группе 1 для концентрации MUC5AC (25,3%) и в группе 3 для MUC5B (21,6%) (рис. 3).

Среднее содержание  $\alpha_2$ -МГ в назальной лаважной жидкости было ниже в группе 1 до и после пробы по сравнению с группой 2, увеличивалось на 1-й мин после пробы в обеих группах, затем снижалось к 15-й мин и мало изменялось до 30-й мин (рис. 4). Обнаружено статистически недостоверное увеличение уровня  $\alpha_2$ -МГ сразу после ИГХВ в обеих группах. Среднее содержание  $\alpha_2$ -МГ для группы 3 изменялось мало в течение 30 мин после пробы с холодным воздухом (рис. 4).

У больных группы 2 величина ΔОФВ<sub>1</sub> после ИДВ имела умеренную отрицательную связь с изменением уровня  $\alpha_2$ -МГ в лаважной жидкости сразу после холодовой пробы по сравнению с начальным уровнем:  $r = -0,67$ ;  $p = 0,0242$ .

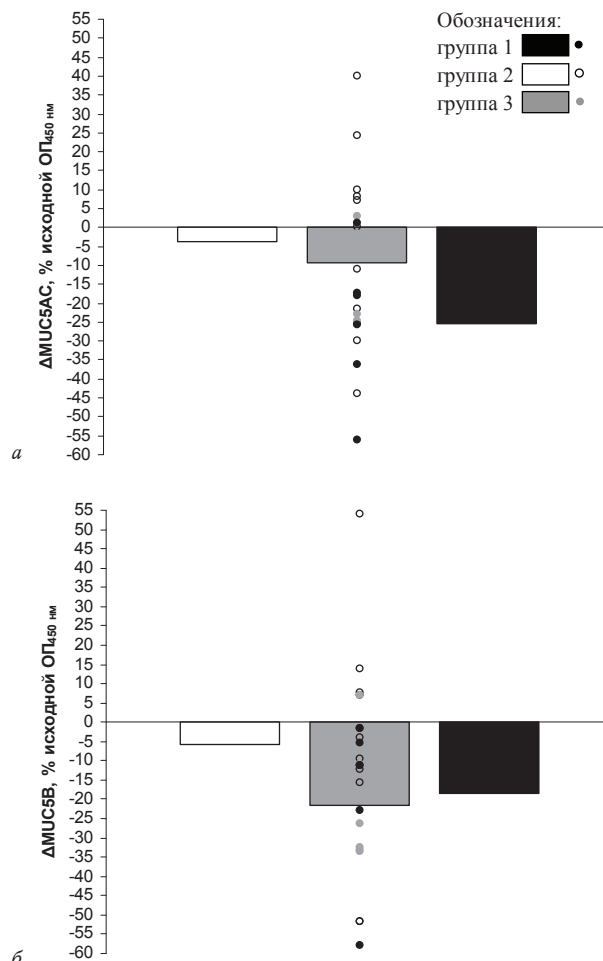


Рис. 3. Изменение содержания MUC5AC (а) и MUC5B (б) по группам больных до и после пробы с холодным воздухом: гистограммы изображают средние изменения по группе, маркеры — изменения для индивидуальных пациентов

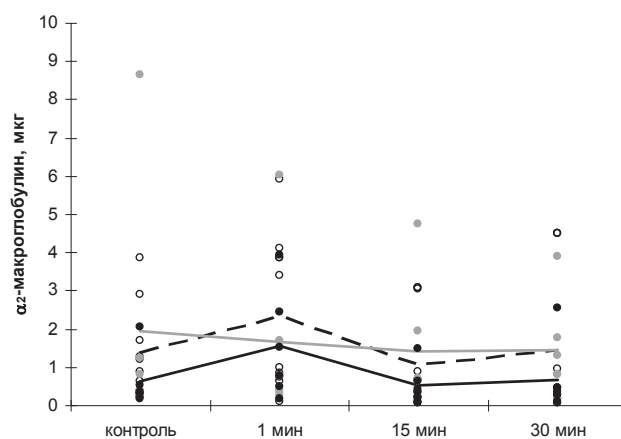


Рис. 4. Содержание  $\alpha_2$ -МГ в лаважной жидкости по группам больных до и после пробы с холодным воздухом. Для обозначений см. рис. 1

Увеличение содержания ТБКРВ в лаважной жидкости после холодовой пробы – общая тенденция для всей совокупности пациентов. При этом уровень ТБКРВ в общей группе был достоверно выше как сразу после дыхания холодным воздухом, так и на 15- и 30-й мин восстановительного периода по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 2). Для групп больных изменения среднего содержания ТБКРВ характеризовались увеличением сразу после пробы и небольшим последующим снижением в группах 1 и 2 или увеличением в группе 3. Статистически достоверное увеличение ТБКРВ после пробы с холодным воздухом отмечено только в группе 2 (рис. 5).

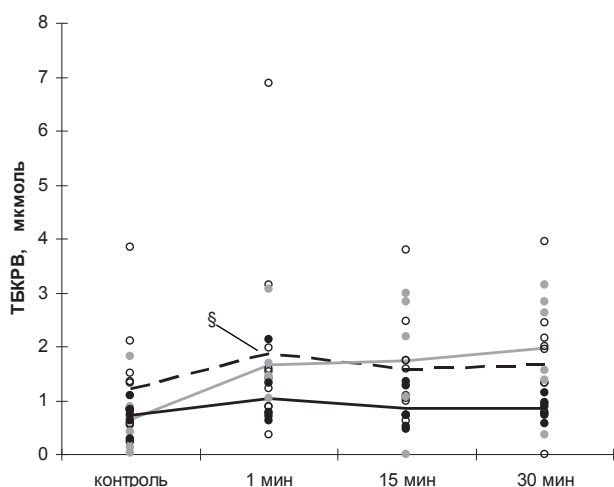


Рис. 5. Содержание ТБКРВ в лаважной жидкости по группам больных до и после пробы с холодным воздухом. Для обозначений см. рис. 1

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя БА рассматривается как заболевание нижних дыхательных путей, многие наблюдения свидетельствуют, что верхние дыхательные пути также вовлечены в развитие заболевания, тем самым подтверждая модель единого респираторного тракта [10]. Риниты и хронические риносинуситы тесно связаны с БА, как показано на основе эпидемиологических, клинических и патофизиологических исследований. Слизистая носа при хроническом риносинусите претерпевает изменения, сходные с таковыми в слизистой бронхов при астме, включая отек слизистой, гиперплазию бокаловидных клеток и гипертрофию желез [10].

Увеличение содержания как ОБ, так и ОУ после воздействия холодового стимула свидетельствует об усилении и секреции слизистой носа, экссудации плазмы. Уровень белка существенно превышает уровень углеводной компоненты как до, так и после воздействия стимула (см. табл. 2). Различия между группами больных, отличаю-

щихся по гиперреактивности дыхательных путей, были несущественными, хотя больные из группы с сочетанной гиперреактивностью на оба стимула обычно имели более высокие значения ОБ и ОУ, чем больные из двух других групп (см. рис. 1, 2). Общий характер изменений показателей в группах больных после пробы может означать нормальную физиологическую реакцию на холодный воздух, а не патологический процесс. Это подтверждают положительные связи  $\Delta\text{ОФВ}_1$  с изменением уровня ОУ сразу после дыхания холодным воздухом в общей группе больных и в группе 2 с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула, а также с изменением содержания ОБ в группе 2. Однако, как показал корреляционный анализ между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после ИГХВ и содержанием ОУ в лаважной жидкости на 15- и 30-й мин после холодовой пробы, сохранение повышенного уровня ОУ в группе 2 в течение восстановительного периода, возможно, отражает аналогичные процессы в нижних дыхательных путях в соответствии с моделью единого респираторного тракта. Это, в свою очередь, может вести к ухудшению функции внешнего дыхания в ответ на ИГХВ.

Скорее неожиданный результат получен для индивидуальных муцинов MUC5AC и MUC5B, содержание которых оказалось крайне низким в назальной лаважной жидкости, а изменения после холодовой пробы часто носили обратный характер по сравнению с изменениями ОУ (см. рис. 1, 4). Это возможно связано как с природой этих муцинов, которые представляют собой крупные молекулы, что затрудняет работу с ними [18], так и с особенностью использовавшихся наборов для ИФА (Cusabio Biotech Co., Ltd.; Cloud-Clone Corp.). Используемые в наборе для образования комплекса с муцинами антитела получены против полипептидных фрагментов рекомбинантных белков. Поэтому любые изменения углеводного состава или белковой компоненты секретируемых муцинов могут влиять на специфичность антител, использованных при ИФА, к этим муцинам. Действительно, ранее показано, что муцины MUC5AC и MUC5B претерпевают сложный путь олигомеризации в процессе синтеза и секреции, так что конечная четверичная структура макромолекул зависит от условий микроокружения [19, 20].

Хотя количественное определение уровня муцинов MUC5AC и MUC5B методом ИФА имеет ограниченную диагностическую ценность [21], интерес представляют обнаруженная взаимосвязь между изменениями этих двух муцинов после пробы [9], а также меньшее снижение концентрации

обоих муцинов в группе пациентов с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей по сравнению с другими группами (см. рис. 3). Снижение уровня муцинов после холодовой пробы возможно связано с окислительным стрессом, в результате которого муцины могли бы подвергнуться окислению, изменить структуру молекул и стать менее узнаваемыми для антител из ИФА наборов. Однако больные из группы с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей показали наименьшее снижение MUC5AC и MUC5B (см. рис. 3) на фоне более высокого уровня ТБКРВ в назальной лаважной жидкости после пробы (см. рис. 5), что не подтверждает это предположение.

Повышение уровня маркера окислительного стресса (ТБКРВ) в слизи носа после пробы с холодным воздухом (см. табл. 2, рис. 5) соответствует обнаруженному ранее увеличению продуктов перекисного окисления в нижних дыхательных путях после холодового воздействия [22], а, следовательно, может быть повреждающим фактором слизистой при дыхании холодным воздухом. Более высокий уровень ТБКРВ в группах 2 и 3 после пробы с холодным воздухом по сравнению с группой 1 хотя и был статистически недостоверным, свидетельствует в пользу того, что окислительный стресс является фактором развития реактивности дыхательных путей к ИГХВ и ИДВ.

$\alpha_2$ -МГ был рекомендован для оценки экссудации плазмы в слизи носа [23]. В среднем по всей совокупности больных содержание этого биомаркера возрастало в лаважной жидкости после пробы с холодным воздухом (см. табл. 2), а также в группах с сочетанной реактивностью и с ее отсутствием (см. рис. 4). Однако большой разброс значений для  $\alpha_2$ -МГ среди пациентов не может подтвердить повышенной экссудации плазмы крови по сравнению с изменениями ОБ в ответ на холодовой стимул. Эффект гипертонического раствора на слизистую носа был также несущественным в отношении экссудации  $\alpha_2$ -МГ, тогда как в присутствии гистамина гипертонический раствор значительно усиливал выход этого биомаркера [24]. Тем не менее если допущение о единстве физиологического состояния верхних и нижних дыхательных путей при БА верно, повышенная экссудация плазмы, то есть повышенная проницаемость кровеносных сосудов нижних дыхательных путей, может быть негативным фактором при воздействии осмотического стимула (дистиллированной воды). Так, в общей группе больных содержание  $\alpha_2$ -МГ в назальной жидкости сразу после дыхания холодным воздухом

имело отрицательную корреляцию с изменением  $\text{ОФВ}_1$  в ответ на ИДВ, а у пациентов группы 2, показавших большее падение  $\text{ОФВ}_1$  в ответ на ИДВ (см. табл. 1), обнаружена обратная связь этой величины с изменением уровня  $\alpha_2$ -МГ сразу после холодовой пробы по сравнению с начальным уровнем.

Таким образом, изменения общих маркеров секреции, экссудации и окислительного стресса (ОБ, ОУ, ТБКРВ) демонстрируют усиление этих процессов в слизистой носа в ответ на дыхание холодным воздухом, тогда как специфические биомаркеры (муцины MUC5AC и MUC5B,  $\alpha_2$ -МГ) не позволяют сделать столь однозначных выводов, что может отражать особенности этих биомаркеров. Отмечены статистически незначимые различия в содержании биомаркеров до и после дыхания холодным воздухом между группами больных, разделенных на основании бронхопровокационных проб на холодовой и гипоосмотический стимулы. Однако группа с сочетанной реактивностью дыхательных путей на оба стимула имела в целом более высокие показатели секреции, экссудации и окислительного стресса по сравнению с группами с изолированной реактивностью или ее отсутствием. Обнаруженная корреляция между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после ИГХВ и повышенным уровнем ОУ в течение восстановительного периода говорит в пользу вклада продолжительной секреции в развитие холодовой реактивности дыхательных путей. Аналогично корреляция между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после ИДВ и увеличением уровня  $\alpha_2$ -МГ в назальной жидкости сразу после пробы с холодным воздухом указывает на потенциальную связь между повышенной экссудацией и осмотической реактивностью дыхательных путей. Следует обратить внимание на возможность использования этих биомаркеров при прогнозировании развития реактивности нижних дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы.

## ВЫВОДЫ

1. Дыхание холодным воздухом больными БА сопровождалось увеличением содержания общего белка, общих углеводов, ТБКРВ в назальной лаважной жидкости, что свидетельствует об усилении процессов секреции, экссудации и окислительного стресса слизистой носа в ответ на холодовой стимул. Анализ индивидуальных муцинов (растворимые формы MUC5AC и MUC5B) не подтвердил предположения об усилении их секреции, а увеличение уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина было статистически недостоверным.

2. Группы больных с различной реактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы не имели статистически значимых различий в содержании биомаркеров до и после дыхания холодным воздухом. Отмечены более выраженные показатели секреции и экссудации у больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холод и гипоосмотический стимул по сравнению с группами больных с реакцией на один из этих стимулов или с ее отсутствием. Окислительный стресс менее выражен у больных БА без реакции на оба стимула по сравнению с двумя другими группами.

3. Обнаруженные корреляции между величиной  $ОФВ_1$  у больных БА и ее изменениями в ответ на бронхопровокационную пробу с холодным воздухом, с одной стороны, и содержанием биомаркеров секреции, с другой, свидетельствуют в пользу негативного эффекта продолжительной секреции муцинов после дыхания холодным воздухом на реакцию бронхов у больных астмой с сочетанной реактивностью дыхательных путей. У таких больных повышенная экссудация плазмы также может быть одним из факторов в развитии гипоосмотической реактивности.

4. Слизистая носа является перспективной моделью для исследования взаимосвязей и молекулярных основ процессов секреции, экссудации и окислительного стресса в дыхательных путях у больных бронхиальной астмой.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Некрасов Э.В. – разработка концепции и дизайна, проведение экспериментальной части, анализ и интерпретация результатов, подготовка рукописи. Приходько А.Г. – дизайн исследования, клиническое обследование больных, обоснование рукописи, анализ и интерпретация результатов. Перельман Ю.М. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано Российским научным фондом (грант № 14-25-00019) в части исследования осмотической гиперреактивности дыхательных путей и РФФИ (грант № 17-54-5316217) в части холод-индуцированной гиперсекреции.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 81Т от 29.07.14).

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы признательны Г.А. Макаровой (ДНЦ ФПД, г. Благовещенск) за помощь, оказанную при постановке иммуноферментного анализа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Ульяничев Н.В., Нарышкина С.В., Афанасьева Е.Ю. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 53: 36–41.
2. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.
3. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M., Prikhodko A.G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016; 469 (1): 260–263. DOI: 10.1134/S1607672916040074.
4. Cruz A.A., Togias A. Upper airways reactions to cold air // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 111–117. DOI: 10.1007/s11882-008-0020-z.
5. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Full Report 2007. U.S. Department of Health, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
6. Evans C.M., Koo J.S. Airway mucus: The good, the bad, the sticky // *Pharmacol. Therapeut.* 2009; 121: 332–348. DOI:10.1016/j.pharmthera.2008.11.001.
7. Persson C., Uller L. Roles of plasma exudation in asthma and COPD // *Clin. Experim. Allergy*. 2009; 39: 1626–1629. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03373.x.

8. Khor Y.H., Teoh A.K.Y., Lam S.M., Mo D.C.Q., Weston S., Reid D.W., Walters E.H. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates // *Clin. Experim. Allergy*. 2009; 39: 1659–1667. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03349.x.
9. Некрасов Э.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Захарова Э.В., Макарова Г.А. Секреция муцинов слизистой носа в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой с разной степенью тяжести и контролируемости заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 53: 42–49.
10. Stachler R.J. Comorbidities of asthma and the unified airway // *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5: S17–S22. DOI: 10.1002/alr.21615.
11. Greiff L., Andersson M., Coman W.B., Lindberg H., Marko-Varga G., Wallwork B., Persson C.G. Challenge-induced plasma exudation and mucinous secretion in human airways // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2005; 25: 241–245. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2005.00615.x.
12. McDougall C.M., Blaylock M.G., Douglas J.G., Brooker R.J., Helms P.J., Walsh G.M. Nasal epithelial cells as surrogates for bronchial epithelial cells in airway inflammation studies // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2008; 39: 560–568. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0325OC.
13. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces 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: 626–634. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.032.
14. Masuko T., Minami A., Iwasaki N., Majima T., Nishimura S.-I., Lee Y.C. Carbohydrate analysis by a phenol-sulfuric acid method in microplate format // *Anal. Biochem*. 2005; 339: 69–72. DOI: 10.1016/j.ab.2004.12.001.
15. Bradford M.M. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem*. 1976; 72: 248–254. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 392.
17. Wood D.M., Brennan A.L., Philips B.J., Baker E.H. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions // *Clinical Sci*. 2004; 106: 527–533. DOI: 10.1042/CS20030333.
18. Davies J.R., Wickstrom C., Thornton D.J. Gel-forming and cell-associated mucins: preparation for structural and functional studies. In: McGuckin M.A., Thornton D.J. (eds.) *Mucins: methods and protocols*. Methods in molecular biology. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2012: 329. DOI: 10.1007/978-1-61779-513-8.
19. Sheehan J.K., Kirkham S., Howard M., Woodman P., Kutay S., Brazeau C., Buckley J., Thornton D.J. Identification of molecular intermediates in the assembly pathway of the MUC5AC mucin // *J. Biol. Chem*. 2004; 279: 15698–15705. DOI: 10.1074/jbc.M313241200.
20. Ridley C., Kouvatso N., Raynal B.D., Howard M., Collins R.F., Desseyn J.L., Jowitt T.A., Baldock C., Davis C.W., Hardingham T.E., Thornton D.J. Assembly of the respiratory mucin MUC5B: a new model for a gel-forming mucin // *J. Biol. Chem*. 2014; 289: 16409–16420. DOI: 10.1074/jbc.M114.566679.
21. Некрасов Э.В., Макарова Г.А., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Ушакова Е.В., Перельман Ю.М. Использование иммуноферментного анализа для оценки секреции муцинов дыхательной системой человека // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 9: 126.
22. Горячкина Н.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010; 38: 12–15.
23. Howarth P.H., Persson C.G.A., Meltzer E.O., Jacobson M.R., Durham S.R., Silkoff P.E. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 115: S414–S441. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1134.
24. Greiff L., Andersson M., Wollmer P., Persson C.G.A. Hypertonic saline increases secretory and exudative responsiveness of human nasal airway in vivo // *Eur. Respir. J*. 2003; 21: 308–312. DOI: 10.1183/09031936.03.00290303.

Поступила в редакцию 21.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Некрасов Эдуард Витальевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

**Приходько Анна Григорьевна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

**Перельман Юлий Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, руководитель лаборатории, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

(✉) Перельман Юлий Михайлович, e-mail: jperelman@mail.ru.

УДК 616.211-001.19:577.121.7:616.248

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-146-158

For citation: Nekrasov E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Nasal mucosa secretion exudation response to cold air in bronchial asthma patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 146–158

## Nasal mucosa secretion exudation response to cold air in bronchial asthma patients

Nekrasov E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M.

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

### ABSTRACT

**Background.** Combined airway hyper responsiveness to cold and hypoosmotic stimuli in asthma patients results in impairment of lung respiration function and poor disease control compared to patients with isolated airway hyper responsiveness to only one of the stimuli or without such responsiveness that can be connected with edema or mucus hypersecretion.

**Aim.** The purpose of the study is the estimation of the processes of mucin secretion, plasma exudation and oxidative stress in response to cold air in asthma patients with combined airway responsiveness to cold and hypoosmotic stimuli using nasal mucosa as a model.

**Materials and methods.** 23 patients with asthma participated in the study. For the nasal lavage procedure, a nasal cavity was pre-washed at least three times in 5-min intervals with 5 ml saline solution ( $\sim 36^{\circ}\text{C}$ ). A control nasal lavage was done 5 min after the last washing with a dwelling time of 1 min in the nasal cavity. Directly after the control lavage, a cold air nasal challenge was done: a participant was asked to breathe deeply at the pace of a metronome to ensure hyperventilation inhaling cold air ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) through the nose and exhaling through the mouth for 5 min. Nasal lavages were taken at 1 min, 15, and 30 min after the challenge. Mucin secretion was estimated on the basis of total protein (TP) content, total carbohydrates (TC), and water-soluble forms of mucins MUC5AC and MUC5B in the lavage fluids. For the estimation of plasma exudation, the concentration of  $\alpha 2$ -macroglobulin ( $\alpha 2$ -MG) was measured. Oxidative stress was estimated by the content of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in lavage fluid. Lung function and airway responsiveness were studied by the forced expiration spirometry method and the bronchial challenge tests with isocapnic cold air hyperventilation (CAHV) and distilled water inhalation (DWI).

**Results.** According to the bronchial challenge tests, the patients were divided into groups: 1) without airway responsiveness to the cold and osmotic stimuli ( $n = 6$ ); 2) combined airway responsiveness to both stimuli (drop in  $\text{FEV}_1$  by 10% or more after CAHV and DWI) ( $n = 11$ ); 3) isolated airway responsiveness to only one of the stimuli ( $n = 6$ ). In the total group of asthma patients, the mean content of TP, TC,  $\alpha 2$ -MG, and TBARS increased by 63%, 109, 47, and 68%, respectively, after the cold air nasal challenge, whereas MUC5AC and MUC5B decreased by 15 and 20%, respectively. Secretion and exudation in the nasal mucosa were more pronounced in asthma patients of group 2 in comparison with other groups. Oxidative stress was lower in group 1. There were two interesting correlations between bronchi responsiveness to CAHV and DWI and changes in the content of the biomarkers after the cold air nasal challenge in group 2: 1)  $\Delta\text{FEV}_1$  after CAHV and TC level at 15 min ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,0401$ ) and at 30 min ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,0034$ ); 2)  $\Delta\text{FEV}_1$  after DWI and the change of  $\alpha 2$ -MG at 1 min after the cold air nasal challenge ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,0242$ ).

**Conclusion.** In accordance with the unified airway model, the found correlations may indicate that prolonged mucin secretion after cold air breathing is a negative factor for the bronchi response to cold air, whereas enhanced plasma exudation determines the bronchi responsiveness to a hypoosmotic stimulus. Nasal mucosa is a promising model for the simultaneous investigation of molecular processes of airway secretion, exudation and oxidative response in asthma patients.

