



Российское
Респираторное
Общество

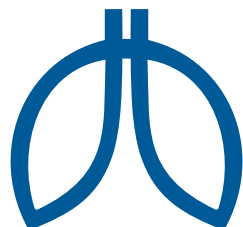
РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 2



Российское
Респираторное
Общество

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 2

Москва
ООО «ПульмоМедиа»
2024

УДК 616.2
ББК 54.12
Р43

**Настоящее издание осуществлено на личные средства профессора,
академика РАН Александра Григорьевича Чучалина.**

**Р43 Респираторная медицина : руководство : в 4 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 3-е изд.,
доп. и перераб. — Москва : ПульмоМедиа, 2024. — Т. 2. — 734 с. : ил.**

ISBN 978-5-6048754-6-9 (Т. 2)

ISBN 978-5-6048754-8-3

Второй том издания посвящен клиническим аспектам респираторной медицины. Представлена информация о наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания: хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, подробно изложены современные представления об их гено-, эндо- и фенотипах, приведены обновленные классификации, существенно дополнены главы по лечению с учетом последних рекомендаций GOLD и GINA, включая генно-инженерную биологическую терапию. Значительно расширен раздел по инфекционным заболеваниям органов дыхания. Представлена информация о COVID-19 и постковидном синдроме, в частности его бронхолегочных проявлениях. Обновлены рекомендации по лечению пневмонии, туберкулеза и других инфекционных заболеваний органов дыхания. Специальный раздел посвящен их специфической иммунопрофилактике и иммунотерапии. Впервые в особом разделе объединены главы о редких и генетически детерминированных заболеваниях легких — муковисцидозе, первичной цилиарной дискинезии, лимфангиолейомиоматозе и др., описаны современные подходы к их диагностике и терапии.

В настоящем издании, составленном с учетом актуальных клинических рекомендаций, рассматриваются вопросы клиники, диагностики и лечения основных заболеваний респираторной системы. Руководство предназначено для повышения квалификации широкого круга врачей: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов и иммунологов, онкологов, хирургов, оториноларингологов, педиатров, инфекционистов, патологоанатомов и представителей смежных специальностей. Также издание адресовано студентам старших курсов медицинских вузов, ординаторам, аспирантам и может быть использовано в качестве учебника для подготовки к практическим занятиям и итоговой государственной аттестации.

УДК 616.2
ББК 54.12

Права на данное издание принадлежат ООО «ПульмоМедиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «ПульмоМедиа».

ISBN 978-5-6048754-6-9 (Т. 2)

ISBN 978-5-6048754-8-3

© Коллектив авторов, 2024
© Издание на русском языке, оформление. ООО «ПульмоМедиа», 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания (том 2).....	7
Список сокращений и условных обозначений.....	14