**Key words:** asthma, nasal mucosa, secretion, exudation, oxidative stress, cold air challenge.

## REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P., Ul'yanychev N.V., Naryshkina S.V., Afanas'eva E.Yu. Osobennosti techeniya bronkhial'noy astmy u bol'nykh s izolirovannoy i sochetannoy giperreaktivnost'yu dykhatel'nykh putey na kholodovoy i gipoosmoticheskiy stimuly [Features of bronchial asthma clinical course in patients with isolated and combined airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmotic stimuli] // *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya – Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014; 53: 36–41 (in Russian).
2. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.
3. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M., Prikhodko A.G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016; 469 (1): 260–263. DOI: 10.1134/S1607672916040074.
4. Cruz A.A., Togias A. Upper airways reactions to cold air // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 111–117. DOI: 10.1007/s11882-008-0020-z.
5. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Full Report 2007. U.S. Department of Health, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
6. Evans C.M., Koo J.S. Airway mucus: The good, the bad, the sticky // *Pharmacol. Therapeut.* 2009; 121: 332–348. DOI:10.1016/j.pharmthera.2008.11.001.
7. Persson C., Uller L. Roles of plasma exudation in asthma and COPD // *Clin. Experim. Allergy*. 2009; 39: 1626–1629. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03373.x.
8. Khor Y.H., Teoh A.K.Y., Lam S.M., Mo D.C.Q., Weston S., Reid D.W., Walters E.H. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates // *Clin. Experim. Allergy*. 2009; 39: 1659–1667. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03349.x.
9. Nekrasov E.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Zakharova E.V., Makarova G.A. Sekretsia mutsinov slizistoy nosa v otvet na giperventilyatsiyu kholodnym vozdukhom u bol'nykh bronkhial'noy astmoy s raznoy stepen'yu tyazhesti i kontroliruemosti zabolovaniya [Mucin secretion in the nasal mucosa in response to cold air hyperventilation in asthmatics with different degrees of asthma control and disease severity] // *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya – Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014; 53: 42–49 (in Russian).
10. Stachler R.J. Comorbidities of asthma and the unified airway // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5: S17–S22. DOI: 10.1002/alr.21615.
11. Greiff L., Andersson M., Coman W.B., Lindberg H., Marko-Varga G., Wallwork B., Persson C.G. Challenge-induced plasma exudation and mucinous secretion in human airways // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2005; 25: 241–245. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2005.00615.x.
12. McDougall C.M., Blaylock M.G., Douglas J.G., Brooker R.J., Helms P.J., Walsh G.M. Nasal epithelial cells as surrogates for bronchial epithelial cells in airway inflammation studies // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39: 560–568. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0325OC.
13. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces 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: 626–634. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.032.
14. Masuko T., Minami A., Iwasaki N., Majima T., Nishimura S.-I., Lee Y.C. Carbohydrate analysis by a phenol-sulfuric acid method in microplate format // *Anal. Biochem.* 2005; 339: 69–72. DOI: 10.1016/j.ab.2004.12.001.
15. Bradford M.M. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976; 72: 248–254. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
16. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondialdehyde with thiobarbituric acid]. In book: Orekhovich V.N. (ed.) *Sovremennye metody v biokhimii* [Contemporary methods in biochemistry]. M.: Meditsina Publ., 1977: 392 (in Russian).
17. Wood D.M., Brennan A.L., Philips B.J., Baker E.H. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions // *Clinical Sci.* 2004; 106: 527–533. DOI: 10.1042/CS20030333.
18. Davies J.R., Wickstrom C., Thornton D.J. Gel-forming and cell-associated mucins: preparation for structural and functional studies. In: McGuckin M.A., Thornton D.J. (eds.) *Mucins: methods and protocols. Methods in molecular Biology*. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2012: 329. DOI: 10.1007/978-1-61779-513-8.
19. Sheehan J.K., Kirkham S., Howard M., Woodman P., Kutay S., Brazeau C., Buckley J., Thornton D.J. Identification of molecular intermediates in the assembly pathway of the MUC5AC mucin // *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 15698–15705. DOI: 10.1074/jbc.M313241200.
20. Ridley C., Kouvatso N., Raynal B.D., Howard M., Collins R.F., Desseyn J.L., Jowitt T.A., Baldock C., Davis C.W., Hardingham T.E., Thornton D.J. Assembly of the respiratory mucin MUC5B: a new model for a gel-forming mucin // *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 16409–16420. DOI: 10.1074/jbc.M114.566679.
21. Nekrasov E.V., Makarova G.A., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Ushakova E.V., Perelman J.M. Ispol'zovanie immunofermentnogo analiza dlya otsenki sekretsii mutsinov

- dykhatel'noy sistemoy cheloveka [Application of enzyme immunoassay for estimation of mucin secretion in the human respiratory system] // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*. 2015; 9: 126 (in Russian).
22. Goriachkina N.M., Zhou S.D., Li C. Znachenie pokazateley oksidativnogo stressa u bol'nykh bronkhial'noy astmoy s kholodovoy giperreaktivnost'yu dykhatel'nykh putey [Significance of oxidative stress parameters in bronchial asthma in patients with cold airway hyperresponsiveness] // *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya – Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2010; 38: 12–15 (in Russian).
23. Howarth P.H., Persson C.G.A., Meltzer E.O., Jacobson M.R., Durham S.R., Silkoff P.E. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: S414–S441. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1134.
24. Greiff L., Andersson M., Wollmer P., Persson C.G.A. Hypertonic saline increases secretory and exudative responsiveness of human nasal airway in vivo // *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 308–312. DOI: 10.1183/09031936.03.00290303.

Received March 21.2017

Accepted May 10.2017

**Nekrasov Eduard V.**, PhD, Researcher, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Prihodko Anna G.**, DM, Senior Researcher, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Perelman Juliy M.**, DM, Professor, Deputy Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

(✉) **Perelman Juliy M.**, e-mail: jperelman@mail.ru.

УДК 616.248-001.19-06:616.233-002-02

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-159–169

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Бородин Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А., Перельман Ю.М. Особенности бронхиального воспаления у больных астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 159–169

## Особенности бронхиального воспаления у больных астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры

Пирогов А.Б.<sup>1</sup>, Приходько А.Г.<sup>1</sup>, Зиновьев С.В.<sup>2</sup>, Бородин Е.А.<sup>2</sup>,  
Ушакова Е.В.<sup>1</sup>, Макарова Г.А.<sup>1</sup>, Перельман Ю.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания  
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

<sup>2</sup> Амурская государственная медицинская академия  
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Поиск молекулярно-клеточных механизмов ответа дыхательных путей больных бронхиальной астмой (БА) на холодовой и осмотические стимулы обусловлен распространенностью чрезмерной реакции бронхов на сочетанное воздействие неблагоприятных факторов внешней среды.

**Цель исследования.** Изучение особенностей структурно-функциональной организации гранулоцитарного сегмента воспаления бронхов во взаимосвязи с цитокиновым профилем, пероксидазной активностью крови, системным уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных БА с холодовой и осмоиндуцированной гиперреактивностью дыхательных путей.

**Материал и методы.** У 43 больных персистирующей БА, легкого частично контролируемого и неконтролируемого течения с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей (1-я группа) оценивали симптомы астмы, вентиляционную функцию легких; определяли уровень IL-5, IL-12 в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ); выявляли общее содержание миелопероксидазы (МПО) в индуцированной мокроте (ИМ); подсчитывали количество нейтрофилов и эозинофилов в мазках ИМ, на основании цитологического и цитохимического анализа препаратов рассчитывали коэффициенты активности МПО в гранулярных лейкоцитах, степени деструкции клеток и интенсивности цитолиза. В сыворотке крови исследовали содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ), МПО. Группу сравнения (2-я группа) составили больные БА с отрицательной реакцией бронхов на холодовой и осмотические стимулы (11 человек).

**Результаты.** В 1-й группе в сравнении со 2-й наблюдались повышение нейтрофильного пула ИМ ((35,4 ± 3,5)% и (17,2 ± 2,0)%;  $p = 0,014$ ); высокая интенсивность цитолиза гранулоцитов (0,38 ± 0,02 и 0,26 ± 0,02;  $p = 0,013$ ), повышенный уровень IL-12 ((2,94 ± 0,09) пг/мл и (2,53 ± 0,13) пг/мл;  $p = 0,024$ ), IL-5 ((3,64 ± 0,37) пг/мл и (2,15 ± 0,14) пг/мл,  $p = 0,0001$ ). Интенсивность цитолиза нейтрофилов тесно коррелировала с уровнем IL-12 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,026$ ); отмечалось двукратное увеличение концентрации МПО в ИМ ((199,7 ± 49,0) пикселей и (81,4 ± 26,2) пикселей,  $p = 0,039$ ). Содержание ГПЛ в сыворотке крови было тесно связано с уровнем МПО в ИМ ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,039$ ) и IL-5 в КВВ ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,031$ ).

**Заключение.** Повышение количества и ферментативной активности нейтрофилов бронхиального инфильтрата является характерной особенностью структурной организации воспаления и определяет

✉ Перельман Юлий Михайлович, e-mail: jperelman@mail.ru.

оксидативный статус бронхов, пероксидазную активность крови, системную окислительную деградацию липидов у больных БА с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. Активация гранулоцитарного сегмента бронхиального воспаления влияет на развитие и поддержание неспецифической гиперреактивности дыхательных путей за счет эскалации оксидативного стресса и персистенции воспаления.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, воспаление, цитокины, миелопероксидаза, перекисное окисление липидов.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается высокая распространенность чрезмерной реакции дыхательных путей на экзогенные триггеры, связанные с неблагоприятными климатическими условиями, интенсивную физическую нагрузку [1–3]. Присущее Тихоокеанскому региону сочетание избыточной влажности и низких температур атмосферного воздуха индуцирует развитие гиперреактивности дыхательных путей, усиливает и поддерживает бронхиальное воспаление, что влечет за собой снижение контроля бронхиальной астмы (БА) [4] и диктует необходимость поиска молекулярно-клеточных механизмов формирования реакции на осмотический и холодовой стимулы.

Согласно концепции о роли оксидативного стресса в патогенезе БА, индуктором развития и поддержания бронхоспазма служит гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), пероксинитрита, гипохлорита [5, 6], модифицирующих активность ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B с последующей стимуляцией экспрессии генов провоспалительных цитокинов [7], от активности которых зависит рост и дифференцировка ранних и поздних гранулоцитарных предшественников, формирование нейтрофильных колоний в культуре кроветворных клеток, мобилизация нейтрофилов из костного мозга с увеличением генерации циркулирующих нейтрофилов и миграции лейкоцитов в очаг воспаления [8]. Цитокины Th1-типа у больных БА стимулируют специализированную дифференцировку гранулоцитов в воспаление. Актуален поиск взаимосвязи между воспалительными эффектами лейкоцитов и цитокинами типов Th1 и Th2, эндогенно регулирующими хемотаксис, апоптоз, пролиферацию гранулоцитов, праймирующими нейтрофилы с целью выработки АФК и свободных радикалов [9].

В азурофильных гранулах нейтрофилов синтезируется и депонируется миелопероксидаза (МПО), секретируемая в межклеточное пространство при стимулированной медиаторами дегрануляции. МПО катализирует в присутствии  $H_2O_2$

окисление галогенидов ( $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ) [10] с образованием высоко реакционноспособных гипогалогенидов – активных форм галогенов (АФГ) [11]. Производные гипогалогенидов – хлорноватистая, бромноватистая и иодноватистая кислоты ( $HOCl$ ,  $HOBr$  и  $HOI$ ) и их ионизированные формы – гипохлорит, гипобромит и гипоиодит – модифицируют функциональные группы липидов, белков, углеводов и других жизненно важных молекул [12–14], галогенируют и бромнируют нуклеотиды ДНК, вызывая окислительные мутагенные эффекты в клетках [15]. Цитотоксическая и бактерицидная активность МПО, инициирующая воспаление [14–16], обеспечивает связь между оксидативным и галогенирующим стрессом [11, 17].

Если патогенез гиперреактивности бронхов при астме связан со стрессорным повреждением белков и гликопротеинов, инактивацией тканевых рецепторов, то развитию экссудации и дальнейшему прогрессированию воспаления способствует перекисное окисление липидов (ПОЛ) [5]. По современным данным, свободнорадикальное окисление липидов индуцируется не только АФК, но и АФГ, катализируемыми МПО [11, 15, 18]. Представляют интерес причастность МПО лейкоцитов больных БА с реакцией дыхательных путей на холодовой и осмотический стимулы к процессам ПОЛ, а также связь между воспалительным паттерном бронхов, ферментативной активностью гранулоцитов, свободнорадикальным окислением липидов и регуляторной системой цитокинов.

Цель настоящей работы – изучение особенностей структурно-функциональной организации гранулоцитарного сегмента воспаления бронхов во взаимосвязи с цитокиновым профилем, пероксидазной активностью крови, системным уровнем ПОЛ у больных БА с холод- и осмоиндуцированной гиперреактивностью дыхательных путей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 54 больных в возрасте 22–55 лет обоего пола (27 женщин, 27 мужчин) с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА [19]. Были сформированы

две группы: в первую включены 43 больных БА с верифицированной холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, во вторую – 11 человек с отсутствием реакции бронхов на данные стимулы.

Критерием включения в исследование служили: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 75% должной величины, отсутствие острой респираторной инфекции в течение последних 4 нед, патологии других органов и систем, влияющей на результаты исследования. Пациенты принимали ингаляционные кортикостероиды в виде монотерапии либо в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами в суточной дозе  $\leq 1000$  мкг (в пересчете на бекламетазон) и короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты в режиме «по требованию» предшествующие 4 нед до забора биологического материала и проведения клинико-функционального тестирования.

Дизайн работы предполагал оценку симптомов БА, контроля над заболеванием по вопроснику Asthma Control Test (ACT) (Quality Metric Inc., 2002); определение вентиляционной функции легких, сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ); индуцированной мокроты (ИМ), забор крови для биохимического исследования. Перед распределением больных в группы проводили стандартные бронхопровокационные пробы на выявление холодовой и осмотической гиперреактивности дыхательных путей [1, 4], проба считалась положительной при падении ОФВ<sub>1</sub> на 10% от базовой величины и более. Спирометрия выполнялась на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей проверкой параметров кривой «поток – объем» форсированного выдоха на обратимый компонент обструкции путем ингаляции 200 мкг сальбутамола.

Сбор КВВ выполнялся при помощи аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) через одноразовый дыхательный контур, который позволял осуществлять вдох из окружающей атмосферы, а выдох – в устройство, конденсирующее пары выдыхаемого воздуха при температуре  $-20$  °С. Температура и относительная влажность окружающего воздуха регистрировались ежедневно перед исследованием, колебания значений показателей находились в пределах  $24-25$  °С и  $55-65\%$  соответственно. После окончания установленного для сбора КВВ времени колба с биологическим материалом немедленно извлекалась из аппарата, закрывалась крышкой. Конденсат изымался при помощи стерильного шприца, немедленно помещался в морозильную камеру при температуре  $-70$  °С, где

хранился до проведения биохимических исследований. В образцах КВВ исследовали содержание цитокинов (IL-5, IL-12) методом твердофазного иммуноферментного анализа на полуавтоматическом ИФ анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческих наборов Bender Med Systems (Австрия).

Сбор ИМ начинался с исследования вентиляционной функции легких на спирометре, затем больному через дозированный аэрозольный ингалятор вводился сальбутамол в дозе 200 мкг. Индукция мокроты осуществлялась ингаляцией 3-, 4- и 5%-го раствора NaCl с применением ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 мин, по завершении каждого сеанса определяли ОФВ<sub>1</sub>. При снижении ОФВ<sub>1</sub> более 10% от исходного значения и (или) получении удовлетворительного образца мокроты ингаляцию прекращали [20].

Цитологическое исследование ИМ проводили по общепринятой методике не позднее 2 ч после ее получения. Микропрепараты ИМ изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах. Цитохимическое исследование активности МПО нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов в цитологических мазках ИМ проводили по методу Грэхема – Кнолля с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Изображения микропрепаратов получали с помощью цифровой видеокамеры ДСМ 510 с системой захвата изображения. Для цифровой обработки изображений клеток использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США). На основании полученных данных оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях) [21, 22].

Степень и интенсивность процессов деструкции в нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитах определяли по методу Л.А. Матвеевой с выделением пяти классов деструкции клеток. Степень повреждения клеток вычисляли с помощью суммарного индекса деструкции клеток (ИДК). Индекс интенсивности цитолиза (ИЦ) рассчитывали как отношение количества наиболее разрушенных клеток к содержанию остальных поврежденных клеток.

$$\text{ИДК} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100}.$$

$$ИЦ = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – номера классов деструкции;  $n$  – количество клеток соответствующего класса.

По отношению индекса деструкции клеток к индексу их цитолиза (ИДК/ИЦ) оценивалась интенсивность цитолиза клеток [13, 14]. Общую концентрацию МПО в ИМ (МПО<sub>о</sub>, нг/мл) и уровень МПО в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора Bender Med Systems для определения МПО (кат. № BMS2038).

Для определения в крови концентрации продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов (ГПЛ) – применяли метод, основанный на способности ГПЛ окислять ионы  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  с последующей реакцией на ионы железа (III), с использованием тиоцианата аммония. Величину гидроперекисей выражали в нмоль/мл сыворотки крови.

Статистический анализ выполнялся на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения уровня статистической значимости различий использовали непарный критерий Стьюдента ( $t$ ), в случаях негауссовых распределений – непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции ( $r$ ). Для всех величин принимали во внимание уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

| Клеточный состав индуцированной мокроты, %, $M \pm m$ |            |            |            |           |            |              |                  |
|-------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-----------|------------|--------------|------------------|
| Показатель                                            | Нейтрофилы | Эозинофилы | Макрофаги  | Лимфоциты | Эпителий   | СЦК МПО      | МПО <sub>о</sub> |
| Группа 1                                              | 35,3 ± 3,5 | 19,0 ± 2,5 | 40,1 ± 3,8 | 2,2 ± 0,3 | 1,1 ± 0,4  | 113,0 ± 7,7  | 199,7 ± 49,0     |
| Группа 2                                              | 17,5 ± 2,0 | 17,8 ± 5,8 | 57,8 ± 5,8 | 4,8 ± 1,3 | 0,74 ± 0,3 | 103,6 ± 14,2 | 81,4 ± 26,2      |
| $p$                                                   | 0,014      | 0,84       | 0,034      | 0,006     | 0,65       | 0,58         | 0,039            |

Преимущественно некротический путь гибели эозинофилов, сопровождаемый выбросом из клеток воспалительных цитокинов и медиаторов, рост числа некротизированных полинуклеаров в мокроте сопряжены с активацией деструктивных и цитолитических процессов в гранулярных лейкоцитах. В табл. 3 представлены показатели деструкции и цитолиза нейтрофилов и эозинофилов, приводящие к экзоцитозу в экстрацеллюлярное пространство флогогенных агентов, в том числе лизосомальных ферментов (МПО), и прогрессированию воспаления.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам клинико-функционального тестирования пациенты исследуемых групп были сопоставимы по антропометрическим данным, не имели существенных различий вентиляционной функции легких и контроля над заболеванием (табл. 1). В группе 1 наблюдался более высокий прирост ОФВ<sub>1</sub> после пробы с сальбутамолом.

Таблица 1

| Клиническая характеристика пациентов, $M \pm m$ , Мо<br>[нижний; верхний квартили] |                          |                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Показатель                                                                         | Группа 1<br>( $n = 43$ ) | Группа 2<br>( $n = 11$ ) | $p$   |
| Возраст, лет                                                                       | 42,8 ± 1,5               | 40,1 ± 1,9               | 0,37  |
| Длительность заболевания, лет                                                      | 3,8 ± 1,0                | 4,5 ± 1,1                | 0,68  |
| АСТ, баллы                                                                         | 17,9 ± 0,8               | 17,2 ± 1,5               | 0,68  |
| ОФВ <sub>1</sub> , % долж.                                                         | 93,8 ± 2,4               | 95,2 ± 5,5               | 0,81  |
| ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %                                                           | 71,3 ± 1,1               | 74,9 ± 2,5               | 0,17  |
| ΔОФВ <sub>1</sub> , %                                                              | 9,0 [2,4; 17,5]          | 2,0 [-0,5; 4,4]          | 0,015 |

Примечание. Здесь и далее: ΔОФВ<sub>1</sub>, % – динамика ОФВ<sub>1</sub> после пробы с сальбутамолом.

При анализе цитогрaмм ИМ на фоне большого числа эозинофилов в обеих группах больных у пациентов с холод- и осмоиндуцированной гиперреактивностью дыхательных путей обнаружено значительное увеличение пула нейтрофилов (табл. 2). С приростом доли нейтрофилов у больных группы 1 ассоциировалось увеличение в тканях общего уровня МПО, протеинов и других воспалительных медиаторов, продуцируемых и резервируемых в гранулах клеток.

Таблица 2

| Клеточный состав индуцированной мокроты, %, $M \pm m$ |            |            |            |           |            |              |                  |
|-------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-----------|------------|--------------|------------------|
| Показатель                                            | Нейтрофилы | Эозинофилы | Макрофаги  | Лимфоциты | Эпителий   | СЦК МПО      | МПО <sub>о</sub> |
| Группа 1                                              | 35,3 ± 3,5 | 19,0 ± 2,5 | 40,1 ± 3,8 | 2,2 ± 0,3 | 1,1 ± 0,4  | 113,0 ± 7,7  | 199,7 ± 49,0     |
| Группа 2                                              | 17,5 ± 2,0 | 17,8 ± 5,8 | 57,8 ± 5,8 | 4,8 ± 1,3 | 0,74 ± 0,3 | 103,6 ± 14,2 | 81,4 ± 26,2      |
| $p$                                                   | 0,014      | 0,84       | 0,034      | 0,006     | 0,65       | 0,58         | 0,039            |

Таблица 3

| Цитоморфологические показатели деструкции и интенсивности цитолиза эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов индуцированной мокроты, $M \pm m$ |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Показатель                                                                                                                                    | Эозинофилы  |             | Нейтрофилы  |             |
|                                                                                                                                               | ИДК         | ИЦ          | ИДК         | ИЦ          |
| Группа 1<br>( $n = 43$ )                                                                                                                      | 0,44 ± 0,01 | 0,35 ± 0,02 | 0,45 ± 0,02 | 0,38 ± 0,02 |
| Группа 2<br>( $n = 11$ )                                                                                                                      | 0,45 ± 0,03 | 0,27 ± 0,03 | 0,46 ± 0,03 | 0,26 ± 0,02 |
| $p$                                                                                                                                           | 0,75        | 0,043       | 0,72        | 0,013       |

На фоне равнозначного ИДК эозинофилов и нейтрофилов в обеих группах обращает на себя внимание высокая интенсивность цитолиза у больных с гиперреактивностью дыхательных путей.

При исследовании КВВ у больных группы 1 по отношению к больным группы 2 обнаружено увеличение базовой концентрации IL-5 – ключевого цитокина Th2-профиля, ответственного за пролиферацию и созревание эозинофилов, а также преобладание уровня IL-12 (табл. 4), выступающего в роли синергиста IL-8, важного участника воспаления. В данном исследовании прослеживалась прямая корреляционная связь между интенсивностью цитолиза нейтрофилов в ИМ и базовой концентрацией IL-12 в КВВ ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,026$ ) у больных с гиперреактивностью дыхательных путей.

Т а б л и ц а 4

| Уровень цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха, пг/мл |                     |                     |       |  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------|--|
| Показатель                                                | Группа 1            | Группа 2            | $p$   |  |
| IL-5, Мо [нижний; верхний квартили]                       | 2,75<br>[2,12; 4,1] | 2,13<br>[1,8; 2,49] | 0,026 |  |
| IL-12, М $\pm m$                                          | 2,94 $\pm$ 0,09     | 2,53 $\pm$ 0,13     | 0,024 |  |

Авторами не найдено статистически значимых различий МПО в сыворотке крови вследствие его высокой внутригрупповой вариабельности (145 [60,2; 250,0] и 257,0 [132,0; 380,0] нг/мл соответственно,  $p = 0,28$ ). В то же время наблюдалась тенденция к увеличению гидроперекисей липидов в группе больных с гиперреактивностью дыхательных путей по отношению к лицам, не имевшим реакции на триггеры ( $9,8 \pm 0,4$ ) и ( $8,4 \pm 1,1$ ) нмоль/мл соответственно;  $p = 0,19$ ).

У больных группы 1 прослеживалась тесная связь между значением СЦК МПО гранулоцитов в ИМ и базовым уровнем ГПА в крови ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,039$ ). МПО-зависимая генерация АФГ и продуктов ПОЛ у таких больных базируется на праймировании свободнорадикальных эффектов лейкоцитов цитокинами, о чем свидетельствует найденная корреляционная зависимость между концентрацией IL-5 в КВВ и уровнем ГПА в крови ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,031$ ). Кроме того, у этих больных прослеживалась тесная связь между ИЦ нейтрофилов в ИМ и реакцией бронхов ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) в ответ на холодовую ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,041$ ) и осмотическую провокацию ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,044$ ). Базовый уровень СЦК МПО гранулоцитов тесно коррелировал с реактивностью дыхательных путей ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,037$ ), а содержание ГПА в сыворотке крови существенно влияло на

степень выраженности реакции мелких бронхов ( $\text{МОС}_{25-75}$ ) ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,032$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди физических факторов окружающей среды, выполняющих функцию экзогенного триггера бронхоконстрикции при неспецифической гиперреактивности дыхательных путей, наиболее распространенными являются холодовой и осмотический стимулы. Холодовая и осмотическая гиперреактивность могут интерферировать у одного и того же больного, но могут встречаться и изолированно. В основе неспецифической гиперреактивности лежат мутации генов рецепторов семейства TRP, осуществляющих трансдукцию осмолярных и термических стимулов в нервных, эпителиальных и других клетках дыхательных путей [23, 24]. Дальнейший сигналинг осуществляется при модулирующем участии продуктов оксидативного стресса, в генерации которого самое активное участие принимает пул бронхиальных нейтрофилов за счет повышенной активности миелопероксидазы. Полученные данные свидетельствуют, что нейтрофильное воспаление способствует проявлению неспецифической гиперреактивности дыхательных путей в ответ на осмолярный и холодовой стимулы.

Повышение уровня нейтрофилов в мокроте у больных группы 1 может служить одним из критериев неблагоприятного прогноза течения астмы. По утверждению А.Н. Маянского [5], возникающий в ответ на действие экзогенных и эндогенных триггеров респираторный взрыв и оксидантные реакции нейтрофилов зависят от стимула и могут подвергаться деактивации или праймированию, то есть негативному и позитивному кондиционированию. Праймирующими свойствами по отношению к нейтрофилам обладают липидные медиаторы, ростовые факторы, хемокины, цитокины. Клеточное воспаление у больных исследуемых групп регулируется взаимодействием цитокинов типов Th2 и Th1, при этом нейтрофилы праймируются Th1-цитокинами, к которым относится синтезируемый В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами IL-12 – главный фактор дифференцировки Th1 из Т-индукторов, активатор НК-клеток. Следует отметить влияние на количественную и функциональную характеристики нейтрофилов их способности к продукции «самостимулирующих» цитокинов, потенцирующих максимальное раскрытие эффекторных возможностей клеток [9].

Известно, что IL-12 выступает синергистом IL-8 – ведущего активатора образования АФК и

свободных радикалов – в экспрессии на эндотелии адгезионных молекул с целью привлечения и активации лейкоцитов [25], стимулирует фибробласты и лейомиоциты к выработке хемоаттрактантов, цитокинов и факторов роста [26], в результате чего воспаление усиливается и поддерживается [24], приобретая персистирующее течение. Преобладание уровня IL-12 в КВВ пациентов группы 1 над его уровнем в группе 2 манифестирует активацию воспаления при осмотической и холодиндуцированной гиперреактивности бронхов, связанную с праймированием нейтрофилов и развитием нейтрофилии воспалительного инфильтрата.