ЧАСТЬ 3. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Раздел 9. Заболевания респираторного тракта	17
Глава 1. Заболевания верхних дыхательных путей и трахеи. <i>В.М. Свистушкин, Д.М. Мустафеев</i>	18
Глава 2. Бронхиальная астма.....	38
2.1. Генетика бронхиальной астмы. <i>Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, А.С. Карунас, Г.Ю. Бабаджанова, Э.К. Хуснутдинова</i>	38
2.2. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. <i>Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева</i>	58
2.3. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение. <i>Н.П. Княжеская, Д.Г. Солдатов, А.С. Белевский, Д.С. Фомина</i>	96
2.4. Тяжелая бронхиальная астма: биологическая терапия. <i>Н.П. Княжеская, А.С. Белевский, Д.С. Фомина, Д.Г. Солдатов</i>	124
2.5. Обострение бронхиальной астмы. <i>Н.П. Княжеская, А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, О.Н. Бродская, А.С. Белевский</i>	135
2.6. Бронхиальная астма у детей. <i>Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, И.В. Озерская</i>	148
Глава 3. Хроническая обструктивная болезнь легких.....	155
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких. <i>И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, С.И. Овчаренко, В.А. Невзорова</i>	155
3.2. Обострение хронической обструктивной болезни легких. <i>С.Н. Авдеев</i>	198
3.3. Иммунитет к дифтерии, столбняку и гепатиту В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. <i>М.П. Костинов, В.Б. Полищук</i>	210
Глава 4. Эмфизема легких. <i>С.Д. Горбунков, М.В. Самсонова, О.В. Лукина, Л.Д. Кирюхина</i>	216
Глава 5. Бронхоэктазы. <i>А.Г. Чучалин</i>	236
Глава 6. Буллезная болезнь легких. <i>О.Н. Бродская</i>	256
Глава 7. Бронхиолиты у взрослых. <i>С.Н. Авдеев</i>	265
Раздел 10. Редкие и генетически детерминированные заболевания легких	275
Глава 1. Редкие и генетически опосредованные заболевания легких. <i>Е.И. Кондратьева, С.Н. Авдеев, Л.С. Намазова-Баранова, Г.Ю. Бабаджанова, С.И. Куцев</i>	276
Глава 2. Муковисцидоз. <i>Е.И. Кондратьева, Е.Л. Амелина, С.А. Красовский, Т.Е. Гембицкая, М.В. Самсонова, А.Г. Черменский</i>	291
Глава 3. Первичная цилиарная дискинезия. <i>Е.И. Кондратьева, С.Н. Авдеев, Т.Е. Гембицкая, Ю.Л. Мизерницкий, А.Г. Черменский</i>	325
Глава 4. Генетически детерминированные интерстициальные заболевания легких. <i>Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова</i>	342
Глава 5. Интерстициальные заболевания развивающегося легкого. <i>Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова</i>	352
Глава 6. Лимфангиолейомиоматоз легких. <i>М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова</i>	364
Глава 7. Легочный альвеолярный протеиноз. <i>М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Н.А. Ходорик</i>	380
Глава 8. Поражение легких при гистиоцитозе из клеток Лангерганса. <i>И.Э. Степанян, А.В. Зинченко</i>	394
Глава 9. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. <i>Н.А. Царева</i>	406
Раздел 11. Респираторные вирусные инфекции	421
Глава 1. Вирусные инфекции дыхательных путей. <i>Л.В. Колобухина, Д.Г. Солдатов</i>	422
Глава 2. Тяжелые формы гриппа. <i>А.А. Зайцев, С.Н. Авдеев</i>	443
Глава 3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19.....	449
3.1. Новая коронавирусная болезнь. <i>А.В. Горелов, С.В. Николаева</i>	449
3.2. Режимы фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции. <i>А.А. Зайцев, С.Н. Авдеев</i>	455
3.3. COVID-ассоциированный эндотелиит. <i>А.М. Мелькумянц, Л.И. Бурячковская</i>	461
3.4. Генетические факторы течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. <i>О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.В. Волчкова, А.Б. Чухловин</i>	475

3.5. Постковидный синдром. <i>А.Г. Чучалин</i>	488
3.6. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. <i>И.В. Лещенко, Т.В. Глушкова, Н.А. Эсаулова</i>	501
Раздел 12. Инфекционные заболевания преимущественно бактериальной природы	507
Глава 1. Пневмония.....	508
1.1. Внебольничная пневмония у взрослых. <i>А.И. Синопальников, О.В. Фесенко, С.А. Рачина</i>	508
1.2. Адьювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии. <i>А.А. Зайцев</i>	552
1.3. Нозокомиальная пневмония. <i>С.Н. Авдеев, С.А. Рачина</i>	559
Глава 2. Острый абсцесс и гангрена легких. <i>Я.Н. Шойхет, И.Я. Цеймах, В.К. Седов</i>	575
Раздел 13. Инфекционные заболевания, вызываемые атипичными бактериальными возбудителями	599
Глава 1. Респираторные микоплазмозы. <i>Н.А. Крылова, Л.Г. Горина, И.В. Раковская</i>	600
Глава 2. Микобактериозы. <i>С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова</i>	603
Раздел 14. Туберкулез органов дыхания	629
Глава 1. Туберкулез органов дыхания. <i>И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов, Л.Е. Паролина, О.В. Ловачева, Н.В. Кузьмина, Н.И. Клевно, М.В. Сеницын, Д.В. Вахрушева, А.Е. Панова, О.Н. Отпущенникова, А.А. Родин</i>	630
Раздел 15. Грибковые поражения органов дыхания	655
Глава 1. Микозы легких. <i>Н.Н. Климко</i>	656
Раздел 16. Паразитарные заболевания легких	681
Глава 1. Паразитарные заболевания легких. <i>А.Ф. Попов, Г.И. Суханова</i>	682
Раздел 17. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний легких	703
Глава 1. Вакцинация. <i>И.В. Демко, М.П. Костинов, Г.Л. Игнатова, А.В. Жестков</i>	704
Глава 2. Бактериофаги. <i>А.Ю. Зурабов</i>	712
Глава 3. Потенциал иммуотропных средств при внебольничной пневмонии. <i>М.П. Костинов, В.В. Гайнитдинова, В.Н. Зорина</i>	724