Кроме того, у больных группы 1 наблюдались более высокие значения в КВВ базовой концентрации IL-5 – ключевого цитокина Th2-профиля, ответственного за пролиферацию и созревание эозинофилов. Активация IL-5, секретируемого Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, и являющегося регулятором всех стадий дифференцировки пула эозинофилов и продукции интегринов (адгезионных молекул CD11b/CD18), ассоциируется с эозинофилией бронхиального воспаления при астме [4, 27–29]. IL-5, как и IL-13, рассматривается в качестве мощного внешнего регулятора апоптоза, элиминирующего клеточные эффекторы воспаления. У астматиков IL-5-зависимое увеличение экспрессии генов *bcl-2* оказывает супрессивное влияние на апоптоз, пролонгируя повреждающую активность эозинофилов, увеличивая долю клеток, гибнущих путем некроза, и стимулируя воспаление [4].

Активные процессы деструкции и цитолиза лейкоцитов у больных группы 1, неотделимые от усиленной секреции гранул, содержащих МПО, протекают параллельно с интенсификацией внутриклеточного синтеза и депонирования фермента. Вероятно, концентрация МПО внутри и вне клеток зависит от утилизации фермента в тканевом пространстве в ходе образования галогенсодержащих реагентов, а также от уровня истощения и компенсаторного нарастания ферментативного запаса клеток – продукции МПО в лизосомах и накопления в цитоплазматических гранулах. Высокие значения МПО лейкоцитов, скорее всего, обусловлены происходящим одновременно с экзцитозом усилением синтеза медиаторных гранул, проникновение которых во внешнюю среду при деструкции и лизисе клеток обеспечивает в прооксидантно-антиоксидантном статусе бронхов пациентов с гиперреактивностью стойкое доминирование окислительных процессов.

С накоплением МПО в лейкоцитарных гранулах, последующим высвобождением фермента за счет клеточной деструкции и цитолиза, МПО-опосредованным катализом продукции АФГ, ассоциирован и уровень ПОЛ. Традиционным индикатором ПОЛ в биологических системах принято считать ГПА. В сыворотке крови больных с гиперреактивностью дыхательных путей наблюдалась тенденция к увеличению исходного содержания ГПА по сравнению с лицами, не реагирующими на триггеры. Ранее обнаружен значимый прирост этого показателя в ответ на 3-минутную ингаляцию дистиллированной водой у лиц с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей [4]. Это свидетельствовало о сопряженности интенсификации ПОЛ крови с цитолизом гранулоцитов, высоким общим содержанием и максимальной внутриклеточной активностью МПО в бронхах.

Как известно, инициирующим звеном АФГ-индуцированного ПОЛ служит реакция НОС1 с гидропероксидной группой с образованием пероксильных радикалов, затем трансформирующихся в алкоксильные радикалы [11, 18]. Диеновые конъюгаты и гидропероксиды образуются благодаря свободнорадикальному механизму взаимодействия первичных АФГ с ненасыщенными связями ацильных цепей фосфолипидов [18]. МПО в присутствии своих субстратов ( $H_2O_2$ ,  $Cl^-$ ) разрушает активированный гидропероксид, синтезируя О-центрированные радикалы, идентифицированные как пероксильный и алкоксильный [11]. Для гидропероксида жирной кислоты возможно образование, помимо О-центрированных радикалов, некоторого количества синглетного кислорода. Ингибиторный анализ, проведенный с использованием «ловушек» НОС1, перехватчиков свободных радикалов и ингибиторов МПО, показал, что разрушение гидропероксидной группы в присутствии изолированной МПО или активированных нейтрофилов обусловлено непосредственной работой фермента [11]. Об этом же свидетельствуют обнаруженные авторами связи между интенсификацией системного синтеза ГПА и повышением пероксидазной активности гранулоцитов бронхов у больных с гиперреактивностью дыхательных путей.

Постулат об индукции ПОЛ, основанной на усилении лейкоцитарного синтеза и секреции МПО путем активации нейтрофилов, согласуется с современными представлениями о бронхоспастической реакции как следствии гиперпродукции в тканях АФК, АФГ и свободных радикалов [2, 3, 5]. О причастности активации окислительного (галогенирующего) стресса и гранулоцитарно-

го сегмента воспаления к механизму нарушения проходимости бронхов у больных с осмотической и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей можно судить по найденным корреляциям между показателями функции внешнего дыхания и статусом гранулоцитов, определяющим, в свою очередь, уровень образования продуктов ПОЛ.

Таким образом, характерной особенностью бронхиального воспаления у больных БА с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей является высокая функциональная активность гранулярных лейкоцитов, наиболее выраженная для нейтрофильного пула. Активация бронхиальных нейтрофилов под воздействием цитокиновой регуляции может рассматриваться в качестве фактора, потенцирующего развитие и поддержание гиперреактивности дыхательных путей за счет высокой пероксидазной активности крови, системной окислительной деградации липидов, оксидантной активации TRP-рецепторов клеток стромы и паренхимы респираторного тракта.

## ВЫВОДЫ

1. У больных БА с чрезмерной реакцией дыхательных путей на холодовой и осмотические стимулы обнаружена существенная взаимосвязь между характером цитокинового профиля Th1 и Th2, структурой гранулоцитарного сегмента воспаления бронхов, ферментативной функцией гранулоцитов, активностью миелопероксидазы и системным уровнем образования недоокисленных продуктов ПОЛ.

2. Повышение количества и ферментативной активности нейтрофилов бронхиального инфильтрата является характерной особенностью структурной организации воспаления и определяет оксидативный статус бронхов, пероксидазную активность крови, системную окислительную деградацию липидов у больных БА с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

3. Активация гранулоцитарного сегмента бронхиального воспаления у больных БА влияет на развитие и поддержание неспецифической гиперреактивности дыхательных путей за счет эскалации оксидативного стресса и персистенции воспаления.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Пирогов А.Б. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация

данных. Приходько А.Г. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала. Зиновьев С.В. – анализ и интерпретация данных. Бородин Е.А. – анализ и интерпретация данных. Ушакова Е.В. – анализ и интерпретация данных. Макарова Г.А. – анализ и интерпретация данных. Перельман Ю.М. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано Российским научным фондом (грант № 14-25-00019).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 81Т от 29.07.2014).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011: 204.
2. Нахамчен А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Ульянычев Н.В., Воропаева Р.В. Функциональная характеристика и клинические проявления реакции дыхательных путей на физическую нагрузку у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; (61): 8–15. DOI: 10.12737/21433 (in Russian).
3. Anderson S.D., Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 225–235. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.001.
4. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г. Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016: 240.
5. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 1: 34–38.

6. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // *Пульмонология*. 2012; (1): 5–10.
7. Vider J., Laaksonen D.E., Kilk A., Atalay M., Lehtmaa J., Zilmer M., Sen C.K. Physical exercise induces activation of NF- $\kappa$ B in human peripheral blood lymphocytes // *Antioxid Redox Signal*. 2001; 3 (6): 1131–1137. DOI: 10.1089/152308601317203639.
8. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // *Иммунология*. 2000; 5: 11–17.
9. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (3): 3–13.
10. Senthilmohan R, Kettle AJ. Bromination and chlorination reactions of myeloperoxidase at physiological concentrations of bromide and chloride // *Arch. Biochem. Biophys*. 2006; 445 (2): 235–244. DOI: 10.1016/j.abb.2005.07.005.
11. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // *Вестник Российской АМН*. 2010; 1: 27–39.
12. Malle E., Marsche G., Arnhold J., Davies M.J. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006; 1761 (4): 392–415. DOI: 10.1016/j.bbailip.2006.03.024.
13. Pattison D.I., Davies M.J. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases // *Cur. Med. Chem*. 2006; 13 (27): 3271–3290. DOI: 10.2174/092986706778773095.
14. Davies M.J. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention // *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2011; 48 (1): 8–19. DOI: 10.3164/jcbs.11-006fr.
15. Kato Y. Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation // *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2016; 58 (2): 99–104. DOI: 10.3164/jcbs.15-104.
16. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // *J. Leukocyte Biology*. 2005; 77 (5): 598–625. DOI: 10.1189/jlb.1204697.
17. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // *Успехи биологической химии*. 2013; 53: 195–244.
18. Kawai Y., Kiyokawa H., Kimura Y., Kato Y., Tsuchiya K., Terao J. Hypochlorous acid-derived modification of phospholipids: characterization of aminophospholipids as regulatory molecules for lipid peroxidation // *Biochemistry*. 2006; 45: 14201–14211. DOI: 10.1021/bi0610909.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>.
20. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem*. 2011; 18 (10): 1415–1422. DOI: 10.2174/092986711795328337.
21. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perelman Y.M., Zinovyev S.V., Afanasyeva E.Y., Kolosov V.P. Inflammatory pattern of the bronchial mucosa in patients with asthma with airway hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (4): 550–553. DOI: 10.1007/s10517-016-3458-3.
22. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю. Воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 59: 8–15.
23. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.
24. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M., Prikhodko A.G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016; 469 (1): 260–263. DOI: 10.1134/S1607672916040074.
25. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Фрейдлин И.С., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // *Медицинская иммунология*. 2003; 5 (1–2): 39–48.
26. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // *Иммунология*. 2001; (5): 4–7.
27. Hammelmann E., Gelfand E.W. IL-5-induced airway eosinophilia the key to asthma? // *Immunol. Rev*. 2001; 179: 182–191. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.790118.x.
28. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов Э.А., Кобякова О.С., Попова И.С., Копьева А.П. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология*. 2004; 6 (1–2): 117–120.
29. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R., Phipps S., Foster P.S., Lacy P., Kay A.B., Rothenberg M.E. Eosinophils: biological properties and role in health and disease // *Clinical & Experimental Allergy*. 2008; 38 (5): 709–750. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x.

Поступила в редакцию 07.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Пирогов Алексей Борисович, канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

Приходько Анна Григорьевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

Зиновьев Сергей Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, центральная научная лаборатория, Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск.

Бородин Евгений Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск.

Ушакова Елена Владимировна, канд. мед. наук, зав. клинко-диагностической лабораторией клиники, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

Макарова Галина Алексеевна, врач клинко-диагностической лаборатории клиники, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

Перельман Юлий Михайлович, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск.

(✉) Перельман Юлий Михайлович, e-mail: jperelman@mail.ru.

УДК 616.248-001.19-06:616.233-002-02

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-159-169

For citation: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Zinov'ev S.V., Borodin E.A., Ushakova E.V., Makarova G.A., Perelman J.M. Specific features of bronchial inflammation in asthma patients with airway hyper-responsiveness to cold and osmotic stimuli. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 159–169

## Specific features of bronchial inflammation in asthma patients with airway hyper-responsiveness to cold and osmotic stimuli

Pirogov A.B.<sup>1</sup>, Prikhodko A.G.<sup>1</sup>, Zinov'ev S.V.<sup>2</sup>, Borodin E.A.<sup>2</sup>,  
Ushakova E.V.<sup>1</sup>, Makarova G.A.<sup>1</sup>, Perelman J.M.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Amur State Medical Academy  
95, Gorki Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Excessive airway reaction to combined effects of environmental factors is very common in patients with asthma. The understanding of the molecular-cellular mechanisms of this hyperresponsiveness is very important.

**Aim.** The aim of the work was to study granulocyte segment of bronchial inflammation in correlation with cytokine regulation and lipid peroxidation in patients with airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli.

**Materials and methods.** In 43 patients with partially controlled and uncontrolled persistent asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness (group 1) asthma symptoms and lung function were assessed, the level of IL-5, IL-12 in exhaled breath condensate (EBC) and the total amount of myeloperoxidase (MPO) in induced sputum (IS) were measured; the number of neutrophils and eosinophils in smears of IS was counted. Basing on cytological and cytochemical analysis of smears of IS, the activity coefficients of MPO in granular leukocytes, the degree of cell destruction and the intensity of cytolysis were calculated. The contents of lipid hydroperoxide (LHP) and MPO in the blood serum were measured. A control group (group 2) consisted of asthma patients without airway reaction to cold and osmotic stimuli (11 people).

**Results.** In the first group in comparison with the second one high levels of IL-12 were found ( $2,94 \pm 0,09$  vs.  $2,53 \pm 0,13$  pg/mL;  $p = 0,024$ ), IL-5 ( $3,64 \pm 0,37$  vs.  $2,15 \pm 0,14$  pg/mL;  $p = 0,0001$ ); the increase of neutrophils in IM ( $35,4 \pm 3,5$  vs.  $17,2 \pm 2,0\%$ ;  $p = 0,014$ ); higher granulocytes cytolysis ( $0,38 \pm 0,02$  vs.

$0,26 \pm 0,02$ ;  $p = 0,013$ ), which correlated for neutrophils with the level of IL-12 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,026$ ); there was found out the increase of MPO concentration in IS ( $199,7 \pm 49,0$  vs.  $81,4 \pm 26,2$  pixels;  $p = 0,039$ ). The increased level of LHP in the blood serum correlated with the level of MPO in IS ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,039$ ) and IL-5 in EBC ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,031$ ).

**Conclusion.** Airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli in patients with asthma is characterized by the relationship between the nature of Th1 and Th2 cytokine profile, the structure of granulocyte segment of bronchial inflammation, the enzymatic function of granulocytes, MPO activity and systemic formation of suboxidized lipid peroxidation products. Activation of granulocyte segment of inflammatory pattern in patients with asthma may be considered a factor of influence on the development and maintenance of airway hyperresponsiveness due to the escalation of oxidative stress and persistent inflammation.

**Key words:** asthma, airway hyperresponsiveness, neutrophils and eosinophils, inflammation, cytokines, myeloperoxidase, lipid peroxidation.

## REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Giperreaktivnost' dykhatel'nykh putey. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka Publ., 2011 (in Russian).
2. Nakhamchen L.G., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Ul'yanychev N.V., Voropayeva R.V. Funktsional'naya kharakteristika i klinicheskiye proyavleniya reaktsii dykhatel'nykh putey na fizicheskuyu nagruzku u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Functional characteristic and clinic manifestations of airway response to exercise load in patients with asthma] // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2016; 61: 8–15. DOI: 10.12737/21433 (in Russian).
3. Anderson S.D., Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced broncho-constriction in elite athletes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 225–235. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.001
4. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mekhanizmy i proyavleniya osmoticheskoy giperreaktivnosti dykhatel'nykh putey [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka Publ., 2016: 240 (in Russian).
5. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Narusheniya okislitel'nogo metabolizma pri zabolevaniyakh respiratornogo trakta i sovremennyye podkhody k antioksidantnoy terapii [Disorders of oxidative metabolism in respiratory diseases and modern approaches to antioxidant therapy] // *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. – Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2009; 1: 34–38 (in Russian).
6. Soodaeva S.K. Svobodnoradikal'nyye mekhanizmy povrezhdeniya pri boleznyakh organov dykhaniya [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease] // *Pul'monologiya – Pulmonology*. 2012; 1: 5–10 (in Russian).
7. Vider J., Laaksonen D.E., Kilk A., Atalay M., Lehtmaa J., Zilmer M., Sen C.K. Physical exercise induces activation of NF-kappaB in human peripheral blood lymphocytes // *Antioxid Redox Signal*. 2001; 3 (6):1131–1137. DOI: 10.1089/152308601317203639.
8. Vasil'eva G.I., Ivanova I.A., Tjukavkina S.Ju. Kooperativnoye vzaimodeystviye mono- i polinuklearnyykh fagotsitov, oposredovannoye mono- i neytrofilokinami [Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated mono- and neutrophilokine] // *Immunologiya – Immunology*. 2000; 5: 11–17 (in Russian).
9. Majanskij A.N. NADF-oksidaza neytrofilov: aktivatsiya i regulyatsiya [NADPH oxidase of neutrophils: activation and regulation] // *Tsitokiny i vospaleniye – Cytokines and Inflammation*. 2007; 6 (3): 3–13 (in Russian).
10. Senthilmohan R., Kettle A.J. Bromination and chlorination reactions of myeloperoxidase at physiological concentrations of bromide and chloride // *Arch. Biochem. Biophys.* 2006; 445 (2): 235–244. DOI: 10.1016/j.abb.2005.07.005.
11. Panasenkov O.M., Sergienko V.I. Galogeniruyushchiy stress i ego biomarkery [Halogenating stress and biomarkers] // *Vestnik Rossijskoj AMN*. 2010; 1: 27–39 (in Russian).
12. Malle E., Marsche G., Arnhold J., Davies M.J. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid // *Biobim. Biophys. Acta*. 2006; 1761(4): 392–415. DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.03.024.
13. Pattison D.I., Davies M.J. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases // *Cur. Med. Chem.* 2006; 13 (27): 3271–3290. DOI: 10.2174/092986706778773095
14. Davies M.J. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011; 48 (1): 8–19. DOI: 10.3164/jcbs.11-006fr.
15. Kato Y. Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016; 58 (2): 99–104. DOI: 10.3164/jcbs.15-104.
16. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // *J. Leukocyte Biology*. 2005; 77 (5): 598–625. DOI: 10.1189/jlb.1204697.
17. Panasenkov O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Khlorinovatistaya kislota kak predshestvennik svobodnykh radikalov v zhivykh sistemakh [Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems] // *Uspehi biologicheskoy himii*. 2013; 53: 195–244 (in Russian).

18. Kawai Y., Kiyokawa H., Kimura Y., Kato Y., Tsuchiya K., Terao J. Hypochlorous acid-derived modification of phospholipids: characterization of aminophospholipids as regulatory molecules for lipid peroxidation // *Biochemistry*. 2006; 45: 14201–14211. DOI: 10.1021/bi0610909.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and pre-vention (Updated 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>.
20. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011; 18 (10): 1415–1422. DOI: 10.2174/092986711795328337.
21. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perelman Y.M., Zinovyev S.V., Afanasyeva E.Y., Kolosov V.P. Inflammatory pattern of the bronchial mucosa in patients with asthma with airway hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (4): 550–553. DOI: 10.1007/s10517-016-3458-3.
22. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu. Vospalitel'no-kletochnyy sostav indutsirovannoy mokroty u bol'nykh bronkhial'noy astmoy s raznymi tipami reaktsii dykhatel'nykh putey na giperosmolyarnyy stimul [Inflammatory-cellular composition of the induced sputum in patients with asthma with different types of airway response to hyperosmolar stimulus] // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya – Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016; (59): 8–15 (in Russian).
23. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.
24. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M., Prikhodko A.G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2016; 469 (1): 260–263. DOI: 10.1134/S1607672916040074.
25. Starikova Je.A., Amchislavskij E.I., Sokolov D.I., Frejdlin I.S., Polosuhina E.R., Baryshnikov A.Ju. Izmeneniya poverkhnostnogo fenotipa endotelial'nykh kletok pod vliyaniem provospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov [Changes in the surface phenotype of endothelial cells under the influence of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines] // *Medicinskaja immunologiya – Medical Immunology*. 2003; 5 (1–2): 39–48 (in Russian).
26. Frejdlin I.S. Parakrinnyye i autokrinnyye mekhanizmy tsitokinovoy immunoregulyatsii [Paracrine and autocrine mechanisms of cytokine immunoregulation] // *Immunologiya – Immunology*. 2001; 5: 4–7 (in Russian).
27. Hammelmann E., Gelfand E.W. IL-5-induced airway eosinophilia the key to asthma? // *Immunol. Rev.* 2001; 179: 182–191. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.790118.x.
28. Ivanchuk I.I., Ogorodova L.M., Sazonov Je.A., Kobjakova O.S., Popova I.S., Kop'eva A.P. Vliyaniye rekombinantnogo interleykina-5 na apoptoticheskuyu gibel' eozinofilov perifericheskoy krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Effect of recombinant human interleukin-5 in the apoptotic death of peripheral blood eosinophils in patients with bronchial asthma] // *Medicinskaja immunologiya – Medical Immunology*. 2004; 6 (1–2): 117–120 (in Russian).
29. Hogan S.P., Rosenberg H.F., Moqbel R., Phipps S., Foster P.S., Lacy P., Kay A.B., Rothenberg M.E. Eosinophils: biological properties and role in health and disease // *Clinical & Experimental Allergy*. 2008; 38 (5): 709–750. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x.

Received March 07.2017

Accepted May 10.2017

**Pirogov Aleksey B.**, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Prikhodko Anna G.**, DM, Professor, Leading Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Zinov'ev Sergey V.**, PhD, Senior Scientist, Central Science Laboratory, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Borodin Eugen A.**, DM, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Ushakova Elena V.**, PhD, Head of the Clinical Laboratory, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Makarova Galina A.**, Physician, Clinical Laboratory, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

**Perelman Juliy M.**, DM, Professor, Head of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation.

(✉) **Perelman Juliy M.**, e-mail: [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru).

УДК 616.248-053.2-02-097

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-170-179

Для цитирования: Просекова Е.В., Ситдикова Т.С., Долгополов М.С., Турянская А.И., Сабыныч В.А., Забелина Н.Р. Им-  
мунные механизмы реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у  
детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 170–179

## Иммунные механизмы реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей

Просекова Е.В.<sup>1</sup>, Ситдикова Т.С.<sup>2</sup>, Долгополов М.С.<sup>1</sup>,  
Турянская А.И.<sup>1</sup>, Сабыныч В.А.<sup>1</sup>, Забелина Н.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет (ТГМУ)  
Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

<sup>2</sup> Владивостокский клинико-диагностический центр  
Россия, 690001, г. Владивосток, ул. Спортивная, 10

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — анализ иммунных механизмов реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей.

**Материал и методы.** Проведен комплексный анализ показателей врожденного и адаптивного иммунитета у 98 детей с бронхиальной астмой (БА) в возрасте 3–11 лет в группах с вирус-индуцированным ( $n = 49$ ) и аллерген-индуцированным ( $n = 49$ ) фенотипами. Верификация фенотипов БА проводилась в соответствии с международным согласительным документом PRACTALL (2008). Критерии исключения из исследования: тяжелое течение БА и иммунокорригирующая терапия в предшествующие 6 мес. Оценку клеток проводили на проточном цитофлуориметре COULTER EPICS XL (Beckman Coulter Inc., США) Иммуноферментным методом определяли уровни цитокинов (реактивы R & D Diagnostics Inc., США) и IgE (реагенты «Компании Алкор Био», г. Санкт-Петербург). Для исследования продукции цитокинов использовали реагенты фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). При статистической обработке результатов использовали программу Statistica 10; исследование связей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена; уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При БА у детей выявлено усиление экспрессии маркера активации Т-лимфоцитов HLA-DR<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) при снижении CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ), высокий уровень сывороточного IgE ( $p < 0,01$ ), обратная зависимость сывороточного содержания ИФН $\gamma$  и IgE ( $r = -0,16$ ), ИФН $\gamma$  и ИЛ-13 ( $r = -0,25$ ), прямая зависимость ИЛ-17А и IgE ( $r = 0,48$ ), IgE и ИЛ-13 ( $r = 0,56$ ). При аллерген-индуцированном фенотипе БА отмечены: низкая экспрессия на клетках Т-лимфоцитов CD95<sup>+</sup>, превалирование цитокинов Th-2 профиля, высокий митоген-индуцированный синтез ИЛ-4 и низкая индукционная выработка ИФН $\gamma$ . При вирус-индуцированном фенотипе БА количество цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, экспрессия активационных маркеров и CD95<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах, митоген индуцированный синтез клетками ИФН $\gamma$  ниже показателей здоровых детей (при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,04$ ;  $p < 0,01$  соответственно). В данной группе выше, чем у детей с аллерген-индуцированным фенотипом, содержание лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, абсолютное число Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и сочетанный Th-2-Th-17-цитокиновый профиль сыворотки крови.

**Заключение.** При вирус-индуцированном фенотипе БА у детей выявлены иммуноопосредованные факторы, предрасполагающие к персистенции вирусных инфекций и инициации сенсibilизации

✉ Просекова Елена Викторовна, e-mail: pros.ev@mail.ru.

с развитием эозинофильного воспаления: нарушения клеточной цитотоксичности, преобладание цитокинов профилей Th2 и Th17, угнетение индуцированной выработки клетками крови ИФН $\gamma$ . У детей с реализацией аллерген-индуцированного фенотипа БА изменения в системе адаптивного реагирования характеризуются усилением пролиферации, угнетением процессов негативной регуляции, активацией синтеза цитокинов Th2-профиля, усилением синтеза IgE.

**Ключевые слова:** иммунные механизмы, вирус-индуцированный, аллерген-индуцированный фенотипы, бронхиальная астма, дети.

## ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность у детей, хронический характер воспаления при патофизиологической и клинической гетерогенности определяют актуальность изучения биологических маркеров фенотипов бронхиальной астмы (БА) для подбора патогенетически обоснованной базисной терапии [1–5]. Клинические фенотипы бронхиальной астмы разделяются на подгруппы в зависимости от преобладающего направления иммунного ответа. Биомаркерами эндотипов бронхиальной астмы являются цитокины, регулирующие иммунный ответ по профилю Т-лимфоцитов хелперов (Th-1, Th-2, Th-17) [5–8]. В спектре характеристик воспаления, определяющих фенотип заболевания, учитывается активность цитокинов и функциональные изменения интерферон-продуцирующих клеток, влияющих на эффективность противовоспалительной терапии различных фенотипов БА у детей. Иммунная реакция организма на антигены инфекционной и неинфекционной природы определяется процессами пролиферации, дифференцировки и программированной гибели лимфоцитов. Эффекторными свойствами иммунокомпетентные клетки реализуют через синтез различных цитокинов [9–12].

Цель исследования – анализ иммунных механизмов реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 98 детей (в возрасте 3–11 лет) с верифицированным диагнозом вирус-индуцированного ( $n = 49$ ) и аллерген-индуцированного ( $n = 49$ ) фенотипов бронхиальной астмы с легким (10,22%) и средней степени тяжести (89,78%) клиническим течением болезни в межприступный период, прошедшие обследование, находящиеся на диспансерном наблюдении в городском аллерго-респираторном центре и 30 здоровых сверстников, наблюдавшихся в центре здоровья Владивостокского клинко-диагностического центра. Верификация фенотипов

БА проводилась в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа PRACTALL (2008) European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy по результатам наследственного анамнеза, анамнеза заболевания, аллергологического обследования (скарификационные пробы, определение общего и специфического IgE к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам в сыворотке крови), цитологического исследования мокроты и назального секрета и ПЦР-анализа выявления РНК и ДНК вирусов в соскобе со слизистой зева (респираторно-синцитиального, парагриппа, аденовируса, риновируса, ВЭБ, цитомегаловируса). Критериями исключения из исследования являлись тяжелое течение бронхиальной астмы и применение иммунокорректирующих препаратов в предшествующие 6 мес. Клинико-лабораторное обследование осуществляли на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии Тихоокеанского государственного медицинского университета и в иммунологической лаборатории краевого клинического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток).

Материалом исследования иммунологических параметров являлась венозная кровь. Анализ лейкоцитов, субпопуляционного состава лимфоцитов, процессов активации клеток периферической крови проводили с помощью многопараметрового проточного цитофлуориметра COULTER EPICS XL (Beckman Coulter Inc., США), станции для подготовки проб Coulter Prep Plus и Coulter TO-prer с подбором панелей моноклональных антител с многоцветной комбинацией флуорохромов. Для иммунофенотипирования использовали флуоресцентные частицы Flow Count. Определяли Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические, регуляторный индекс, В-клетки, натуральные киллеры (НК-клетки), цитолитические Т-клетки (NKT-клетки) и активированные Т- и В-клетки (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>

CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). Результаты представлены в абсолютных и относительных (%) единицах количества позитивных клеток с учетом данных клинического анализа крови.

Уровни интерлейкинов (ИЛ) 4, 6, 8, 13, 17А и интерферона-гамма (ИФН $\gamma$ ) в сыворотке крови исследовали в сэндвич-варианте твердофазного иммуноферментного анализа реактивами фирмы R & D Diagnostics Inc. (США) согласно прилагаемой инструкции с учетом результатов на иммуноферментном анализаторе и расчетом построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы (в пикограммах в миллилитре, пг/мл). Спонтанную и митоген-индуцированную продукцию ИЛ-4 и ИФН $\gamma$  клетками цельной крови исследовали с применением набора реагентов «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Содержание общего и специфического IgE исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ООО «Компания Алкор Био» (г. Санкт-Петербург) и выражали в МЕ/мл.

Для статистической обработки цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики

программы Statistica 10 для вычисления средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ), доверительного интервала (ДИ 95–99%), коэффициента достоверности показателя ( $t$ ) и различий ( $p$ ) с критическим уровнем значимости  $p < 0,05$ . Для исследования связей проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Проверку нормальности распределения значений признака осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Частотное распределение данных в каждой из сравниваемых групп соответствовало закону нормального распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми сверстниками выявлены: сопоставимая обеспеченность лейкоцитами и натуральными киллерами, преобладание гранулоцитов, снижение абсолютного числа лимфоцитов и Т-лимфоцитов, усиление экспрессии активационных маркеров, ответственных за инициацию иммунного ответа (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) и раннюю активацию процессов пролиферации Т-лимфоцитов, низкое абсолютное число В-лимфоцитов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

| Показатели иммунокомпетентных клеток в периферической крови детей с бронхиальной астмой (БА) и здоровых сверстников |                                                                                  |                    |                         |                 |                      |                 |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------------|
| №                                                                                                                   | Показатель                                                                       | Ед. измерения      | Здоровые дети, $n = 30$ |                 | Дети с БА, $n = 98$  |                 | $t$ ( $p$ )         |
|                                                                                                                     |                                                                                  |                    | $M \pm m$               | ДИ              | $M \pm m$            | ДИ              |                     |
| 1.                                                                                                                  | Лейкоциты                                                                        | 10 <sup>9</sup> /л | 7,32 $\pm$ 0,30         | 6,82–7,82       | 7,47 $\pm$ 0,31      | 6,96–7,97       | 0,35 (>0,05)        |
| 2                                                                                                                   | Лимфоциты                                                                        | %                  | 44,39 $\pm$ 1,74        | 41,51–47,27     | 37,10 $\pm$ 1,65     | 34,36–39,83     | 3,05 (<0,01)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | 10 <sup>9</sup> /л | 3,37 $\pm$ 0,18         | 3,08–3,66       | 2,78 $\pm$ 0,16      | 2,52–3,06       | 2,53 (<0,05)        |
| 3.                                                                                                                  | Гранулоциты,                                                                     | %                  | 46,26 $\pm$ 1,16        | 44,33–48,18     | 53,34 $\pm$ 2,04     | 51,95–58,73     | 3,87 ( $p$ < 0,001) |
|                                                                                                                     |                                                                                  | 10 <sup>9</sup> /л | 3,48 $\pm$ 0,19         | 3,15–3,81       | 4,11 $\pm$ 0,21      | 3,74–4,47       | 2,12 (<0,05)        |
| 4.                                                                                                                  | Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>                                   | %                  | 71,26 $\pm$ 1,15        | 69,34–73,17     | 71,08 $\pm$ 0,84     | 69,68–72,47     | 0,13 (>0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 2356,90 $\pm$ 126,95    | 2146,17–2567,65 | 1929,64 $\pm$ 120,94 | 1728,87–2130,40 | 2,44 (<0,05)        |
| 5.                                                                                                                  | Т-хелперы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                                      | %                  | 39,91 $\pm$ 1,37        | 37,64–42,18     | 36,05 $\pm$ 1,29     | 33,95–38,15     | 2,075 (0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 1335,91 $\pm$ 93,51     | 1180,68–1491,13 | 969,91 $\pm$ 60,66   | 869,21–1070,61  | 3,28 (<0,01)        |
| 6.                                                                                                                  | Т-цитотоксические CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>                              | %                  | 27,22 $\pm$ 1,24        | 25,16–29,27     | 29,31 $\pm$ 1,22     | 27,28–31,33     | 1,20 (>0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 893,73 $\pm$ 55,73      | 801,22–986,23   | 809,91 $\pm$ 70,47   | 692,94–926,88   | 0,93 (>0,05)        |
| 7.                                                                                                                  | Т-лимфоциты активированные CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>                    | %                  | 4,38 $\pm$ 0,24         | 4,08–5,21       | 6,97 $\pm$ 0,41      | 6,28–7,65       | 3,19 (<0,01)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 137,45 $\pm$ 4,67       | 131,65–144,79   | 189,14 $\pm$ 16,06   | 162,48–215,79   | 3,95 (<0,01)        |
| 8.                                                                                                                  | В-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>                                   | %                  | 16,49 $\pm$ 0,91        | 14,99–17,99     | 15,30 $\pm$ 0,75     | 14,05–16,55     | 1,01 (>0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 548,59 $\pm$ 41,31      | 480,02–617,16   | 420,36 $\pm$ 36,98   | 358,97–481,75   | 2,31 (<0,05)        |
| 9.                                                                                                                  | Цитолитические NK-клетки CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup>  | %                  | 11,10 $\pm$ 1,20        | 9,09–13,10      | 11,70 $\pm$ 0,96     | 10,11–13,29     | 0,39 (>0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 363,50 $\pm$ 42,42      | 293,09–433,91   | 310,41 $\pm$ 28,24   | 263,54–357,28   | 1,04 (>0,05)        |
| 10.                                                                                                                 | Цитолитические NKT-клетки CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> | %                  | 6,71 $\pm$ 0,65         | 5,63–7,79       | 6,49 $\pm$ 0,64      | 5,43–7,56       | 0,23 (>0,05)        |
|                                                                                                                     |                                                                                  | кл/мкл             | 211,36 $\pm$ 18,78      | 180,19–242,54   | 180,77 $\pm$ 23,02   | 142,57–218,99   | 1,03 (>0,05)        |

При БА у детей определено усиление экспрессии маркера активации Т-лимфоцитов, участвующих в регуляции распознавания и эффекторных этапах иммунного ответа HLA-DR+ ((4,09 ± 0,20)% и (104,14 ± 14,02) кл/мкл против (2,07 ± 0,23)% и (75,70 ± 12,20) кл/мкл в группе здоровых сверстников соответственно при  $p < 0,05$ ), количество CD3+CD95+-лимфоцитов достоверно ниже, чем в группе здоровых сверстников ((2,65 ± 0,35)% против (6,12 ± 0,28)% соответственно  $p < 0,01$ ). У детей с бронхиальной астмой выявлено увеличение содержания сывороточного IgE ((314,80 ± 28,25) МЕ/мл, ДИ (308,62–444,66) МЕ/мл против (53,60 ± 16,17) МЕ/мл, ДИ (26,75–80,46) МЕ/мл в группе здоровых сверстников соответственно при  $p < 0,01$ ).

Исследования цитокинового профиля сыворотки крови у детей с БА выявили: содержание ИФН $\gamma$  (15,73 ± 1,66) пг/мл в ДИ 12,64–18,77 пг/мл, ИЛ-4 (24,80 ± 1,77) пг/мл в ДИ 23,53–26,08 пг/мл, ИЛ-6 (8,70 ± 1,68) пг/мл в ДИ 7,05–12,76 пг/мл, ИЛ-8 (31,63 ± 2,76) пг/мл в ДИ 27,04–36,01 пг/мл, ИЛ-13 (22,57 ± 0,74) пг/мл в ДИ 21,34–23,80 пг/мл, ИЛ-17А (143,74 ± 9,66) пг/мл в ДИ 112,37–172,43 пг/мл. В группе здоровых сверстников данные показатели составили соответственно: ИФН $\gamma$  (38,60 ± 3,46) пг/мл в ДИ 29,31–54,35 пг/мл; ИЛ-4 (2,55 ± 0,8) пг/мл в ДИ 1,99–3,25 пг/мл; ИЛ-6 (3,70 ± 0,80) пг/мл в ДИ 1,85–4,95 пг/мл; ИЛ-8 (10,92 ± 1,00) пг/мл в ДИ 9,26–12,58 пг/мл; ИЛ-13 (8,01 ± 1,6) пг/мл в ДИ 6,58–13,16 пг/мл; ИЛ-17А (48,40 ± 4,65) пг/мл в ДИ 40,67–56,13 пг/мл при

$p < 0,01$ . Проведенные исследования при БА у детей в сыворотке крови выявили слабую обратную корреляционную зависимость содержания ИФН $\gamma$  и IgE ( $r = -0,16$ ), прямую средней силы корреляционную зависимость уровня ИЛ-17А и общего IgE ( $r = 0,48$ ), прямую корреляционную зависимость содержания IgE и ИЛ-13 ( $r = 0,56$ ) и обратную зависимость концентрации ИФН $\gamma$  и ИЛ-13 ( $r = -0,25$ ).

Определение функциональной активности ИФН $\gamma$  и ИЛ-4 продуцирующих клеток зафиксировало средние показатели их спонтанной продукции клетками крови у детей с БА на уровне (8,97 ± 0,78) пг/мл и (4,72 ± 0,35) пг/мл, здоровых сверстников (11,70 ± 0,88) пг/мл и (1,72 ± 0,07) пг/мл соответственно при  $p < 0,001$ . Среди здоровых детей у 29 из 30 отмечались адекватный ответ на митоген, увеличение продукции и индукция секреции ИФН $\gamma$  (ДИ 18,21–35,47 пг/мл) и у 21 ребенка из 98 с БА (ДИ 7,42–10,44 пг/мл). Увеличение продукции и индукция секреции ИЛ-4 на митоген наблюдались у 10 здоровых детей (ДИ 6,31–9,15 пг/мл) и 95 детей с БА (ДИ 16,92–19,71 пг/мл).

Результаты исследования механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей с вирус-индуцированным и аллерген-индуцированным фенотипами бронхиальной астмы выявили вариативность функциональных и количественных характеристик иммунокомпетентных клеток (табл. 2) и цитокинового профиля у детей с различными фенотипами болезни.

Т а б л и ц а 2

| Показатели иммунокомпетентных клеток в периферической крови детей с вирус-индуцированным и аллерген-индуцированным фенотипами бронхиальной астмы |                                                               |                    |                                         |                 |                                            |                 |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|-----------------|----------------|
| №                                                                                                                                                | Показатель                                                    | Ед. измерения      | Дети с вирус-индуцированной БА (n = 49) |                 | Дети с аллерген-индуцированной БА (n = 49) |                 | t (p)          |
|                                                                                                                                                  |                                                               |                    | M ± m                                   | ДИ              | M ± m                                      | ДИ              |                |
| 1.                                                                                                                                               | Лейкоциты                                                     | 10 <sup>9</sup> /л | 10,73 ± 0,59                            | 9,70–11,76      | 7,39 ± 0,13                                | 6,89–7,90       | 4,74 (<0,001)  |
| 2.                                                                                                                                               | Лимфоциты                                                     | %                  | 37,21 ± 1,65                            | 34,47–39,94     | 40,38 ± 1,90                               | 37,23–43,54     | 1,26 (>0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | 10 <sup>9</sup> /л | 3,74 ± 0,18                             | 3,43–4,06       | 2,70 ± 0,19                                | 2,48–3,01       | 3,95 (<0,001)  |
| 3.                                                                                                                                               | Гранулоциты                                                   | %                  | 57,84 ± 1,78                            | 54,88–60,79     | 54,98 ± 1,94                               | 50,76–58,20     | 1,01 (>0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | 10 <sup>9</sup> /л | 5,23 ± 0,50                             | 4,39–6,07       | 4,08 ± 0,26                                | 3,59–4,38       | 2,04 (<0,05)   |
| 4.                                                                                                                                               | Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>                | %                  | 72,31 ± 1,07                            | 70,53–74,08     | 71,03 ± 0,90                               | 69,53–72,94     | 0,91 (>0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | кл/мкл             | 2596,75 ± 128,07                        | 2384,15–2809,35 | 1902,83 ± 112,39                           | 1716,26–2089,41 | 4,072 (<0,001) |
| 5.                                                                                                                                               | Т-хелперы CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                   | %                  | 44,01 ± 1,08                            | 42,22–45,80     | 35,47 ± 1,23                               | 33,44–37,50     | 5,22 (<0,001)  |
|                                                                                                                                                  |                                                               | кл/мкл             | 1425,83 ± 94,28                         | 1269,33–1582,34 | 953,42 ± 58,12                             | 856,92–1049,91  | 4,26 (<0,001)  |
| 6.                                                                                                                                               | Т-цитотоксические CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>           | %                  | 25,35 ± 0,94                            | 23,78–26,91     | 28,39 ± 1,09                               | 26,58–30,28     | 2,11 (<0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | кл/мкл             | 727,17 ± 64,15                          | 620,67–833,66   | 799,42 ± 65,03                             | 691,47–907,36   | 0,79 (>0,05)   |
| 7.                                                                                                                                               | Т-лимфоциты активированные CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> | %                  | 6,13 ± 0,29                             | 5,64–6,61       | 6,97 ± 0,41                                | 6,28–7,65       | 1,66 (>0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | кл/мкл             | 204,00 ± 14,67                          | 179,65–228,35   | 189,14 ± 16,06                             | 162,48–215,79   | 0,68 (>0,05)   |
| 8.                                                                                                                                               | В-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>                | %                  | 17,53 ± 0,75                            | 16,29–18,78     | 15,23 ± 0,69                               | 14,05–16,41     | 2,23 (<0,05)   |
|                                                                                                                                                  |                                                               | кл/мкл             | 616,92 ± 41,04                          | 548,78–685,05   | 412,92 ± 34,35                             | 355,89–469,93   | 3,81 (<0,001)  |

О к о н ч а н и е т а б л. 2

| №   | Показатель                                             | Ед. изме-<br>рения | Дети с вирус-индуцированной БА<br>(n = 49) |               | Дети с аллерген-индуцированной<br>БА (n = 49) |               | t (p)         |
|-----|--------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|---------------|---------------|
|     |                                                        |                    | M ± m                                      | ДИ            | M ± m                                         | ДИ            |               |
| 9.  | Цитолитические<br>NK-клетки                            | %                  | 8,27 ± 0,35                                | 7,69–8,85     | 12,93 ± 0,92                                  | 10,39–13,47   | 3,70 (<0,001) |
|     | CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> | кл./мкл            | 261,70 ± 10,90                             | 243,58–279,84 | 327,04 ± 12,87                                | 274,43–365,60 | 2,37 (<0,05)  |
| 10. | Цитолитические<br>NKT-клетки                           | %                  | 4,61 ± 0,23                                | 4,13–5,09     | 6,37 ± 0,60                                   | 5,37–7,36     | 2,62 (<0,05)  |
|     | CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> | кл./мкл            | 157,25 ± 9,39                              | 130,04–185,29 | 178,92 ± 11,53                                | 143,77–213,66 | 0,78 (>0,05)  |

У детей с вирус-индуцированным фенотипом БА в периферической крови содержание лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у детей с аллерген-индуцированным фенотипом болезни (см. табл. 2). В данной группе у детей абсолютное число Т-лимфоцитов с цитотоксическими функциями, натуральных киллеров и показатели экспрессии активационных маркеров (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) достоверно ниже показателей здоровых детей (при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  соответственно, см. табл. 1, 2) в сочетании с низкой экспрессией на клетках Т-лимфоцитов CD95<sup>+</sup> (2,76 ± 0,32)% (у здоровых (6,12 ± 0,28)% при  $p < 0,01$ ).

У детей с реализацией аллерген-индуцированного фенотипа БА в периферической крови показатели содержания лейкоцитов, гранулоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и цитолитических клеток (NK-клетки CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>, NK-клетки CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>) сопоставимы с данными здоровых сверстников (см. табл. 1, 2), при низкой экспрессии на клетках Т-лимфоцитов CD95<sup>+</sup> (2,54 ± 0,28)% (у здоровых (6,12 ± 0,28)% при  $p < 0,01$ ).

Показатели цитокинового спектра сыворотки крови детей с вирус-индуцированным фенотипом бронхиальной астмы составляли: ИФН $\gamma$  (14,32 ± 1,22) пг/мл в ДИ 12,29–16,33 пг/мл; ИЛ-4 (18,60 ± 1,60) пг/мл в ДИ 16,83–23,16 пг/мл; ИЛ-6 (12,76 ± 1,27) пг/мл в ДИ 10,03–14,86 пг/мл; ИЛ-8 (34,55 ± 2,23) пг/мл в ДИ 30,843–8,26 пг/мл; ИЛ-13 (20,97 ± 0,94) пг/мл в ДИ 16,98–22,80 пг/мл.

У детей с реализацией аллерген-индуцированного фенотипа БА показатели сывороточного содержания цитокинов составляли: ИФН $\gamma$  (19,31 ± 1,92) пг/мл в ДИ 16,13–22,50 пг/мл; ИЛ-4 (30,83 ± 0,58) пг/мл в ДИ 29,87–31,79 пг/мл; ИЛ-6 (5,85 ± 1,40) пг/мл в ДИ 4,15–9,96 пг/мл; ИЛ-8 (22,43 ± 2,30) пг/мл в ДИ 19,15–26,45 пг/мл; ИЛ-13 (31,93 ± 0,92) пг/мл в ДИ 30,40–33,46 пг/мл.

Исследования цитокин-продуцирующей активности клеток крови определили показатели спонтанной продукции ИФН $\gamma$  и ИЛ-4 на уровне (4,75 ± 0,45) пг/мл и (1,69 ± 0,09) пг/мл у детей с вирус-индуцированным фенотипом БА и (11,38 ± 2,42) пг/мл и (1,76 ± 0,08) пг/мл при аллерген-индуцированном. После индукции митогеном показатели ИФН $\gamma$  и ИЛ-4 у детей с вирус-индуцированным фенотипом БА составили (4,54 ± 0,39) пг/мл и (10,5 ± 1,8) пг/мл и при аллерген-индуцированном (22,54 ± 2,77) пг/мл и (27,64 ± 2,2) пг/мл соответственно.

Мониторинг содержания ИЛ-17А в сыворотке крови зафиксировал высокие уровни у детей с БА при вирус-индуцированном – (152,73 ± 12,32) пг/мл в ДИ 115,87–188,65 пг/мл и аллерген-индуцированном фенотипе болезни – (112,37 ± 12,94) пг/мл в ДИ 79,70–117,81 пг/мл при  $p < 0,01$  соответственно. В обеих подгруппах не было значимых различий в показателях сывороточного содержания общего IgE (ДИ 280,81–457,74 МЕ/мл и 297,15–426,43 МЕ/мл при  $p > 0,05$ ). Среднее содержание специфического (к бытовым и эпидермальным аллергенам) IgE в сыворотке крови у детей с аллерген-индуцированным фенотипом составляло (22,57 ± 2,72) МЕ/мл и (0,53 ± 0,04) МЕ/мл у детей с вирус-индуцированным фенотипом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клеточные популяции иммунной системы человека высокочувствительны и отражают реакции организма на негативное воздействие средовых физиологических или патологических факторов, активацию или истощение иммунной системы [9–12]. Цитотоксическим Т-лимфоцитам с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> принадлежит ведущая роль в специфической защите организма от внутриклеточных патогенов и собственных измененных клеток [12, 13]. Эффекторными свойствами цитотоксические Т-лимфоциты реализуют через синтез цитокинов, секреторную дегрануляцию и высво-

бождение перфорина и гранзимов, определяются уровнем зрелости или стадией дифференцировки клетки [10, 11, 13]. Пролиферативный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов обеспечивается высокой плотностью мембранных рецепторов к ИЛ-2 (CD25) [14]. Интенсивность иммунных реакций, процессов пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, нормальное функционирование иммунной системы обеспечиваются балансом продукции и акцепции цитокинов, образующих цитокиновую сеть. Исследования последних лет зафиксировали дисбаланс в системе интерферонов, функциональные изменения интерферон-продуцирующих клеток, влияющих на эффективность противовоспалительной терапии различных фенотипов БА у детей [2, 3, 5, 6, 15]. Интерлейкины 4, 13 и 17A оппозиционно с ИФН $\gamma$  поддерживают баланс Th1/Th2/Th17, регулируют апоптоз нормальных, инфицированных и трансформированных клеток, обеспечивают иммунорегуляторный, противовирусный и антипролиферативный эффекты [2, 4, 6, 15].

С. Дое с соавт. (2010) отметили, что ИЛ-17A не ассоциирован с нейтрофильным воспалением, а усиливает эозинофильное воспаление дыхательных путей, опосредованное Th-2, у пациентов с бронхиальной астмой [16]. I. Agache с соавт. (2010) выявили, что повышенный уровень сывороточного ИЛ-17 является независимым фактором риска тяжелой астмы [17]. Цитокины Th-2-клеток ИЛ-4 и ИЛ-13 регулируют синтез IgE, и при моделировании астмы на животных выявлена способность ИЛ-5 и ИЛ-17 привлекать эозинофилы в дыхательные пути. А. Mubessel (2013) отметил, что выявленное у людей сочетанное участие лимфоцитов Th-2 и Th-17 в реализации бронхиальной астмы более значимо по сравнению с вовлечением только Th-2-клеток [18]. Вирусные и бактериальные инфекции могут индуцировать развитие бронхиальной астмы через активацию клеток врожденного (макрофаги, естественные киллеры) и адаптивного иммунитета Th-1 и Th-17. Клетки Th-17 и продуцируемые ими цитокины задействованы в защите от инфекционных агентов, и выявлено их участие в развитии хронического воспаления при БА [8, 15, 18]. Маркер поздней и длительной активации клеток HLA-DR, его экспрессия наиболее полно отражают активационное состояние клеток [9]. Проведенные исследования отметили усиление экспрессии активационных маркеров регуляции распознавания антигенов, запуска и реализации иммунного ответа, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми

сверстниками и вариативность показателей активации, пролиферации и регуляции эффекторных реакций иммуногенеза у детей с реализацией различных фенотипов болезни.

Исследования показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей с вирус-индуцированным фенотипом БА выявили снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов с цитотоксическими функциями, экспрессию активационных маркеров (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) в сочетании с низкой экспрессией молекулы CD95<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах (участвующей в поддержании клонального баланса лимфоидных клеток и предотвращении избыточной активации иммунной системы), дефицит NK- и NKT-клеток, активацию синтеза цитокинов профиля Th-2 и Th-17, угнетение индукционного потенциала синтеза клетками ИФН $\gamma$  с регуляторным коэффициентом  $K_{\text{ИФН}\gamma/\text{ИЛ-4}} = 2,06 \pm \pm 0,19$ . У детей с аллерген-индуцированным фенотипом БА определены снижение абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, усиление экспрессии активационных маркеров инициации иммунного ответа (CD25<sup>+</sup>) и эффекторного реагирования (HLA-DR<sup>+</sup>), низкое обеспечение NK-клеток при сохранении числа NKT-клеток на уровне здоровых сверстников, активация синтеза цитокинов Th-2 ( $K_{\text{ИФН}\gamma/\text{ИЛ-4}} = 1,08 \pm 0,09$ ) с высоким ответом выработки ИЛ-4 на митоген и низким уровнем индукционной выработки ИФН $\gamma$  клетками периферической крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования отметили усиление экспрессии активационных маркеров регуляции распознавания антигенов, запуска и реализации иммунного ответа, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми сверстниками и различия показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей с реализацией вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов болезни. При вирус-индуцированном фенотипе БА у детей выявлены количественные и функциональные нарушения клеточной цитотоксичности, высокое содержание цитокинов профилей Th2 и Th17 (интерлейкины 4, 6, 8, 13, 17A) в сыворотке крови, угнетение индуцированной выработки ИФН $\gamma$  клетками крови, что можно отнести к факторам, предрасполагающим к длительной персистенции вирусных инфекций в дыхательных путях и инициации сенсibilизации организма с развитием эозинофильного воспаления. У детей с реализацией аллерген-индуцированного фенотипа показатели

противовирусного иммунитета соответствуют возрастной норме, отмечены активация синтеза цитокинов Th2-профиля, снижение регуляторного коэффициента  $K_{\text{ИФН}\gamma/\text{ИЛ-4}}$ , изменения в системе адаптивного реагирования с усилением пролиферации, угнетением процессов негативной регуляции, высокий синтез IgE.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Просекова Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение версии, которая сдается в печать. Ситдикова Т.С. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Долгополов М.С. – подготовка текста статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Турянская А.И. – анализ и интерпретация данных. Сабынич В.А. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Забелина Н.Р. – подготовка текста статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Дизайн исследования одобрен междисциплинарным комитетом по этике Тихоокеанского государственного медицинского университета (протоколы № 7 от 23.06.2014 г., № 8 от 24.04.2015 г.)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bacharier L., Boner B.A., Carlsen K.-H. et al. The European Pediatric Asthma Group Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
2. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J. S. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 67: 835–846.
3. Wenzel S. Phenotypes & endotypes: emerging concepts on asthma heterogeneity // *Global atlas of Asthma*. 2013; 34–36.
4. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2013; 1: 15–24.
5. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения // *Вестник Челябинского государственного университета*. 2014; 4 (333): 79–85.
6. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 12 (2): 193–201.
7. Poulsen L.K. Cytokines in allergy // *Global Atlas of Allergy*. 2014; 69–71.
8. Willem van de Veen., Mübcecel Akdis. Mechanisms of immune regulation in allergy // *Global Atlas of Allergy*. 2014; 90–91.
9. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов // *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (1): 7–26.
10. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 2: 30–35.
11. Троценко А.А. Особенности формирования иммунитета на разных этапах жизненного цикла человека // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015; 6–2 (37): 40–42. DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017.
12. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752.
13. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии // *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (6): 525–538.
14. Clausen J., Vergeiner B., Enk M., Petzer A.L., Gastl G., Gunsilius E. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like T-cells // *Immunobiology*. 2003; 207 (2): 85–93.
15. Cezmi A. Akdis. Global atlas of asthma. Switzerland: Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013: 2–179.
16. Doe C., Bafahel M., Siddiqui S. et al. Expression of the T-helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD // *CHEST*. 2010; 138 (5): 1140–1147.
17. Agache I., Ciobanu C., Agache C., Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma // *Respiratory Medicine*. 2010; 104: 1131–1137.
18. Mübcecel A. The pathogenesis of asthma // *Global atlas of asthma*. 2013; 28–30.

Поступила в редакцию 07.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Просекова Елена Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ТГМУ, г. Владивосток.

**Ситдикова Татьяна Сергеевна**, врач аллерголог-иммунолог, зав. отделением, Владивостокский клинико-диагностический центр, г. Владивосток.

**Долгополов Максим Сергеевич**, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, аспирант, ТГМУ, г. Владивосток.

**Турьянская Алина Ивановна**, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, аспирант, ТГМУ, г. Владивосток.

**Сабыныч Виталий Александрович**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ТГМУ, г. Владивосток.

**Забелина Наталья Робертовна**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ТГМУ, г. Владивосток.

(✉) Просекова Елена Викторовна, e-mail: pros.ev@mail.ru.

УДК 616.248-053.2-02-097

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-170–179

For citation: Prosekova E.V., Sitdikova T.S., Dolgoplov M.S., Turyanskaya A.I., Sabynych V.A., Zabelina N.R. Parameters of innate and adaptive immune response in children with virus-induced and allergen-induced bronchial asthma phenotypes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 170–179

## Parameters of innate and adaptive immune response in children with virus-induced and allergen-induced bronchial asthma phenotypes

Prosekova E.V.<sup>1</sup>, Sitdikova T.S.<sup>2</sup>, Dolgoplov M.S.<sup>1</sup>, Turyanskaya A.I.<sup>1</sup>, Sabynych V.A.<sup>1</sup>, Zabelina N.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University

2, Ostryakova Av., Vladivostok, 690002, Russian Federation

<sup>2</sup> Vladivostok Clinical and Diagnostic Centre

10, Sportivnaya Str., Vladivostok, 690001, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To analyze the immune mechanisms of activation of virus-induced and allergen-induced bronchial asthma phenotypes in children.

**Materials and methods.** We have performed an integrated assessment of parameters of innate and acquired immunity in 98 children with bronchial asthma (BA) at the age of 3–11 years in groups with virus-induced ( $n = 49$ ) and allergen-induced ( $n = 49$ ) phenotypes. Bronchial asthma phenotypes were verified in accordance with PRACTALL international consensus report (2008). Study exclusion criteria were: severe course of bronchial asthma and application of immunocorrecting drugs during preceding six months. To analyze immune competent cells we used flow cytometer COULTER EPICS XL by Beckman Coulter Inc. Cytokine levels were identified using immunoassay method and reagents by R & D Diagnostics Inc. (USA); IgE – using reagents by Alkermes company (Saint-Petersburg); production of cytokines – using reagents by Vektor-Best (Novosibirsk city). Statistical processing of data was performed by Statistica 10 program with critical significance level  $p < 0,05$ , correlations were analyzed using Spearman rank correlation coefficient.

**Results.** Children with bronchial asthma showed enhanced expression of T-lymphocyte activation marker HLA-DR<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) with reduced level of CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ), high level of serum IgE ( $p < 0,01$ ), the inverse correlation between serum levels of IFN $\gamma$  and IgE ( $r = -0,16$ ), IFN $\gamma$  and IL-13 ( $r = -0,25$ ), direct correlation between IL-17A and IgE ( $r = 0,48$ ), IgE and IL-13 ( $r = 0,56$ ). The children with allergen-induced BA phenotype showed low expression of CD95<sup>+</sup> on T-lymphocyte cells, predominance of Th-2 profile cytokines, high mitogen-induced production of IL-4 and low induction of IFN $\gamma$  production. Levels of cytotoxic T-lymphocytes, natural killers, expression of activation markers and CD95<sup>+</sup> on T-lymphocyte

cells and mitogen-induced synthesis of IFN $\gamma$  by cells in children with virus-induced BA phenotype were lower than the same indices in healthy children (at  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Levels of leucocytes, neutrocytes, absolute number of T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes ( $p < 0,001$ ) and Th-2 – Th-17 cytokine profile in blood serum in this group were higher than the same indices in children with allergen-induced phenotype.

**Conclusion.** Children with virus-induced BA phenotype showed presence of immune-mediated factors predisposing them to persistent viral infections and initiation of body sensibilization with development of eosinophilic inflammation, such as impairment of cellular cytotoxicity, predominance of Th-2 – Th-17 profile cytokines, inhibition of induction of IFN $\gamma$  production by blood cells. The changes of the adaptive response system in children with activation of allergen-induced BA phenotype are characterized by enhanced proliferation, inhibition of negative regulation processes, activation of synthesis of Th2 profile cytokines, and enhanced synthesis of IgE.

**Key words:** immune mechanisms, virus-induced, allergen-induced phenotypes, bronchial asthma, children.

## REFERENCES

1. Bacharier L., Boner B.A., Carlsen K.-H. et al. The European Pediatric Asthma Group Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
2. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J. S. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 67: 835–846.
3. Wenzel S. Phenotypes & endotypes: emerging concepts on asthma heterogeneity // *Global atlas of Asthma*. 2013; 34–36.
4. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Fenotipy i endotipy bronkhial'noy astmy: ot patogeneza i klinicheskoy kartiny k vyboru terapii [Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy] // *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal – Russian Allergy Journal*. 2013; 1: 15–24 (in Russian).
5. Mitskevich S.E. Fenotipy bronkhial'noy astmy u detey i differentsirovannaya taktika diagnostiki i lecheniya [Asthma phenotypes in children and differential tactic of diagnostic and treatment] // *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. – Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2014; 4 (333): 79–85 (in Russian).
6. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 12 (2): 193–201.
7. Poulsen L.K. Cytokines in allergy // *Global Atlas of Allergy*. 2014; 69–71.
8. Willem van de Veen., Mubecel Akdis. Mechanisms of immune regulation in allergy // *Global Atlas of Allergy*. 2014; 90–91.
9. Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhnevich N.A., Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Kaygorodova E.V., Goncharov A.G. Osnovnye poverkhnostnye markery funktsional'noy aktivnosti T-limfotsitov [Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes] // *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*. 2014; 16 (1): 7–26 (in Russian).
10. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Volkov A.E., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Polevshchikov A.V. Analiz urovnya ekspressii CD56 i CD57 tsitotoksicheskimi T-limfotsitami razlichnogo urovnya differentsirovki [CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes] // *Tikbookeanskiy meditsinskiy zhurnal – Pacific Medical Journal*. 2015; 2: 30–35 (in Russian).
11. Trotsenko A.A. Osobennosti formirovaniya immuniteta na raznykh etapakh zhiznennogo tsikla cheloveka [Particularities of immunity formation at different stages of human life-cycle] // *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal – International Research Journal*. 2015; 6–2 (37): 40–42. DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017 (in Russian).
12. Yarin A.A. Immunologiya [Immunology]. M.: GEOTAR-Media Publ., 2010: 752 (in Russian).
13. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Opredelenie osnovnykh subpopulyatsiy tsitotoksicheskikh T-limfotsitov metodom mnogotsvetnoy protochnoy tsitometrii [Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subsets] // *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*. 2015; 17 (6): 525–538 (in Russian).
14. Clausen J., Vergeiner B., Enk M., Petzer A.L., Gastl G., Gunsilius E. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like T-cells // *Immunobiology*. 2003; 207 (2): 85–93.
15. Cezmi A. Akdis. Global atlas of asthma. Switzerland: Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013: 2–179.
16. Doe C., Bafahel M., Siddiqui S. et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD // *CHEST*. 2010; 138 (5): 1140–1147.
17. Agache I., Ciobanu C., Agache C., Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma // *Respiratory Medicine*. 2010; 104: 1131–1137.
18. Mubecel A. The pathogenesis of asthma // *Global atlas of Asthma*. 2013; 28–30.

Received March 07.2017

Accepted May 10.2017

**Prosekova Elena V.**, DM, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

**Sitdikova Tatiana S.**, Allergist and Clinical Immunologist, Head of the Department of Vladivostok Clinical and Diagnostic Centre, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

**Dolgoplov Maxim S.**, Teaching Assistant of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

**Turyanskaya Alina I.**, Teaching Assistant Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

**Sabynych Vitaly A.**, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

**Zabelina Natalia R.**, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

(✉) **Prosekova Elena V.**, e-mail: pros.ev@mail.ru.

УДК 616.233-02:616.12-007.2-089-06]-053.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-180-186

Для цитирования: Камалтынова Е.М., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Кавардакова Е.С. Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 180–186

## Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка

Камалтынова Е.М.<sup>1</sup>, Кривошеков Е.В.<sup>2</sup>, Янулевич О.С.<sup>2</sup>, Кавардакова Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 643050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

### РЕЗЮМЕ

Пластический бронхит (ПБ) – редкое заболевание, вызывающее обструкцию дыхательных путей крупными «резиновыми» слепками бронхов у взрослых и детей, преимущественно в связи с сопутствующей сердечной или легочной патологией. Это связано с организацией экссудата, или транссудата, который принимает форму дыхательных путей. Смертность при ПБ достигает 50%. Точные эпидемиологические данные неизвестны. У большинства пациентов ПБ возникает в контексте основных заболеваний, которые условно можно разделить на две группы: болезни сердца и сосудов и вторичное осложнение легочных заболеваний. Клинические проявления ПБ проявляются эпизодами одышки, тахикардии, гипоксии, лихорадки и кашля, связанного с обструкцией дыхательных путей. Иногда симптомы напоминают астму или обструктивный бронхит, сопровождаются разнообразными хрипами и симптомами дыхательной недостаточности, снижением сатурации, развитием пневмоторакса. Все существующие методы лечения являются симптоматическими. Перспективными методами терапии являются ингаляционное использование нефракционированного гепарина и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ТАП). В статье приводится клинический случай развития и течения ПБ у девочки 5 лет после гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца.

**Ключевые слова:** пластический бронхит, дети, обструктивный синдром, пороки сердца.

Пластический бронхит (ПБ) – редкое заболевание, вызывающее обструкцию дыхательных путей крупными «резиновыми» слепками бронхов у взрослых и детей, преимущественно в связи с сопутствующей сердечной или легочной патологией. Это вызвано организацией экссудата, или транссудата, которые принимает форму дыхательных путей. Заболевание известно давно, первое описание сделано Галеном во II веке н.э. Точные эпидемиологические данные неизвестны. До 1960 г. в литературе описаны около 300 случа-

ев [1]. В России до настоящего времени имеются лишь единичные публикации, посвященные этой проблеме [2, 3]. Болезнь наблюдается от младенчества до старости. Женщины болеют чаще, чем мужчины. Более высокая распространенность отмечается в сухих и жарких районах, что может быть связано с обезвоживанием слизистых и изменением физико-химических свойств секретов дыхательных путей [1]. У подавляющего большинства пациентов ПБ возникает на фоне основных заболеваний, которые условно можно разделить на две группы:

1. Болезни сердца и сосудов. Чаще всего развивается у детей с врожденными пороками серд-

✉ Камалтынова Елена Михайловна, e-mail: eleant21@yandex.ru.

ца (ВПС) после гемодинамической коррекции. Возможно развитие на фоне перикардита, констриктивного перикардита, патологии лимфатических сосудов.

2. Вторичное осложнение легочных заболеваний, таких как астма, бронхолегочный аспергиллез, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз; острое поражение легких при серповидно-клеточной анемии, инфекционных заболеваниях (грипп), артрите, амилоидозе, псевдомембранозном колите.

В настоящее время непонятно, почему основное заболевание приводит к развитию ПБ только в отдельных случаях. Возможно, для его формирования необходимо воздействие нескольких совокупных факторов. В связи с этим обсуждают нарушение мукоцилиарного клиренса, климатические воздействия. При заболеваниях, сопровождающихся расстройствами гемодинамики, вероятно, важную роль играет увеличение легочного венозного давления, что наблюдается при констриктивном перикардите, гемодинамически значимом выпоте в полость перикарда или у детей после оперативного лечения пороков сердца. В подобных случаях улучшение состояния может наступать после коррекции гемодинамики медикаментозными или хирургическими способами. Обструкция лимфатического протока при сердечной недостаточности или травме, как части хирургической процедуры, является другой возможной причиной развития ПБ. Повышение давления в лимфатических сосудах с недостаточностью клапанного аппарата, вероятно, имеет значение при некоторых первичных и вторичных заболеваниях лимфатических сосудов, таких как врожденная лимфангиэктазия или лимфоангиоматоз. Повышение давления в лимфатических сосудах может привести к ретроградному лимфоток, дренированию лимфы в просвет бронхов и развитию хилоторакса. В этих случаях трансудат или экссудат организуется, принимает форму дыхательных путей [4].

Слепки бронхиального дерева, образующиеся у пациентов, можно разделить на два основных типа: тип I (воспалительный) и тип II (бесклеточный). Слепки воспалительного типа I представлены фибрином, эозинофильными инфильтратами и небольшим количеством муцина. Тип II (бесклеточный) состоит из муцина и небольшого количества фибрина. Слепки бронхов I типа имеют пациенты с легочными заболеваниями, II типа характерны для больных с оперированными пороками сердца.

Несмотря на то что пластические бронхиты являются редкой причиной обструкции дыхатель-

ных путей, смертность при них достигает 50%, в связи с чем врачи должны знать эту патологию и проводить дифференциальную диагностику данного состояния.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Клинические проявления ПБ: эпизоды одышки, тахикардии, гипоксии, лихорадки и кашля, связанного с обструкцией дыхательных путей. Длительный продуктивный кашель, как правило, сохраняется до момента откашливания слепков бронхов. Иногда могут развиваться внезапные жизнеугрожающие состояния, связанные с полной обструкцией организовавшимися слепками бронхов. Периодичность кашля различная – от ежедневного до редкого. Интенсивный кашель может приводить к отхаркиванию слепков. У детей кашель может заканчиваться рвотой, поэтому откашлянные слепки родители часто путают с пищевыми ингредиентами. Часто наблюдается кровохарканье. Иногда симптомы напоминают астму или обструктивный бронхит, сопровождаются разнообразными хрипами и дыхательной недостаточностью, снижением сатурации, развитием пневмоторакса. Присоединение вторичной инфекции сопровождается лихорадкой и протекает под маской бронхита или пневмонии. Эффект антибактериальной терапии, как правило, рассматривается в качестве подтверждения этих ошибочных диагнозов. Консистенция слепков напоминает резину, цвет беловато-желтый. Коричневый или черный цвет указывают на кровоизлияние или грибковую колонизацию. На рентгенограмме органов грудной клетки можно обнаружить симптомы частичного или полного ателектаза, пневмоторакса, однако они не являются диагностическими критериями. Диагноз ПБ устанавливают на основании визуального осмотра слепков бронхов, полученных при кашле или при бронхоскопии. В настоящее время нет патогномоничных биомаркеров, которые помогают в диагностике ПБ или выявлении пациентов с ВПС, склонных к развитию болезни. Хотя ПБ может развиваться в сочетании с различными основными болезнями, особенную проблему он представляет для детей с ВПС, которые имеют высокий риск развития жизнеугрожающих состояний и высокую смертность от любого заболевания, в том числе и ПБ [5].

Во время пандемии гриппа H1N1 в Азии и Мексике в 2009 г. были зафиксированы случаи ПБ у детей с гриппом на фоне ВПС, в 2012–2013 гг. впервые описаны случаи ПБ у детей с гриппом без сопутствующей патологии [6]. При развитии

ПБ дети имели симптомы гриппа в течение 4–5 дней, на фоне которых развивалась острая дыхательная недостаточность, сильный кашель, пневмоторакс и пневмомедиастинум, подкожная эмфизема. Во всех случаях была проведена бронхоскопия с диагностической (предполагалось наличие инородного тела) и лечебной целью, при которой выявили обструкцию бронхов слепками [7].

Необходимо помнить о том, что инородные тела часто вызывают тяжелый обструктивный синдром у детей младшего возраста, у детей более старшего возраста особенно в период вирусных эпидемий должны быть исключены другие причины данного состояния. В том случае, когда вирусные продромальные симптомы сочетаются с пневмотораксом, пневмомедиастинумом, асимметричной легочной гиперинфляцией, респираторным дистресс-синдромом, и (или) затемнением легких на рентгенограмме, следует быть осторожным в плане развития ПБ.

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Все существующие методы лечения являются симптоматическими. Терапию можно разделить на два этапа: лечение хронического состояния и острого эпизода обструкции. Хроническая терапия направлена на поддержание очищения дыхательных путей и потенциальные причины формирования слепков. Основное внимание в лечении острой обструкции слепками является удаление их из бронхов. Как правило, схемы очищения дыхательных путей аналогичны тем, которые используют у пациентов с муковисцидозом, и в целом состоят из введения бронходилататоров, клопф-массажа грудной клетки и ингаляцией гипертонического раствора. Бронходилататоры (короткого и длительного действия) применяют как в острой, так и хронической ситуации. Введение аэрозольного гипертонического раствора предназначено для усиления гидратации дыхательных путей, улучшения мукоцилиарного клиренса, индукции кашля. Возможно применение препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, – ингаляционных и системных кортикостероидов, макролидов, антилейкотриеновых препаратов. Однако в настоящее время нет доказательств того, что какой-либо из противовоспалительных препаратов обладает болезнь-модифицирующим эффектом [8].

Муколитическая терапия ПБ в отдельных случаях может быть эффективной, способствуя уменьшению вязкости мокроты. Обычно для этих целей используют препараты N-ацетилцистеина

и дорназу-альфа. Однако эффект достигается далеко не во всех случаях, поскольку слепки состоят в большей степени из фибрина и образование их возникает путем сложного процесса его организации.

Перспективными методами терапии является ингаляционное использование нефракционированного гепарина и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ТАП) [8]. Применение ТАП направлено на разрыхление слепков бронхов, поскольку при инкубации с ТАП *in vitro* они становились более мягкими и рыхлыми, иногда полностью деградировали. Применение ингаляций ТАП у пациентов приводило к уменьшению гипоксии и более легкому отхождению слепков бронхов. Однако клинических исследований оценки безопасности и эффективности ингаляционных ТАП у больных ПБ не проводилось [9]. Предполагают, что препарат можно использовать в течение нескольких месяцев.

В последние годы появились публикации об эффективности ингаляций гепарина. Основной механизм его действия направлен на инактивацию тромбина и фактора Ха, которые катализируют превращение фибриногена в фибрин. Действие гепарина связано с уменьшением секреции муцина и препятствием активации образования фибрина. Гепарин обладает противовоспалительной активностью, он относительно недорог и не раздражает дыхательные пути. Дозы гепарина, указываемые авторами, для ингаляций варьируют от 5 000 ЕД 3–4 раза в день до 20 000 ЕД два раза в день [10]. В случаях невозможности самостоятельного откашливания сгустков применяется бронхоскопическое удаление слепков фибрина.

При доказанных аномалиях лимфатических сосудов в грудной клетке достаточно эффективным методом является эмболизация грудного протока [11, 12]. Если пластический бронхит развивается после операции Фонтена и терапевтическое лечение не приносит успеха, то пересадка сердца является единственной возможностью сохранить жизнь пациенту [13].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М., 5 лет, поступила в детское отделение НИИ кардиологии в феврале 2015 г. с жалобами на продуктивный кашель с отделением слепков бронхов 1–2 раза в неделю (рис.).

Анамнез заболевания: по поводу врожденного порока сердца (атрезия трикуспидального клапана) наблюдалась с рождения. В 2009 г. выполнена



Рисунок. Слипки бронхов, отделяемые при кашле

операция двунаправленного кавопульмонального анастомоза, в ноябре 2013 г. – операция тотального кавопульмонального соединения экстракардиальным кондуитом с фенестрацией. В мае 2014 г. – эндоваскулярное закрытие фенестрации. Через 2 мес появились жалобы на продуктивный кашель, который связали с острым респираторным заболеванием. Получала симптоматическую терапию. В августе 2014 г. кашель усилился и девочка стала откашливать слепки бронхов. Получала терапию силденафилом, ингаляции с 0,9%-м NaCl. Была проведена бронхоскопия, обнаружены воспалительные изменения бронхов. По данным катетеризации сердца и ангиографии (декабрь 2014 г.), давление в легочной артерии 12 мм рт. ст; стенозов анастомозов и легочного русла не визуализировалось. Объективный статус. Рост 120 см. Вес 25 кг. SpO<sub>2</sub> – 97%.

Общее состояние стабильное. Кожные покровы обычные, влажные, чистые. Тонус мышц нормальный. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Катаральных явлений нет. Грудная клетка симметрична, активно участвует в акте дыхания. Перкуторный звук легочный, дыхание везикулярное, частота дыханий 24 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 91 в минуту. АД на правой руке 106/50 мм рт. ст., на левой руке 90/56 мм рт. ст. Пульс на лучевых и бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения. Жи-

вот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень + 2 см из-под края правой реберной дуги, эластичная, безболезненная.

Обследование. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма – показатели в пределах возрастной нормы.

Суточное мониторирование ЭКГ: в течение суток синусовый ритм с адекватной ЧСС. Максимальная ЧСС 220 в минуту (синусовая тахикардия). Значимых пауз ритма нет.

Эхокардиография: достаточный объем единственного желудочка сердца, удовлетворительная контрактильность и насосная функция. Атрио-вентрикулярный, аортальный клапаны – норма. Скоростные показатели кровотока в кавопульмональных соединениях – высокие; связь изменения скорости с произвольным дыханием слабая, с форсированным – удовлетворительная.

Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря. Признаков патологических изменений желчевыводящей системы и патологии желчного пузыря не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки: Сердце не расширено (КТИ ~42%), верхушка сердца слева. Корни легких: структурные и не расширены. Легочный рисунок: слева – не усилен; справа – умеренно усилен за счет гипертрофии, спазма легочных сосудов на уровне сегментарных ветвей нет. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Контуры диафрагмы ровные и четкие. Синусы свободные. Верхнее средостение не расширено. Печень справа, газовый пузырь желудка слева. Лигатуры из проволоки в грудине.

На основании анамнеза, клинической картины, результатов обследования и их сопоставления с литературными источниками сделано заключение, что у ребенка имеет место пластический бронхит на фоне врожденного порока сердца с гемодинамикой единственного желудочка. Учитывая доброкачественность течения и отсутствие симптомов обструкции в период наблюдения, рекомендовано продолжить прием силденафила 1 мг/кг/сутки (постоянно) и проведение ингаляционной терапии. При ухудшении состояния, появлении кашля, симптомов бронхиальной обструкции, откашливании слепков бронхов необходимо проведение лимфангиографии и закрытие лимфатических коллатералей.

Таким образом, пластический бронхит у детей является редким заболеванием, вызывающим тяжелый обструктивный синдром, стандартов лечения которого не существует. Противовоспалительные средства, бронхолитики, антибиотики

и муколитики могут уменьшить тяжесть симптомов и являются важными компонентами лечения. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения бронхита являются ингаляции ТАП. Имеющиеся в медицинской литературе описания клинических случаев позволят врачу своевременно поставить диагноз и оказать адекватную помощь пациенту.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kunder R., Kunder C., Sun H. et al. Pediatric Plastic Bronchitis: Case Report and Retrospective Comparative Analysis of Epidemiology and Pathology. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Pulmonology. 2013, Article ID 649365, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/649365>
2. Орлов А.В., Кузьмина М.С., Желенина Л.А., Матвеев В.С. Четыре случая пластического бронхита у детей 2–7 лет. Лечение с использованием бронхоскопий, аэрозолью илопроста и 3% раствора NaCl // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014; 6 (2): 113–119.
3. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р. Г., Добровольская Р.А., Споров О.А. Бронхиты у детей. Л.: Медицина, 1978: 216.
4. Healy F., Hanna B.D., Zinman R. Pulmonary Complications of Congenital Heart Disease // *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012; 13: 10–15. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.007.
5. Schumacher K., Singh T., Kuebler J. et al. Risk factors and outcome of fontan-associated plastic bronchitis: A case-control study // *J. Am. Heart Assoc.* 2014; Apr., 22, 3 (2): e000865. doi: 10.1161/JAHA.114.000865.
6. Zhang J., Kang X. Plastic bronchitis associated with influenza virus infection in children: a report on 14 cases // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015; 79: 481–486. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.027.
7. Nogan S., Cass N., Wiet G., Ruda J. Plastic bronchitis arising from solitary influenza B infection: a report of two cases in children // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015; 79 (7): 1140–1144. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.03.028.
8. Brooks K., Caruthers R., Schumacher K., Stringer K. pharmacotherapy challenges of fontan-associated Plastic Bronchitis: A Rare Pediatric Disease // *Pharmacotherapy*. 2013; September; 33 (9): 922–934. doi: 10.1002/phar.1290.
9. Colaneri M., Quarti A., Pozzi M. et al. Management of plastic bronchitis with nebulized tissue plasminogen activator: another brick in the wall // *Italian Journal of Pediatrics*. 2014; 40 (1): 18. doi: 10.1186/1824-7288-40-18.
10. Walker P.A. et al. Treatment of plastic bronchitis using serial flexible bronchoscopy and aerosolized heparin therapy // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2013; 23 (2): 157–160. doi: 10.1055/s-0032-1315803.
11. Dori Y., Keller M.S., Rychik J., Itkin M. Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a Fontan patient. // *Pediatrics*. 2014; Aug., 134 (2): e590–5 doi: 10.1542/peds.2013-3723.
12. Dori Y., Keller M.S., Rome J.J., Gillespie M.J., Glatz A.C., Dodds K., Goldberg D.J., Goldfarb S., Rychik J., Itkin M. Percutaneous Lymphatic Embolization of Abnormal Pulmonary Lymphatic Flow as Treatment of Plastic Bronchitis in Patients With Congenital Heart Disease // *Circulation*. 2016; Mar. 22, 133 (12): 1160–1170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019710.
13. Avitabile C.M., Goldberg D.J., Dodds K., Dori Y., Ravishanker C., Rychik J.A. multifaceted approach to the management of plastic bronchitis after cavopulmonary palliation // *Ann. Thorac. Surg.* 2014; Aug., 98 (2): 634–640. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.015.

Поступила в редакцию 19.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Камалтынова Елена Михайловна**, д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск.

**Кривошеков Евгений Владимирович**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением № 2, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Янулевич Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, врач детский кардиолог, кардиохирургическое отделение № 2, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Кавардакова Елена Сергеевна**, аспирант, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Камалтынова Елена Михайловна, e-mail: [eleant21@yandex.ru](mailto:eleant21@yandex.ru).

УДК 616.233-02:616.12-007.2-089-06]-053.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-180-186

For citation: Kamaltynova E.M., Krivoshchekov E.V., Yanulevich O.S., Kavardakova E.S. Plastic bronchitis associated with corrected cardiac anomaly in a child. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 180–186

## Plastic bronchitis associated with corrected cardiac anomaly in a child

Kamaltynova E.M.<sup>1</sup>, Krivoshchekov E.V.<sup>2</sup>, Yanulevich O.S.<sup>2</sup>, Kavardakova E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### ABSTRACT

Plastic bronchitis (PB) is a rare disease that causes airway obstruction with large «rubber» bronchial casts in adults and children, mainly due to concomitant cardiac or pulmonary pathology. It involves the organization of exudate or transudate, which takes the form of the respiratory tract. Mortality with PB reaches 50%. Exact epidemiological data are not known. In most patients, PB occurs in the context of major diseases, which can be conditionally divided into two groups: heart and vascular disease and secondary complication of pulmonary diseases. Usually PB manifests with episodes of dyspnea, tachycardia, hypoxia, fever and cough associated with airway obstruction. Sometimes the symptoms resemble asthma or obstructive bronchitis, accompanied by wheezing and the symptoms of respiratory failure, decreasing of saturation (of what?), the development of pneumothorax. All existing methods of treatment are symptomatic. Promising methods of therapy are the use of inhaled unfractionated heparin and a recombinant tissue plasminogen activator (TAP). The article presents a clinical case of PB in a girl of 5 years with the background of corrected cardiac anomaly.

**Key words:** Plastic bronchitis in children, Obstructive syndrome, cardiac anomaly.

### REFERENCES

1. Kunder R., Kunder C., Sun H. et al. Pediatric Plastic Bronchitis: Case Report and Retrospective Comparative Analysis of Epidemiology and Pathology. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Pulmonology. 2013, Article ID 649365, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/649365>
2. Orlov A.V., Kuz'mina M.S., Zhelenina L.A., Matveyev V.S. Chetyre sluchaya plasticheskogo bronkhita u detey 2–7 let. Lecheniye s ispol'zovaniyem bronkhoskopi, aerezoley iloprost i 3% rastvora NaCl [Four cases of plastic bronchitis in children aged 2–7 years. Treatment with a bronchoscopy, aerosol therapy (iloprost and 3% solution of NaCl)] // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova – Bulletin of the North-Western state medical University*. 2014; 6 (2): 113–119 (in Russian).
3. Rachinskiy S.V., Tatochenko V.K., Artamonov R.G., Dobrovol'skaya R.A., Sporov O.A. Bronkhity u detey [Bronchitis in children]. L.: Meditsina Publ., 1978: 216 (in Russian).
4. Healy F., Hanna B.D., Zinman R. Pulmonary Complications of Congenital Heart Disease // *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012; 13: 10–15. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.007.
5. Schumacher K., Singh T., Kuebler J. et al. Risk factors and outcome of fontan-associated plastic bronchitis: a case-control study // *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3, Apr. 22, 3 (2): e000865. doi: 10.1161/JAHA.114.000865.
6. Zhang J., Kang X. Plastic bronchitis associated with influenza virus infection in children: A report on 14 cases // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015; 79: 481–486. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.027.
7. Nogan S., Cass N., Wiet G., Ruda J. Plastic bronchitis arising from solitary influenza B infection: A report of two cases in children // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015; 79 (7): 1140–1144. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.03.028.
8. Brooks K., Caruthers R., Schumacher K., Stringer K. Pharmacotherapy challenges of fontan-associated plastic bronchitis: a rare pediatric disease // *Pharmacotherapy*. 2013; September; 33 (9): 922–934. doi: 10.1002/phar.1290.

9. Colaneri M., Quarti A., Pozzi M. et al. Management of plastic bronchitis with nebulized tissue plasminogen activator: another brick in the wall // *Italian Journal of Pediatrics*. 2014; 40 (1): 18. doi: 10.1186/1824-7288-40-18.
10. Walker P.A. et al. Treatment of plastic bronchitis using serial flexible bronchoscopy and aerosolized heparin therapy // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2013; 23 (2): 157–160. doi: 10.1055/s-0032-1315803.
11. Dori Y., Keller M.S., Rychik J., Itkin M. Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a Fontan patient. // *Pediatrics*. 2014; Aug., 134 (2): e590–5 doi: 10.1542/peds.2013-3723.
12. Dori Y., Keller M.S., Rome J.J., Gillespie M.J., Glatz A.C., Dodds K., Goldberg D.J., Goldfarb S., Rychik J., Itkin M. Percutaneous Lymphatic Embolization of Abnormal Pulmonary Lymphatic Flow as Treatment of Plastic Bronchitis in Patients With Congenital Heart Disease // *Circulation*. 2016; Mar. 22, 133 (12): 1160–1170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019710.
13. Avitabile C.M., Goldberg D.J., Dodds K., Dori Y., Ravishankar C., Rychik J.A multifaceted approach to the management of plastic bronchitis after cavopulmonary palliation // *Ann. Thorac. Surg.* 2014; Aug.; 98 (2): 634–640. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.015.

Received March 19.2017

Accepted May 10.2017

**Kamaltynova Elena M.**, DM, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Children Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Krivoshchekov Evgeniy V.**, DM, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Scientific Research Institute of Cardiology, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Yanulevich Olga S.**, PhD, Doctor, Physician-pediatric Cardiologist, Cardiac Surgery Department № 2, Scientific Research Institute of Cardiology, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Kavardakova Elena S.**, Postgraduate Student, Scientific Research Institute of Cardiology, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Kamaltynova Elena M.**, e-mail: eleant21@yandex.ru.

УДК 616.24-002.2-079.4:616.5-002.525.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-187–194

Для цитирования: Филинчук О.В., Елисеева Л.В., Денисова О.А., Степанова Е.П., Голубчиков П.Н. Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 187–194

## Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения

Филинчук О.В.<sup>1</sup>, Елисеева Л.В.<sup>1</sup>, Денисова О.А.<sup>1</sup>, Степанова Е.П.<sup>2</sup>, Голубчиков П.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Томский фтизиопульмонологический медицинский центр (ТФМЦ)  
Россия, 634009, г. Томск, ул. Р. Люксембург, 17/1

### РЕЗЮМЕ

Высокая суммарная доза кортикостероидов при терапии системной красной волчанки (СКВ) и само заболевание являются факторами риска развития туберкулеза. Клинический случай освещает проблемы диагностики и одновременной терапии коморбидных заболеваний, сопровождающихся, с одной стороны, распространенным полиорганным туберкулезом, с другой, — чрезмерно выраженной активностью СКВ, усугубляющейся на фоне применения противотуберкулезных средств. Данный опыт подчеркивает важность назначения индивидуального режима химиотерапии туберкулеза с учетом переносимости противотуберкулезных препаратов и наличия побочных эффектов.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, пульс-терапия, милиарный туберкулез, туберкулезный менингит, противотуберкулезная терапия.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным научных публикаций, частота развития туберкулеза у пациентов при системной красной волчанке (СКВ) зависит от уровня распространения туберкулеза в исследуемых популяциях. Результаты 20 проспективных, ретроспективных когортных и случай-контроль исследований, выявленных в базах данных PubMed и Cochrane, констатируют, что в странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом коморбидность двух заболеваний не достигает и 2% (США 0%, Греция 0,6%, Франция и Испания 1,35%), с умеренной и высокой — 3,1–16,7% [1]. При этом в некоторых популяциях ежегодная заболеваемость туберкулезом среди пациентов с СКВ достигает уровня 150 на 100 000 пациентов в Турции и 2 450 на 100 000 пациентов в Индии [2–6].

Подобная зависимость объяснима врожденной и приобретенной иммунологической дисфункцией больных, страдающих СКВ.

Многие иммунологические дефекты, описанные при СКВ (снижение альвеолярной функции макрофагов, количества и функционирования Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров, хемотаксической и фагоцитарной активности нейтрофилов, дендритных клеток, замедленные реакции гиперчувствительности), будут способствовать как активации латентной туберкулезной инфекции, так и быстрому развитию заболевания при инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ) [7–9]. В основном преобладают милиарные (до 50% случаев) формы туберкулеза. Особенности туберкулеза при СКВ являются высокая частота внегочечных форм [10].

Большая распространенность туберкулезной инфекции у больных с СКВ объясняется не только иммунными нарушениями, но и применением

✉ Филинчук Ольга Владимировна, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru.

иммуносупрессивной терапии, особенно высокими дозами [11]. Предрасполагающими факторами развития туберкулезного процесса у больных СКВ являются наличие латентной туберкулезной инфекции, длительность СКВ и поражение почек [12]. Несмотря на хорошо изученные особенности коморбидности двух заболеваний, характерна поздняя диагностика туберкулеза вследствие атипичной локализации и стертой клинической картины на фоне глюкокортикоидной терапии [4, 13, 14].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Пациентка О., 20 лет, поступила в Томский фтизиопульмонологический центр (ТФМЦ) 12.05.2016 с жалобами на слабость, головные боли, повышение температуры тела до фебрильных цифр, жидкий стул.

Из анамнеза жизни известно, что родилась она в Томской области, росла здоровым ребенком. Туберкулезом не болела. Из родственников болел туберкулезом брат. В 15 лет (2011 г.) – дебют ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), появились боли в коленных суставах, а позже присоединились боли в лучезапястных, мелких суставах стоп и кистей. После обследования в ревматологическом отделении областной детской больницы диагноз был верифицирован.

В течение нескольких месяцев 2014 г. принимала методжект (10 мг), переносила хорошо, затем самостоятельно прекратила терапию. В декабре 2015 г. в связи с возобновлением симптоматики по рекомендации ревматолога продолжила прием метотрексата 20 мг с присоединением преднизолона 10 мг. На фоне терапии метотрексатом стал беспокоить стоматит, что послужило причиной отмены препарата. При отсутствии противовоспалительной терапии появилась узловатая эритема на левой голени, выраженные боли в левом коленном суставе. В связи с этим госпитализирована в ревматологическое отделение клиник СибГМУ 09.03.2016, где находилась в течение 20 дней. Получала базисную терапию ЮРА, противовоспалительную и симптоматическую терапию. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (15.03.2016), где достоверно воспалительная инфильтрация, очаговые тени не определялись, косвенно визуализировались признаки расширения левого корня легкого. По заключению компьютерной томографии (КТ) легких (29.03.2016) патологии не обнаружено. Выполнены проба Манту с 2 ТЕ ППД-А и диаскинтестом, результаты которых 15 и 20 мм соответственно.

На основании результатов обследования проконсультирована фтизиатром, где данных за активный туберкулез не выявлено. Таким образом, из клиник СибГМУ выписана с рекомендациями при болях в суставах постоянно принимать элафру 20 мг, метипред 4 мг и нестероидные противовоспалительные средства. Для уточнения объема базисной терапии СКВ повторить госпитализацию через 6 мес.

Третьего марта 2016 г. у пациентки возникли частый жидкий стул, повышение температуры тела до 39 °С, головные боли. В порядке скорой медицинской помощи доставлена в ревматологическое отделение клиник СибГМУ, где проводилась дезинтоксикационная терапия, на фоне которой отмечалась положительная клиническая динамика. Девятого мая 2016 г. состояние резко ухудшилось, температура тела повысилась до 40 °С, появилась заторможенность сознания, усилился частый жидкий стул, в связи с чем была переведена в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). На фоне антибактериальной терапии (цефотаксим 1,0 два раза в день, метронидазол 500 мг, цiproфлоксацин 200 мг два раза в день) самочувствие не улучшилось. Проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, консультация хирурга. Острая патология органов брюшной полости исключена. После получения резко положительных результатов антиядерных антител выставлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение – церебральный васкулит, лихорадка, полиартрит, гепатоспленомегалия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, положительные антиядерные антитела.

По решению врачебной комиссии была назначена пульс-терапия метипредом 1000 мг № 3. После первого введения отмечалась положительная динамика, но через два дня состояние резко ухудшилось, вновь появились фебрильная температура тела, головные боли, ригидность затылочных мышц, усилились боли в животе, в мышцах. Выполнена люмбальная пункция, получен розоватый, слабо-мутный ликвор в количестве 2,5 мл. Данные клинического и биохимического анализов: белок 3,04 г/л, цитоз 96 клеток в 1 мкл, эритроциты в большом количестве в 1 мкл, нейтрофилы 92%, лимфоциты 2%, моноциты 6%, глюкоза 1,7 ммоль/л. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга от 11.05.2016 выявила очаговые изменения в медиальных отделах левой гемисферы головного мозга. В этот момент была заподозрена специ-

фическая этиология заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС). При КТ органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости 17.05.2016 обнаружены милиарная диссеминация (рис. 1), лимфоадено-

патия узлов средостения, спленомегалия, лимфоаденопатия узлов верхнего этажа брюшной полости. После консультации фтизиатра переведена в специализированное противотуберкулезное учреждение.

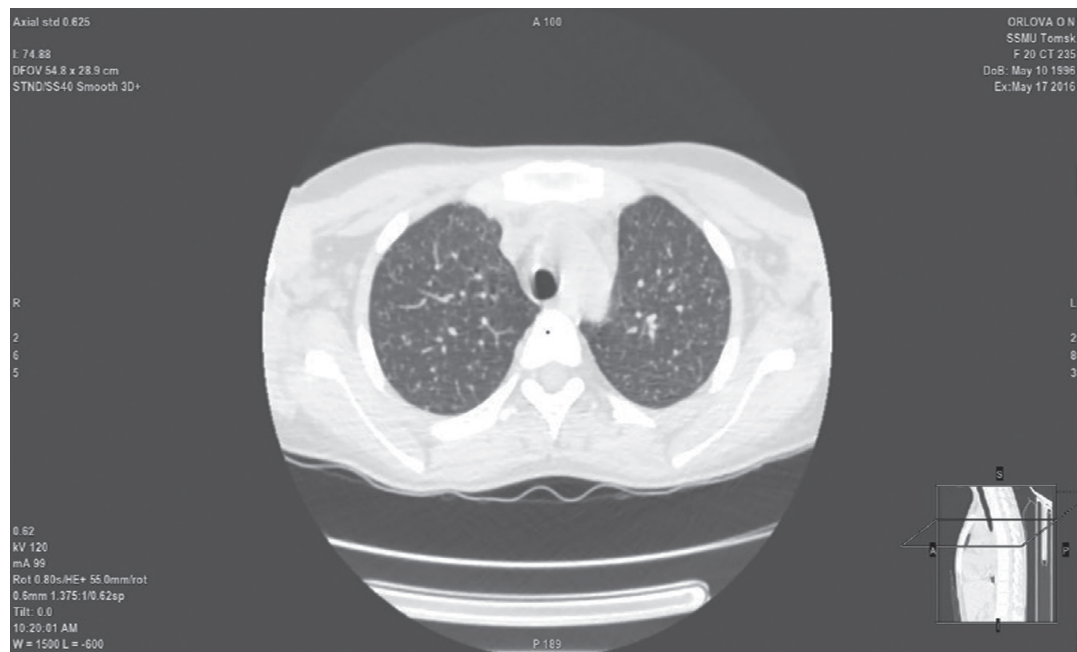


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Милиарная диссеминация

При поступлении в ТФМЦ состояние тяжелое, заторможена, на вопросы отвечала с трудом, неадекватна в пространстве, температура тела  $39,2^{\circ}\text{C}$ , кожные покровы бледные, пульс 80 в минуту, артериальное давление 125/75 мм рт. ст., дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Из приемного отделения сразу переведена в ОАР, где на фоне дезинтоксикации, дегидратации начато лечение по первому режиму химиотерапии туберкулеза. Назначены следующие противотуберкулезные препараты (ПТП) (вес пациента 49 кг): изониазид 0,3; рифампицин 0,45; пипразинамид 1,5; этамбутол 0,8; через день схема усилена назначением канамицина 0,75 и левофлоксацина 1,0 с продолжением терапии преднизолоном 40 мг/сут. При повторной люмбальной пункции (18.05.2016) анализ спинномозговой жидкости: цвет желтый; прозрачность слабо-мутная; цитоз 388/мкл; нейтрофилы 49%; моноциты 10%; лимфоциты 41%; белок 4,34 г/л; «сеточка» – положительно; сахар 2,9 ммоль/л. При этом в ликворе по методу GeneXpert выявлены ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к рифампицину, микроскопия ликвора оказалась отрицательной. В мокроте МБТ не обнаружены ни одним из имеющихся методов на протяжении всего периода наблюдения пациентки. В даль-

нейшем при посеве ликвора на твердую питательную среду получены до 100 колоний МБТ с чувствительностью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину. После верификации заболевания выставлен диагноз: генерализованный туберкулез – милиарный туберкулез легких, туберкулезный менингит, в ликворе по GeneXpert.

На фоне лечения отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика: уменьшились менингеальные симптомы, диссеминация в легких на рентгенограммах не определялась. В связи с улучшением состояния 27.05.2016 пациентка переведена в общую палату, лечение продолжено в том же объеме. С 31.05.2016 принято совместное с ревматологом решение постепенно понижать дозу преднизолона.

На фоне снижения преднизолона до 25 мг у пациентки вновь появилась отрицательная динамика СКВ в виде возобновления лихорадки, болей в суставах, диареи, появление ярких эритематозных высыпаний на лице (рис. 2), геморрагических высыпаний на нижних конечностях (рис. 3), выраженных явлений хейлита, язв полости рта (рис. 4). В общем анализе крови также наблюдалась отрицательная динамика: лейкопения ( $2,6 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $113 \times 10^9/\text{л}$ ), гипокалиемия

(2,9 ммоль/л), гипопроteinемия (57,6 г/л). Состояние было оценено как прогрессирование СКВ, связанное с быстрым снижением дозы глюкокортикоидов.



Рис. 2. Васкулитная «бабочка» у больной СКВ

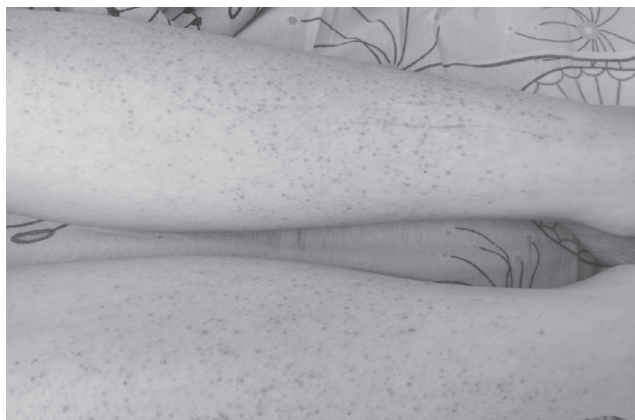


Рис. 3. Геморрагические высыпания на нижних конечностях



Рис. 4. Люпус-хейлит, язвы в полости рта, энантема мягкого нёба

Консультация ревматолога (16.06.2016) определила диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, высокой степени активности – полиартрит, нефрит ФН II, гепатоспленомегалия, гематологические нарушения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, геморрагический васкулит; конституциональные симптомы: лихорадка, положительные SmAT к нуклеосомам, RNP/Sm, РФ. После отмены всех ПТП доза преднизолона вновь была увеличена до 40 мг/сут, к лечению присоединили плаквенил 400 мг/сут, верошпирон 150 мг/сут, инфузионно 4%-й раствор калия хлорида 100,0. Местно применялась солкосерилловая мазь, денталь-мазь, орошение слизистой мирамистином, хлоргексидином. В связи с проведением адекватной терапии уменьшилась яркость «бабочки», явления стоматита купировались.

В связи с сопутствующей патологией и распространенностью туберкулезного процесса 20.06.2016 вновь была пересмотрена схема противотуберкулезного лечения, исключались препараты, дающие подобные побочные явления: моксифлоксацин 0,4; капреомицин 1,0; этамбутол 1,2; циклосерин 0,5; ПАСК 8,0. Но при этом на прием ПАСКа через неделю развились побочные реакции: боли в животе, трудно купируемая профузная диарея. Препарат исключен из схемы, и более 1 мес пациентка находилась на симптоматической терапии по купированию диареи, тошноты, изжоги.

Лечение туберкулеза было возобновлено 21.07.2016 по индивидуальной схеме: этамбутол 1,2; моксифлоксацин 0,4; капреомицин 1,0; циклосерин 0,25 с последующим увеличением дозы до 0,5; также проводилась симптоматическая терапия. Шестого сентября 2016 г. возобновлено снижение дозы преднизолона по 0,5 таблетки каждые 5 дней (до 10 мг). На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: купировались головные боли, диарея, тошнота, исчезли на лице эритема, на ногах геморрагическая сыпь, хейлит, язвы в полости рта, нормализовались показатели крови.

Девятого декабря 2016 г. состояние вновь ухудшилось, появились признаки почечной недостаточности (увеличился креатинин с 80 мкмоль до 110, обнаружен белок в моче). Состояние расценено как побочное действие на капреомицин (отменен). В связи с прогрессирующей почечной недостаточностью с присоединением анемии тяжелой степени с 13.12.2016 отменены все ПТП. В условиях ОАР проводилась дезинтоксикационная и корригирующая терапия. Сделана КТ

головного мозга с контрастированием, где выявлена умеренная гидроцефалия желудочков головного мозга без отрицательной динамики. На рентгенограмме органов грудной – клетки без очаговых и инфильтративных изменений. При стабилизации состояния с 04.01.2017 постепенно возвращены ПТП: изониазид 0,3; пиразинамид 2,0; этамбутол 1,2. На прием пиразинамида развился «суставной» синдром, препарат отменен. Шестого февраля 2017 г. представлена на врачебную комиссию, где вновь утверждена индивидуальная схема лечения: изониазид 0,3; этамбутол 1,2; моксифлоксацин 0,4; циклосерин 0,75. В связи с удовлетворительным состоянием и нормализацией лабораторных показателей выписана на амбулаторное лечение с общим курсом терапии не менее 12 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционные процессы – наиболее частые сопутствующие заболевания и состояния при СКВ, часто определяют не только тяжесть состояния больного, но и прогноз заболевания. Уровень заболеваемости туберкулезом в РФ остается высоким, несмотря на снижение, которое наблюдается в последние годы (начиная с 2008 г.). В нашей стране именно развития туберкулеза ревматологи опасаются чаще всего у своих пациентов, особенно при применении иммуносупрессивной терапии, в частности кортикостероидов (КС). Глюкокортикоидная терапия является неотъемлемым аспектом ведения пациентов с СКВ, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в снижении активности заболевания. Данная терапия назначается на длительный срок, в основном пожизненно.

Одним из этапов в использовании глюкокортикоидов при СКВ является метод внутривенного введения сверхвысоких доз (пульс-терапии), который доказывает убедительную эффективность у наиболее тяжелых больных. Обладая выраженными противовоспалительными и иммунорегуляторными эффектами пульс-терапия КС воздействует на систему цитокинов и фактора некроза опухоли, в значительной степени подавляет транскрипцию генов металлопротеиназ и липокортина, снижая выраженность воспалительных реакций. Но при этом высокие дозы глюкокортикоидов могут значительно снизить фагоцитарную способность клеток, замедлить пролиферацию соединительно-тканых элементов, нарушить продукцию антител, усиление распада белка и замедление его синтеза. Вследствие такого влияния КС на организм резко подавляет-

ся сопротивляемость его к инфекции, что является не только основным фактором риска развития туберкулеза у данных больных, но и способствует гиподиагностике туберкулеза [11]. Туберкулезный процесс, протекающий в условиях измененной реактивности организма под влиянием принимаемых КС и тяжелого нетуберкулезного заболевания, характеризуется своеобразием клинико-морфологической картины [4, 6, 12, 13]. Это выражается склонностью к активации латентного туберкулеза во внутригрудных лимфатических узлах, гематогенным рассеиванием инфекции, казеозным некрозом очагов, скудным содержанием эпителиоидных и гигантских клеток в туберкулезных бугорках, замедленным образованием грануляционной и фиброзной ткани в очагах поражения. Поэтому проведение обследования на наличие туберкулеза у пациентов с СКВ, особенно перед назначением иммуносупрессивной терапии, обязательно.

Оценивая анамнез, результаты кожных проб, факторы риска, данные рентгенограмм и КТ на предмет остаточных изменений после спонтанного излечения туберкулеза, фтизиатры должны определить риск развития туберкулеза на пульс-терапию СКВ с назначением химиопрофилактики. В приведенном клиническом наблюдении фтизиатр не учел эпидемиологический фактор риска развития туберкулеза (непродолжительный контакт с братом, больным туберкулезом) и данные обследования (гиперергические результаты иммунологических проб). В то же время и ревматологи допустили тактическую ошибку (учитывая гиперпробы) с назначением пульс-терапии, не обсудив клиническую ситуацию с фтизиатром.

Итак, клинический случай обозначил моменты, на которые необходимо обратить внимание.

1. При проведении пульс-терапии пациентам СКВ признаки (симптомы) туберкулеза и системного заболевания могут имитировать друг друга, особенно при поражении ЦНС, что может привести к затягиванию диагностики.

2. Токсические реакции противотуберкулезных лекарственных средств, проявляющиеся в виде кожной сыпи, артралгии, нефротоксичности, анемии, тромбоцитопении и симптомами поражения ЦНС могут также имитировать признаки (симптомы) СКВ и, следовательно, усложнять их дифференциацию и коррекцию.

3. Рифампицин индуцирует множество ферментов в метаболических путях, особенно тех, которые связаны с системой цитохрома P450. При терапии рифампицином повышается активность метаболических ферментов, что приводит

к снижению в сыворотке крови концентраций многих лекарственных средств, включая кортикостероиды, иногда до субтерапевтических уровней. В связи с этим для достижения устойчивой ремиссии СКВ и эффективности лечения туберкулеза коррекцию дозы КС необходимо проводить с осторожностью.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и лечения туберкулеза легких у пациентки с СКВ. Несмотря на трудности течения коморбидных заболеваний, при адекватной индивидуальной химиотерапии милиарного туберкулеза легких, туберкулезного менингита и СКВ возможен благоприятный исход.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Falagas M.E., Voidonikola T.P., Angelousi A.G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30: 477–486.
2. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20: 127–132.
3. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization // *Lupus*. 2004; 13: 274–278.
4. Белов Б.С., Соловьев С.К., Ключкина Н.Г., Тарасова Г.М., Полянская М.В. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы // *Научно-практическая ревматология*. 2016; (54) 4: 469–477.
5. Pasoto S.G., Borba E.F., Bonfa E., Shinjo S.K. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis // *Lupus*. 2010; 19: 1585–1590.
6. Ключкина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы // *Научно-практическая ревматология*. 2016; (54) 5: 578–589.
7. Crispien C., Liou S.-N.C., Kis-Toth K. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances // *Trends in Molecular Medicine*. 2010; 16 (2): 47–57.
8. Pathak S., Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models // *Pathak and Mohan Arthritis Research & Therapy*. 2011, 13: 241–250.
9. Blanco P., Pitard V., Viallard J.F. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 201–211.
10. Tam L.S., Li E.K., Wong S.M., Szeto C.C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong // *Scand. J. Rheumatol*. 2002; 31: 296–300.
11. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis. Rheum*. 2006. 15; 55(1): 19–26.
12. Zhang L., Wang D.X., Ma L. A clinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008; 47: 808–810.
13. Rovinsky J., Kovalancik M., Kristufek P. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Z. Rheumatol*. 1996; 55 (3): 180–187.
14. Ключкина Н.Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // *РМЖ*. 2015; 7: 370.

Поступила в редакцию 20.04.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Филинчук Ольга Владимировна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск.

Елисеева Лариса Васильевна, зав. ревматологическим отделением терапевтических клиник, СибГМУ, г. Томск.

Денисова Ольга Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, саркоидолог, СибГМУ, г. Томск.

Степанова Екатерина Петровна, врач-фтизиатр, ТФМЦ, г. Томск.

Голубчиков Петр Николаевич, зам. главного врача по медицинской части, ТФМЦ, г. Томск.

(✉) Филинчук Ольга Владимировна, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

УДК 616.24-002.2-079.4:616.5-002.525.2

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-187–194

For citation: Filinyuk O.V., Eliseeva L.V., Denisova O.A., Stepanova E.P., Golubchikov P.N. Generalized tuberculosis in association with systemic lupus erythematosus on a background of methylprednisolone pulse therapy: difficulties of diagnostics and treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 187–194

## Generalized tuberculosis in association with systemic lupus erythematosus on a background of methylprednisolone pulse therapy: difficulties of diagnostics and treatment

Filinyuk O.V.<sup>1</sup>, Eliseeva L.V.<sup>1</sup>, Denisova O.A.<sup>1</sup>, Stepanova E.P.<sup>2</sup>, Golubchikov P.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center  
17/1, Str. R. Luksemburg, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) and a high-dosage corticosteroid therapy both are risk factors of tuberculosis development. The clinical case presented demonstrates the difficulties of diagnostics and simultaneous therapy of comorbid diseases, which are followed by a multisystemic tuberculosis on the one hand, and a highly active SLE resulting from tubercular regimen on the other. Our experience shows the importance of antituberculosis drug prescription in accordance with a personal chemotherapy acceptability.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, pulse therapy, miliary tuberculosis, tuberculous meningitis, tubercular regimen.

### REFERENCES

1. Falagas M.E., Vaidonikola T.P., Angelousi A.G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007; 30: 477 – 486.
2. Yun J.E., Lee S.W., Kim T.H. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20: 127–132.
3. Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization // *Lupus*. 2004; 13: 274–278.
4. Belov B.S., Solovyev S.K., Klyukvina N.G., Tarasova G.M., Polyanskaya M.V. Comorbidnye infekcii u bolnykh sistemnoy krasnoy volchankoy: sovremennoe sostoyanie problem [Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art] // *Nauchno-practicheskaiy revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (4): 469–477 (in Russian)].
5. Pasoto S.G., Borba E.F., Bonfa E., Shinjo S.K. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis // *Lupus*. 2010; 19: 1585–1590.
6. Klyukvina N.G., Aseeva E.A., Nikonorova N.O. Porazhenie legkikh pri sistemnoy krasnoy volchanke: khorocho izvestnye factye i nereschennye voprosy [Lung involvement in systemic lupus erythematosus: well-known facts and unsolved issue] // *Nauchno-practicheskaiy revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (5): 578–589 (in Russian).
7. Crisphn C., Liossis S-N.C., Kis-Toth K. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances // *Trends in Molecular Medicine*. 2010; 16 (2): 47–57.
8. Pathak S., Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models // *Pathak and Mohan Arthritis Research & Therapy*. 2011, 13: 241–250.
9. Blanco P., Pitard V., Viallard J.F. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 201–211.
10. Tam L.S., Li E.K., Wong S.M., Szeto C.C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with

- systemic lupus erythematosus in Hong Kong // *Scand. J. Rheumatol.* 2002; 31: 296–300.
11. Jick S.S., E.S. Lieberman, M.U. Rahman, Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. 15; 55(1): 19–26.
12. Zhang L., Wang D.X., Ma L. Aclinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2008; 47: 808–810.
13. Rovensky J., Kovalancik M., Kristufek P. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Z. Rheumatol.* 1996; 55 (3): 180–187.
14. Klyukvina N.G. Problema comorbidnosti pri sistemnoy krasnoy volchanke [The problem of comorbidity in systemic lupus erythematosus] // *Rossiyskiy Medecinskiy Zhurnal – Russian Medical Journal.* 2015; 7: 370 (in Russian).

Received April 20.2017

Accepted May 10.2017

**Filinyuk Olga V.**, DM, Associate Professor, Head of the Phthisiology and Pulmonology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Eliseeva Larissa V.**, Rheumatologist, Head of Rheumatology Department of Therapeutic Clinics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Denisova Olga A.**, PhD, Assistant of the Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine Department, Sarcoidologist, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Stepanova Catherine P.**, Phthisiatrician, Tomsk Phthisiopulmonologic Medical Center, Tomsk, Russian Federation.

**Golubchikov Peter N.**, Phthisiatrician, Deputy Chief Medical Officer, Tomsk Phthisiopulmonologic Medical Center, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Filinyuk Olga V.**, e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru.

УДК 616.24-002.72-039.11

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-195–201

Для цитирования: Фролова И.Г., Величко С.А., Гольдберг А.В., Тузиков С.А., Миллер С.В., Родионов Е.О., Ефтеев Л.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М. Пульмональный лангергансоклеточный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение в стадии раннего поражения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 195–201

## Пульмональный Лангергансоклеточный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение в стадии раннего поражения

Фролова И.Г., Величко С.А., Гольдберг А.В., Тузиков С.А., Миллер С.В.,  
Родионов Е.О., Ефтеев Л.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М.

Научно-исследовательский (НИИ) институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

### РЕЗЮМЕ

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз Х) – заболевание ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии. Представлен клинический случай данной патологии у мужчины 32 лет с характерной компьютерно-томографической картиной легких в виде диссеминированного процесса с формированием кистозных полостей, который верифицирован морфологически с помощью биопсии легких.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз Х, клетки Лангерганса, легкие, компьютерная томография, цитологическое исследование.

### ВВЕДЕНИЕ

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз Х), или гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛАКГ), – заболевание, обусловленное пролиферацией клеток Лангерганса, оно проявляется образованием характерных гранул в одном или нескольких органах. Впервые термин «гистиоцитоз» применили L. Lichtenstein и H.L. Jaffe в 1944 г. [1].

Гистиоцитоз легких относится к редким интерстициальным заболеваниям легких. У взрослых развивается преимущественно изолированный легочный гистиоцитоз, однако в 15% наблюдений имеет место мультисистемное поражение (с формированием гистиоцитарных гранул в плоских костях, коже, мягких тканях, задней доле гипофиза) [2, 3]. Собственно термин «легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (синоним – пульмональный Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ПЛАКГ)) в настоящее время используется для

определения заболевания взрослых, для которого характерно изолированное поражение легких. В развитии ПЛАКГ предложено выделять три стадии: раннее поражение, промежуточная фаза и позднее поражение [4, 5]. Однако ряд авторов отмечают, что в материале открытых биопсий легкого часто обнаруживаются различные стадии эволюции этого заболевания [6]. Доказано, что поражение в области терминальных и респираторных бронхиол – более ранняя фаза [7, 8]. Промежуточная фаза характеризуется относительным уменьшением количества клеток, при этом отмечается нарастание объема пораженной легочной ткани и фиброзной реакции. В позднюю стадию поражения клетки выявляются редко или вообще могут отсутствовать [6, 7]. В других участках поражения центральная полость (бронхиолы) облитерируются, формируются характерные рубцы в форме «морской звезды». Во всех случаях околорубцовая эмфизема, вовлекающая соседние альвеолы, вносит свой вклад в формирование поликистоза легкого на этой стадии заболевания – стадия «сотового» легкого [9]. H.E. Westerlaan

✉ Фролова Ирина Георгиевна, e-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru.

отмечает, что на данной стадии очень трудно обнаружить характерные для ПАКГ морфологические признаки, а значит и правильно установить диагноз. Имеются сообщения о нетипичных вариантах течения изолированного ПАКГ: с преобладанием морфологической картины организующейся пневмонии, быстрого прогрессирования заболевания с развитием морфологической картины диффузного интерстициального фиброза и «сотового» легкого, по типу фиброзирующего альвеолита и даже развитие бронхогенного рака в сочетании с ПАКГ [10].

В клинической картине АКГ легких наблюдаются непродуктивный кашель и одышка, но иногда заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. Одним из тяжелых осложнений является рецидивирующий спонтанный пневмоторакс. При длительном течении АКГ легких у части больных возникает легочная артериальная гипертензия, которая имеет более тяжелое течение по сравнению с артериальной гипертензией при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких, что обусловлено вовлечением артериол и венул в патологический процесс [11].

При исследовании функции внешнего дыхания в 70% наблюдений наблюдаются обструктивные или смешанные типы нарушения. При рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки наиболее часто выявляют билатерально расположенные симметричные узловые образования диаметром до 10 мм, преимущественно в верхних и средних отделах легких [12, 13]. При прогрессировании болезни наблюдаются ретикулярные и кистозные изменения с уменьшением числа мелкоочаговых образований [14]. Дифференциальную диагностику АКГ проводят с заболеваниями, которые сопровождаются кистозной деформацией легочной ткани: лимфангиолейомиоматозом, фиброзирующим альвеолитом, идиопатическим легочным фиброзом, саркоидозом. Золотым стандартом для патологоанатомической диагностики АКГ является открытая биопсия легкого. Биоптаты, полученные при фибробронхоскопии, бронхоальвеолярный лаваж менее информативны. Для верификации клеток Лангерганса применяются иммуногистохимические реакции с антителами к белку S-100 и поверхностному мембранному антигену CD-1a. Для определения клеточного состава, пролиферативной активности клеток инфильтрата, а также изучения внутренних механизмов регуляции апоптоза проводятся иммуногистохимические реакции с антителами к CD68, CD20,

CD3, Ki-67, p53, bcl-2, crrp32. Экспрессию антигенов наблюдают в ядре (p53, Ki-67) и на мембране и (или) в цитоплазме клеток (CD1a, S-100, CD68, CD20, CD3, bcl-2, crrp32) [15].

Лечение АКГ до сих пор не разработано, что обусловлено отсутствием доказательной базы. Попытка выработки согласительных рекомендаций по общему плану лечения взрослых пациентов с АКГ была предпринята в 2013 г. группой экспертов под эгидой Euro Histio Net (A reference network for Langerhans cell histiocytosis and associated syndromes) [16]. В этих рекомендациях подчеркивается, что лечение АКГ у взрослых пациентов принципиально отличается от его лечения детей. Подход к лечению определяется распространенностью поражения, а также наличием признаков активности и характером течения заболевания [17].

План лечения для пациентов с изолированным легочным АКГ намного проще, чем для больных с мультиорганными поражениями. Наблюдение без медикаментозного лечения может быть продолжено в случаях малосимптомного или бессимптомного течения изолированного легочного АКГ. Помимо оценки выраженности и характера течения АКГ следует помнить о возможных осложнениях. При развитии спонтанного пневмоторакса требуются дренирование плевральной полости и, возможно, торакоскопия. При присоединении респираторной инфекции назначают антибактериальную терапию. Тяжелая гипоксемическая дыхательная недостаточность является основанием для проведения длительной кислородотерапии, контроль легочной гипертензии достигается путем приема антагонистов эндотелина-1, аналогов простагличина или ингибиторов фосфодиэстеразы-5. У части больных АКГ вследствие прогрессирования кистозной трансформации легких возникает необходимость в их трансплантации.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В марте 2016 г. в торакоабдоминальное отделение НИИ онкологии (г. Томск) поступил пациент К., 32 года, с диагнозом направления – центральный рак левого главного бронха с метастатическим поражением легких и 5-го ребра слева.

Из анамнеза выяснено, что в январе 2016 г. после падения появились боли в грудной клетке слева, влажный приступообразный кашель, повышение температуры тела до 38 °С. Также отмечено, что стаж курения пациента составляет 16 лет. По месту жительства в г. Кемерове при проведении рентгенографии легких выявлено, что с обеих сторон в легких, преимущественно в верхних от-

делах, визуализируются многочисленные хаотично расположенные разнокалиберные очаги округлой формы. Пациент обследовался в условиях противотуберкулезного диспансера. Проведена диагностика мокроты с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК микобактерии туберкулеза (МБТ). Полученный результат отрицательный, диагноз диссеминированного туберкулеза отвергнут. Затем проходил обследование в онкологическом диспансере по месту жительства на предмет наличия опухолевого процесса в легких. После выполнения рентгенографии, бронхоскопии диагноз не подтвердился, было рекомендовано динамическое наблюдение.

В марте 2016 г. при повторном рентгенологическом исследовании, которое также было выполнено по месту жительства, констатировано нарастание диссеминации в верхних долях легких и выявлена деструкция 5-го ребра слева. После чего пациент самостоятельно обратился в НИИ онкологии (г. Томск) и был госпитализирован в торакоабдоминальное отделение для дообследования и лечения.

Проведена МСКТ органов грудной клетки с болюсным в/в контрастированием (03.03.2016): форма грудной клетки обычная. Объем легких сохранен; легочные поля симметричные. В паренхиме обоих легких, преимущественно в верхних долях, немногочисленные мелкие хаотично расположенные очаги (рис. 1) размером 2–10 мм, часть из которых начинает трансформироваться в кисты с неравномерной толщиной стенок (рис. 2). Также выявляются отдельные мелкие тонкостенные полостные образования размером 6–9 мм, некоторые из них с тенденцией к слиянию (рис. 3). Бронхо-сосудистый рисунок не изменен.

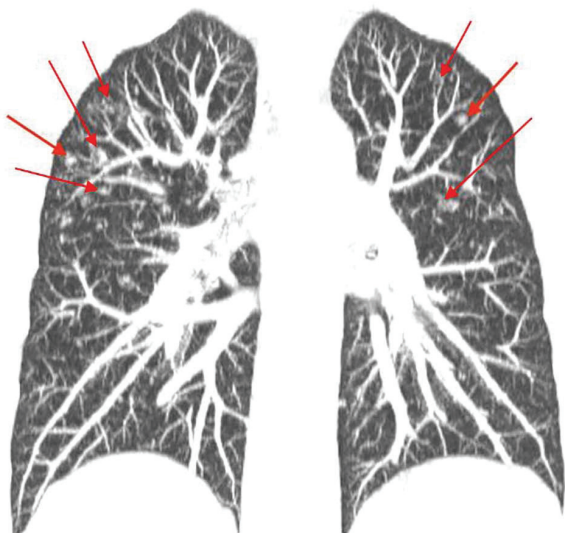


Рис. 1. Мелкие хаотично расположенные очаги размером 2–10 мм



Рис. 2. Кисты с неравномерно утолщенными стенками



Рис. 3. Мелкие тонкостенные полостные образования размером 6–9 мм, некоторые из них сливаются между собой

Просветы трахеи, главных, долевых, сегментарных бронхов не изменены. Органы средостения не смещены. В средостении и корнях легких увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Свободной жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда не отмечено. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие, синусы свободны. Признаки консолидации патологического перелома с формированием ложного сустава в 5-м ребре слева по лопаточной линии. Заключение: КТ-картина диссеминации в легких (следует дифференцировать туберкулезную диссеминацию на фоне иммунодефицита, гранулематоз Вегенера, метастатическое поражение легких), признаки консолидации патологического перелома с формированием ложного сустава 5-го ребра слева (метастатическое поражение ребра?)

Результаты остеосцинтиграфии (09.03.2016): в планарном режиме определяется очаг паталогического накопления радиофармацевтического препарата высокой степени интенсивности в проекции заднего отрезка 5-го ребра слева по лопаточной линии.

Кровь на вирус иммунодефицита человека, гепатиты, RW (29.03.2016): отрицательно.

ПЦР-исследование мокроты на ДНК МБТ (11.03.2016): не обнаружено.

Общий анализ крови (15.04.2016): Нб 147 г/л, эритроциты  $4,68 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $6,5 \times 10^9/л$  (гранулоциты 39%, лимфоциты 44%, моноциты 16%, эозинофилы 1%, базофилы 0%, палочко-ядерные 0%), тромбоциты  $405 \times 10^9/л$ .

Биохимический анализ крови (15.04.2016): глюкоза 5,1 ммоль/л, общий белок 75 г/л, мочевины 7,3 ммоль/л, креатинин 99 ммоль/л, билирубин общий 15,7 мкмоль/л, АСТ 34,0 Е/л, АЛТ 40,0 Е/л.

Общий анализ мочи (15.04.2016): моча светло-желтая, прозрачная, pH 5, удельный вес 1030, лейкоциты 2–4 в поле зрения, плоский эпителий – единичные в поле зрения, слизь +.

Видеогастроскопия (03.04.2016): очаговая атрофия слизистой желудка. Катаральный бульбодуоденит.

Видеоколоноскопия (01.04.2016): патологических образований не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (03.03.2016): печень расположена по краю реберной дуги, контуры ровные, косой внутренний размер 140 мм. Структура паренхимы однородная, эхогенность средняя. В S5 киста 5 мм, очаговых изменений метастатического характера не выявлено. Желчный пузырь S-образной формы 83 x 31 мм, стенки утолщены, уплотнены, камней нет, пристеночно определяются множество гиперэхогенных округлых образований, максимально до 7 мм. Заключение: киста печени. Полипоз желчного пузыря.

Функция внешнего дыхания (04.04.2016): спирографические показатели в норме.

Выполнена видеобронхоскопия (03.03.2016): в левом главном бронхе на уровне третьего кольца от междолевой шпоры по нижней стенке визуализируется участок слизистой розового цвета с усиленным неструктурным сосудистым рисунком. Заключение: подозрение на опухоль главного бронха слева.

Цитологическое исследование № 582 (07.03.2016): гиперплазия бронхиального эпителия, отдельные клетки с признаками дискариоза.

Гистологическое исследование № 4336 (08.03.2016): мелкие фрагменты стенки бронха, покрытые респираторным эпителием с наличием немно-

гочисленных мелких групп клеток, подозрительных на опухолевые, с наличием слабой очаговой лимфоидной инфильтрации.

Для уточнения морфологического характера изменений в легких проведена торакоскопия слева и видеоассистированная сублобарная атипичная резекция верхней доли левого легкого с образованиями, резекция 5-го ребра (05.04.2016). При ревизии плевральная полость свободна, спаек нет, скудный серозный выпот. В ходе осмотра поверхности легкого очаговых субплеврально расположенных образований не определяется, средостение без патологических изменений. Выполнена миниторакотомия слева в 5-м межреберье длиной около 5 см, пальпаторно в верхней доле в толще определяются множественные очаговые образования размером 10–15 мм. Легкое частично мобилизовано по междолевой борозде. Осуществлена сублобарная резекция S2 верхней доли с захватом патологически измененной ткани в препарат при помощи аппарата Autosuture Echelon flex Endopath Staplers 60 mm (производитель Ethicon, Johnson & Johnson, США).

Выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала № 746 (18.04.2016): фрагменты ткани легкого с наличием в толще и под плеврой округлых образований, представленных разрастаниями соединительной ткани со скоплениями крупных гистиоцитоподобных клеток с эозинофильной цитоплазмой и нормохромным ядром. Кроме того, имеются скопления мелких лимфоидных клеток, формирующих фолликулоподобные структуры без светлых центров.

Описанные крупные гистиоцитоподобные клетки экспрессируют CD 1a (рис. 4), S-100 (рис. 5), Vimentine, CD68 (рис. 6). Для определения экспрессии использовались антитела производства Dako (Glostrup, Дания).

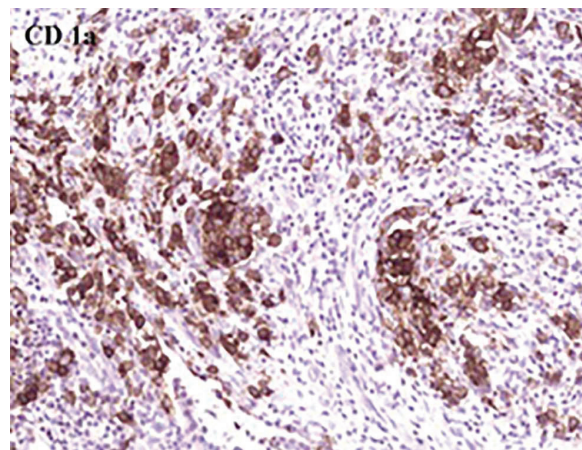


Рис. 4. Гистиоцитоподобные клетки экспрессируют CD 1a

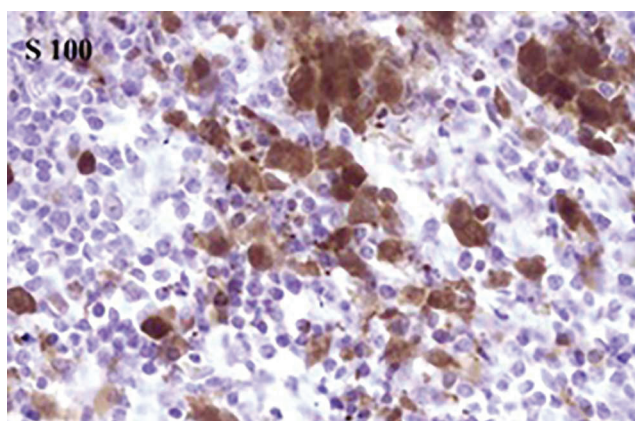


Рис. 5. Гистиоцитоподобные клетки экспрессируют S-100

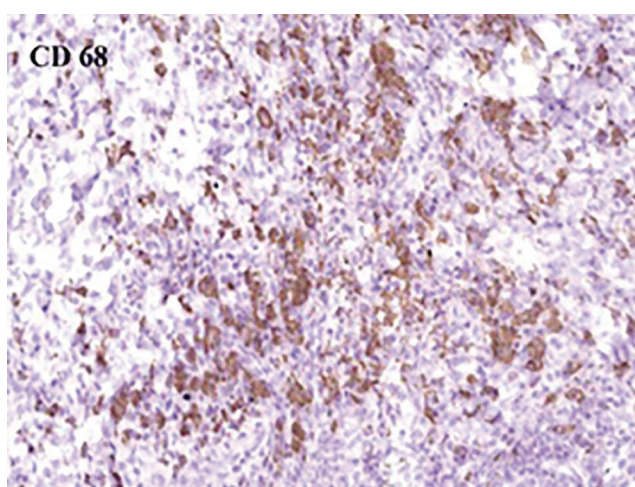


Рис. 6. Гистиоцитоподобные клетки экспрессируют Vimentine, CD68

Гистологическое строение и иммунофенотип опухолевых элементов соответствуют пульмональному Лангергансоподобному гистиоцитозу.

В последующем пациенту рекомендовано динамическое наблюдение без медикаментозного лечения, так как у пациента выявлено только изолированное поражение легких и имело место малосимптомное течение изолированного легочного АКГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение отражает развитие гистиоцитоза Х у мужчины молодого возраста с КТ-картиной заболевания в виде диссеминированного процесса в легких с формированием кистозных полостей. Для проведения морфологической верификации диагноза при неясном диссеминированном процессе в легких необходимо выполнение биопсии легочной ткани для подтверждения диагноза «гистиоцитоз Х», что и было сделано после атипичной резекции верхней доли левого легкого.

В представленном клиническом наблюдении обращают на себя внимание следующие общие клинические особенности течения данного заболевания: молодой возраст пациента, курение в анамнезе, выявление признаков заболевания только после рентгенологического обследования, обнаружение при МСКТ легких диссеминированного поражения легочной ткани с формированием кистозных полостей, то есть заболевание выявлено в стадии раннего поражения. Отмечено раннее формирование кистозной перестройки, при этом не выявлено утолщения междолькового интерстиция, что еще раз подтверждает стадию раннего поражения. Особенностью данного наблюдения является то, что окончательный диагноз пульмонального Лангергансоподобного гистиоцитоза установлен только лишь после морфологического и иммуногистохимического исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М., Кокосова А.Н. Интерстициальные заболевания легких. СПб.: Нормедиздат, 2005: 560.
2. Mason R.H., Foley N.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register // *Thorax*. 2014; 69 (8): 766–768.
3. Aydoğdu K. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Tuberk. Toraks*. 2013; 61 (4): 333–341.
4. Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Franks T.J. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *RadioGraphics*. 2004; 24 (8): 821–841.
5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1272–1285.
6. Caminati A., Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (4): 299–306.
7. Kambouchner M., Basset F., Marchal J. et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1483–1490.
8. Westerlaan H.E. et al. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Netherlands J. Med.* 2002; 60 (8): 320–326.
9. Attili A.K., Kazerooni E.A., Gross B.H. et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation // *RadioGraphics*. 2009; 28 (5): 1383–1398.

10. Chun-hua L., Cheng J.I., Raymond D.P. et al. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature // *Chin. Med. J.* 2010; 123 (4): 498–501.
11. Fukuda Y. et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; Jul., 29 [Epub ahead of print].
12. Vassallo R., Jensen E.A., Colby T.V. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations // *Chest.* 2003; 124 (4): 1199–1205.
13. Амосов В.В. Компьютерная томография в оценке перестройки легочной ткани у больных гистиоцитозом X // *Медицинская визуализация.* 2014; 3: 27–31.
14. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Can. Respir. J.* 2010; 17 (3): 55–62.
15. Рыбакова М.Г., Двораковская И.В., Байков В.В., Маркуевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза из клеток Лангерганса в легких // *Архив патологии.* 2008; 70 (4): 3–5.
16. Girschikofsky M. et. al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8 (1): 72–82.

Поступила в редакцию 20.04.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Фролова Ирина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Величко Светлана Андреевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник отделения лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Гольдберг Алексей Викторович, мл. науч. сотрудник, отделение лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Тузиков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. торакоабдоминальным отделением, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Миллер Сергей Викторович, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Родионов Евгений Олегович, аспирант, торакоабдоминальное отделение, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Ефтеев Леонид Александрович, мл. науч. сотрудник, торакоабдоминальное отделение, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Бондарь Людмила Николаевна, канд. мед. наук, врач, отделение патологической анатомии и цитологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Перельмутер Владимир Михайлович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением патологической анатомии и цитологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Фролова Ирина Георгиевна, e-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru.

УДК 616.24-002.72-039.11

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-195–201

For citation: Frolova I.G., Velichko S.A., Goldberg A.V., Tuzikov S.A., Miller S.V., Rodionov E.O., Efteev L.A., Bondar L.N., Perelmuter V.M. Pulmonary histiocytosis X: clinical observation of early-stage disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 195–201

## Pulmonary histiocytosis X: clinical observation of early-stage disease

Frolova I.G., Velichko S.A., Goldberg A.V., Tuzikov S.A., Miller S.V., Rodionov E.O., Efteev L.A., Bondar L.N., Perelmuter V.M.

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 12/a, Savinub Str., 634028, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Histiocytosis X is a rare disease of unknown etiology involving the reticuloendothelial system. We present a case of a 32 year-old man diagnosed with Pulmonary Histiocytosis X. The CT image of the lungs showed disseminated disease with the formation of cyst-like cavities, which were histologically verified using lung biopsy.

**Key words:** histiocytosis X, Langerhans cells, lungs, computer tomography, cytological examination.

## REFERENCES

1. Ilkovich M.M., Kokosova A.N. Interstitialnie zabolevanja legkih [Interstitial diseases of lungs]. SPb.: Nordmedizdat Publ., 2005: 560 (in Russian).
2. Mason R.H., Foley N.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register // *Thorax*. 2014; 69 (8): 766–768.
3. Aydoğdu K. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Tuberk. Toraks*. 2013; 61 (4): 333–341.
4. Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Franks T.J. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Radio Graphics*. 2004; 24 (8): 821–841.
5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1272–1285.
6. Caminati A., Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (4): 299–306.
7. Kambouchner M., Basset F., Marchal J. et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1483–1490.
8. Westerlaan H.E. et al. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Netherlands J. Med.* 2002; 60 (8): 320–326.
9. Attili A.K., Kazerooni E.A., Gross B.H. et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation // *Radio Graphics*. 2009; 28 (5): 1383–1398.
10. Chun-hua L., Cheng J.I., Raymond D.P. et al. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature // *Chin. Med. J.* 2010; 123 (4): 498–501.
11. Fukuda Y. et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; Jul 29 [Epub ahead of print].
12. Vassallo R., Jensen E.A., Colby T.V. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations // *Chest*. 2003; 124 (4): 1199–1205.
13. Amosov V.V. Komputernaja tomografija v ocenke perestroiki legochnoi tkani u bolnih gistocitozom X [Computer tomography in an assessment of reorganization of pulmonary fabric at patients with Histiocytosis X] // *Medicinskaja vizualizacija – Medical Visualization*. 2014; 3: 27–31 (in Russian).
14. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Can. Respir. J.* 2010; 17 (3): 55–62.
15. Ribakov M.G., Dvorkovsky I.V., Baikov V.V., Markusevich E.V. Immunomorfologicheskaja harakteristika gistocitoza iz kletok Langergancu v legkih [Immunomorphological characteristics of histiocytosis from Langerhans cells in the lungs] // *Archiv patologii – Archive of Pathology*. 2008; 70 (4): 3–5 (in Russian).
16. Girschikofsky M. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8 (1): 72–82.

Received April 20.2017

Accepted May 10.2017

**Frolova Irina G.**, DM, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Velichko Svetlana A.**, DM, Professor, Principal Investigator, Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Goldberg Aleksey V.**, Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Tuzikov Sergey A.**, DM, Professor, Head of Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Miller Sergey A.**, DM, Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Rodionov Evgeniy O.**, Postgraduate Student, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Efteev Leonid A.**, Junior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Bondar Ludmila N.**, PhD, Doctor, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Perelmuter Vladimir M.**, DM, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Frolova Irina G.**, e-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru.

УДК 575(092)

## **Людмила Павловна Назаренко** **(К 70-летию со дня рождения)**

## **Ludmila Pavlovna Nazarenko** **(To 70th birthday)**



1 июня 2017 г. исполнилось 70 лет известному ученому в области медицинской генетики и клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, заместителю директора НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и руководителю лаборатории наследственной патологии Людмиле Павловне Назаренко.

Людмила Павловна окончила педиатрический факультет Киргизского государственного медицинского института в 1971 г., два года работала врачом-педиатром, а затем – младшим научным сотрудником отделения патологии сердечно-со-

судистой системы Киргизского НИИ охраны материнства и детства АМН СССР. В 1974–1977 гг. обучалась в аспирантуре Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва). Защитила кандидатскую диссертацию «О проявлении гена муковисцидоза в гомо- и гетерозиготном состоянии» (1977). Возвратившись в Киргизию, работала старшим научным сотрудником отдела акушерства Киргизского НИИ педиатрии и акушерства АМН СССР. При ее непосредственном участии была организована республиканская медико-генетическая консультация в г. Фрунзе.

В 1982 г. А.П. Назаренко была приглашена в томский Отдел Института медицинской генетики АМН СССР старшим научным сотрудником лаборатории популяционной генетики. С 1989 г. – руководитель лаборатории наследственной патологии и главный врач генетической клиники института. С 2007 г. – заместитель директора по научной и лечебной работе.

А.П. Назаренко выполнен важный, имеющий фундаментальное значение цикл работ, касающихся изучения груза наследственной патологии народонаселения Сибири и Дальнего Востока, закономерностей его формирования, организации регионального медико-генетического консультирования. Результаты исследования в отношении населения Томской области детально проанализированы в докторской диссертации «Отягощенность наследственными болезнями и врожденными пороками развития детей и организация медико-генетической помощи в Томской области» (1998) и монографии (совместно с В.П. Пузыревым) «Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири» (2000).

А.П. Назаренко – научный руководитель и участник многочисленных экспедиций в регионы Сибири (Якутия, Бурятия, Алтай, Тува, Ха-

касия). Результаты этих исследований обобщены в коллективных монографиях: «Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народностей Западной Сибири» (1987), «Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии» (2001), «Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы» (1990) и «Тувинцы: гены, демография, здоровье» (2003). Последние две удостоены премии и диплома Правительства Республики Тыва (2004).

Другое направление научной деятельности Л.П. Назаренко касается проблем экогенетики – исследование влияния комплекса факторов ядерного и химического характера на основные параметры здоровья работников промышленных предприятий и населения сопредельных территорий. Она соавтор монографии «Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье» (2004). При ее научной консультации в г. Северске Томской области открыта медико-генетическая консультация как подразделение Северского биофизического центра.

Талантливый и опытный клиницист, врач-генетик Л.П. Назаренко – организатор и многие годы руководитель Генетической клиники института, до сих пор остающейся единственной в

России и являющейся Федеральным центром по медицинской генетике Минздрава РФ. Благодаря ее инициативе в клинике проводятся высокотехнологичные методы лечения, осуществляется диагностика наследственной патологии, включая дородовую, с использованием современных молекулярно-генетических, цитологических и биохимических методов.

Л.П. Назаренко – автор более 350 научных публикаций, в том числе шести монографий, трех учебных и методических пособий для врачей. Под ее руководством защищена одна докторская и десять кандидатских диссертаций, ее ученики работают во многих медико-генетических консультациях России.

Л.П. Назаренко ведет большую педагогическую и общественную работу. Она профессор кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета, главный специалист-генетик Департамента здравоохранения Томской области, член диссертационного совета по специальности «Генетика», член Российского общества медицинских генетиков и Европейского общества генетики человека, член редакционного Совета научно-практического журнала «Медицинская генетика».

*Администрация СибГМУ,  
редакционная коллегия журнала «Бюллетень сибирской медицины», коллеги  
сердечно поздравляют Людмилу Павловну с юбилеем и желают ей здоровья,  
благополучия и многих лет активной деятельности!*

**Валерий Павлович Пузырёв  
(К 70-летию со дня рождения)**

**Valery Pavlovich Puzyrev  
(To 70th birthday)**



Двадцать седьмого июля 2017 г. исполняется 70 лет Валерию Павловичу Пузырёву, одному из ведущих медицинских генетиков России, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, организатору и директору НИИ медицинской генетики (ТНЦ АМН СССР, затем – СО РАМН, СО РАН) в 1986–2015 гг., научному руководителю Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, заведующему кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета.

Валерий Павлович родился в г. Мурманске. В 1965 г. поступил в Новосибирский государствен-

ный медицинский институт на лечебный факультет. После его окончания принят в аспирантуру по специальности «медицинская генетика», которую досрочно окончил в 1974 г. Затем был зачислен ассистентом на кафедру факультетской терапии. После защиты диссертации и присуждения ученой степени кандидата медицинских наук в 1979 г. избран по конкурсу на должность доцента той же кафедры. В этом же году по инициативе академика В.П. Казначеева Валерию Павловичу предложена организация на базе Института клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР первой в Сибири лаборатории медицинской генетики, руководителем которой он был избран.

В 1981 г. В.П. Пузырёва пригласили в г. Томск для организации профильного отдела Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва). Торжественное открытие Отдела медицинской генетики состоялось в 1982 г. Под руководством В.П. Пузырёва молодой коллектив отдела начинает широкие исследования в области популяционной генетики народонаселения Сибири (коренное и пришлое население), изучение закономерностей распространения и накопления груза наследственных (менделевских) болезней, патогенетики широко распространенных заболеваний многофакторной природы, цитогенетики онтогенеза человека. Наряду с фундаментальными исследованиями по инициативе Валерия Павловича в начале 1980-х гг. открылась областная медико-генетическая консультация, создается отделение Всесоюзного общества медицинских генетиков, началось преподавание медицинской генетики студентам Томского медицинского института.

В 1986 г. принимается правительственное решение о преобразовании Отдела медицинской генетики в НИИ медицинской генетики Томского

научного центра АМН СССР. Все эти годы, вплоть до начала реформирования томских институтов СО РАН в 2015 г., Валерий Павлович был директором института. Под его руководством определены основные направления научных исследований института, сформирован коллектив молодых ученых, создана материально-техническая база. По его инициативе при институте открыта Генетическая клиника (1994), что способствовало развитию в Сибирском регионе современной медико-генетической службы. Институт получил статус Федерального центра по медицинской генетике Минздрава России.

Научные работы В.П. Пузырева посвящены вопросам популяционной и эволюционной генетики, генетической эпидемиологии и геномным исследованиям многофакторных заболеваний. На основании генетико-демографических и популяционных исследований груза наследственной патологии человека (менделевской, хромосомной и многофакторной) у коренного населения Крайнего Севера и Сибири им показано значение отдельных эволюционных факторов в закономерностях их распространения: отбора, объясняющего невысокие частоты менделевских болезней, дрейфа – в высоком накоплении субтотальной делеции гетерохроматина Y-хромосомы, «эффекта родоначальника» – в формировании «якутских наследственных болезней». В.П. Пузырёвым обосновано положение о том, что генетическая структура таких популяций, характеризующихся ограниченной численностью и малым эффективно-репродуктивным размером, является самостоятельным фактором, определяющим особенности изменчивости патогенетически важных количественных признаков. Под его руководством впервые начато в Сибири исследование генетического разнообразия народонаселения по митохондриальному геному (этногеномика). За цикл работ «Наследственный полиморфизм человека и генетические основы патологии» награжден Дипломом и премией им. С.Н. Давиденкова Президиума РАМН (2000).

Генетика широко распространенных заболеваний многофакторной природы, в частности генетическая кардиология, – одно из основных направлений исследований, развиваемых В.П. Пузырёвым. Коллективом авторов под его руководством открыты новые полиморфизмы генов наследственной гипертрофической кардиомиопатии и изучены частоты их вариантов в сибирских популяциях; представлены новые данные по структуре наследственной компоненты подверженности артериальной гипертензии, коронар-

ному атеросклерозу, аритмиям сердца. В.П. Пузырёвым предложена концепция «синтропных генов», лежащих в основе распространенных болезней с наследственной предрасположенностью. Эти воззрения проверены и уточнены в исследованиях по генетике болезней сердечно-сосудистого континуума, бронхиальной астмы, сахарного диабета, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, клещевого энцефалита. Предложены панели генетических маркеров, использование которых может быть полезным в развитии персонализированной медицины. За фундаментальные исследования в области генетической кардиологии В.П. Пузырев награжден Дипломом лауреата Премии Российского кардиологического общества (2016).

В.П. Пузырёв вместе с сотрудниками института является участником нескольких международных проектов: GABRIEL (мультидисциплинарное исследование генетических и средовых причин астмы у европейцев), CHERISH (улучшение диагностики умственной недостаточности у детей Восточной Европы и Центральной Азии), ADAMS (генетическое исследование болезней Альцгеймера, шизофрении, алкоголизма и нарушения памяти).

Научный коллектив института, возглавляемый В.П. Пузырёвым, неоднократно подтверждал статус Научной школы грантами Президента РФ. Среди учеников В.П. Пузырёва – доктора наук, успешно развивающие актуальные научные направления в области медицинской генетики: А.П. Назаренко (генетическая эпидемиология), В.А. Степанов (эволюционная генетика), И.Н. Лебедев (цитогенетика и эпигенетика), М.Б. Фрейдин (иммуногенетика), Н.Р. Максимова (молекулярная генетика наследственных болезней), С.Ю. Никулина (генетическая кардиология). В.П. Пузырёвым подготовлено 12 докторов и 38 кандидатов наук. Он является автором более 820 научных работ, в том числе 14 монографий, редактором серии учебных пособий «Наследственность и здоровье».

В 1999 г. по инициативе Валерия Павловича создана первая в Сибири кафедра медицинской генетики в Сибирском государственном медицинском университете, базой которой для студентов и врачей является Институт медицинской генетики и Генетическая клиника. Совместно с Н.П. Бочковым и С.А. Смирнихиной он написал учебник «Клиническая генетика». При его участии подготовлено национальное руководство «Наследственные болезни» (соредакторы Н.П. Бочков и Е.К. Гинтер), вышедшее в свет в 2012 г., а

---

его краткий вариант – в 2017 г. Монография «Патологическая анатомия генома человека» (в соавторстве с В.А. Степановым), отмеченная дипломом и премией им. А.А. Баева, признана лучшей книгой 1997 г. и рекомендована в качестве учебника для аспирантов и научных сотрудников. В.П. Пузырёв занимается также освещением страниц истории медицинской генетики. Им представлен анализ и обзор трудов В.М. Флоринского, оказавших влияние на становление исследований по наследственности человека и евгеники в России.

Валерий Павлович наряду с научно-исследовательской и педагогической ведет активную научно-организационную и общественную работу. В 2011–2014 гг. являлся заместителем по науке председателя президиума СО РАМН, в настоящее время – член президиума СО РАН и бюро Объединенного ученого совета по медицинским наукам, член ученого совета СибГМУ, председатель диссертационного совета по специаль-

ности «Генетика», член многих редакционных советов научных журналов, в том числе «Генетика», «Медицинская генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции», «Бюллетень СО РАМН», «Вестник Якутского научного центра», «Трансляционная медицина», «Сибирский научный медицинский журнал», член Американского и Европейского обществ генетики человека. Он является советником ректора Санкт-Петербургского государственного университета по координации проекта «Российский геном», вице-президентом Вавиловского общества генетиков и селекционеров.

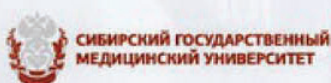
В.П. Пузырёв награжден орденом Почета, орденом Дружбы, знаком отличия «За заслуги перед Томской областью». В.П. Пузырёв – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный деятель науки Республики Бурятия и Республики Тыва, почетный профессор Таджикского института последипломной подготовки кадров.

*Администрация СибГМУ, редакционная коллегия журнала «Бюллетень сибирской медицины», коллеги сердечно поздравляют Валерия Павловича с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия и многих лет активной научной деятельности!*

# Конференция «Управление проектами в сфере здравоохранения»

мероприятие-спутник IV Международного  
форума молодых ученых U-NOVUS

19 мая 2017 года



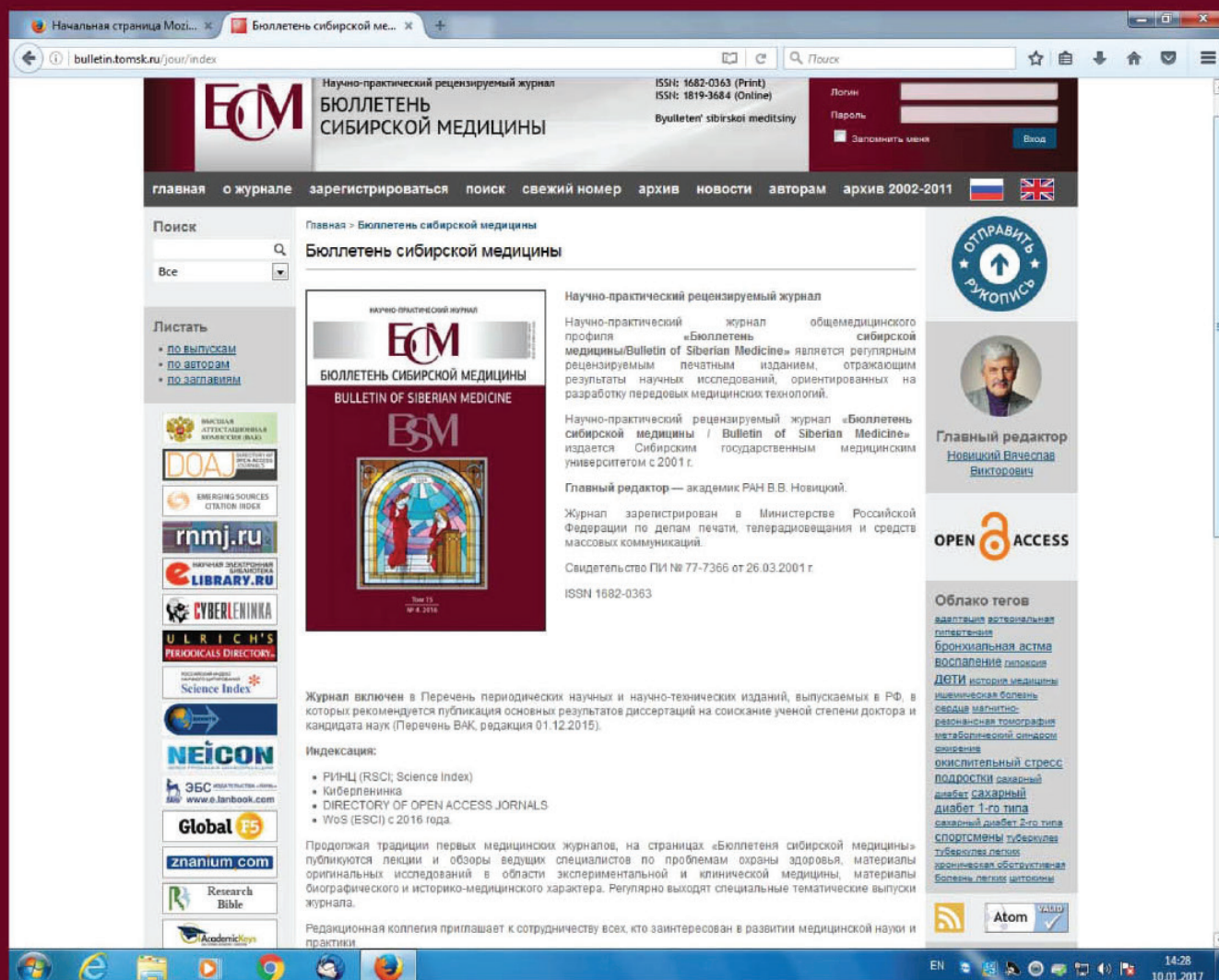
На конференции были подведены итоги первого российского конкурса «Лучший проект года 2017 в сфере здравоохранения». Всего в конкурсе приняли участие 46 проектов из г. Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Новосибирска, Красноярска, Саратова, Казани и др.; в финал вышли девять.

Призовые места в различных номинациях получили проекты СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (г. Санкт-Петербург), центра подготовки медиков, парамедиков и немедицинских работников для работы на промышленном пространстве, в условиях Арктики и шельфовых месторождений «Арктик Медикал Трейнинг» (г. Томск), ООО «3D-медицинские системы» (г. Новосибирск) и Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники (г. Томск)

Решением жюри конкурса, состоящего из экспертов в сфере управления проектами, победителем признан проект Поликлиники № 1 г. Томска «Внедрение информационно-коммуникационных технологий в рентгенодиагностическую деятельность».



# bulletin.tomsk.ru



ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2017. Т. 16. № 2. 1–206

Подписной индекс 46319