CONTENTS

Authors of volume 2	7
Abbreviations used in this guidelines	14

PART 3. CLINICAL ASPECTS OF RESPIRATORY MEDICINE

Section 9. Respiratory diseases	17
Chapter 1. Diseases of upper respiratory tract and trachea. <i>Valery M. Svistushkin, Dzhavanshir M. Mustafayev</i>	18
Chapter 2. Asthma	38
2.1. Genetics of asthma. <i>Zhanna A. Mironova, Vasilii I. Trofimov, Aleksandra S. Karunas, Gulnara Yu. Babadzhanova, Elza K. Khusnutdinova</i>	38
2.2. Asthma: pathogenesis and phenotypes. <i>Natal'ya M. Nenasheva, Natalia G. Astafieva</i>	58
2.3. Asthma: clinical diagnosis and treatment. <i>Nadezhda P. Knyazheskaya, Dmitry G. Soldatov, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina</i>	96
2.4. Severe asthma: biologic therapy. <i>Nadezhda P. Knyazheskaya, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina, Dmitry G. Soldatov</i>	124
2.5. Exacerbations of asthma. <i>Nadezhda P. Knyazheskaya, Alexander V. Emelyanov, Galina R. Sergeeva, Olga N. Brodskaya, Andrey S. Belevskiy</i>	135
2.6. Asthma in children. <i>Natal'ya A. Geppe, Natalia G. Kolosova, Irina V. Ozerskaia</i>	148
Chapter 3. Chronic obstructive pulmonary disease	155
3.1. Chronic obstructive pulmonary disease. <i>Igor V. Leshchenko, Sergey N. Avdeev, Zaurbek R. Aisanov, Svetlana I. Ovcharenko, Vera A. Nevzorova</i>	155
3.2. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Sergey N. Avdeev</i>	198
3.3. Immunity to diphtheria, tetanus and hepatitis B in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Mikhail P. Kostinov, Valentina B. Polishchuk</i>	210
Chapter 4. Lung emphysema. <i>Stanislav D. Gorbunkov, Maria V. Samsonova, Olga V. Lukina, Larisa D. Kiryukhina</i>	216
Chapter 5. Bronchiectasis. <i>Alexander G. Chuchalin</i>	236
Chapter 6. Bullous pulmonary disease. <i>Olga N. Brodskaya</i>	256
Chapter 7. Bronchiolitis in adults. <i>Sergey N. Avdeev</i>	265
Section 10. Rare and hereditary lung diseases	275
Chapter 1. Rare and hereditary lung diseases. <i>Elena I. Kondratyeva, Sergey N. Avdeev, Leyla S. Namazova-Baranova, Gulnara Yu. Babadzhanova, Sergey I. Kutsev</i>	276
Chapter 2. Cystic fibrosis. <i>Elena I. Kondratyeva, Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy, Tatyana E. Gembitskaya, Maria V. Samsonova, Aleksey G. Chermensky</i>	291
Chapter 3. Primary ciliary dyskinesia. <i>Elena I. Kondratyeva, Sergey N. Avdeev, Tatyana E. Gembitskaya, Yuri L. Mizernitskiy, Aleksey G. Chermensky</i>	325
Chapter 4. Hereditary interstitial lung diseases. <i>Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova</i>	342
Chapter 5. Interstitial diseases of developing lung. <i>Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova</i>	352
Chapter 6. Lymphangiomyomatosis. <i>Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Olga P. Baranova</i>	364
Chapter 7. Pulmonary alveolar proteinosis. <i>Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Natal'ya A. Khodorik</i>	380
Chapter 8. Lung damage associated with Langerhans cell granulomatosis. <i>Igor' E. Stepanyan, Arina V. Zinchenko</i>	394
Chapter 9. Idiopathic pulmonary hypertension. <i>Natalia A. Tsareva</i>	406
Section 11. Respiratory viral infections	421
Chapter 1. Viral infections of the respiratory tract. <i>Liudmila V. Kolobukhina, Dmitry G. Soldatov</i>	422
Chapter 2. Severe forms of influenza. <i>Andrey A. Zaitsev, Sergey N. Avdeev</i>	443
Chapter 3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	449
3.1. Coronavirus disease 2019. <i>Aleksandr V. Gorelov, Svetlana V. Nikolaeva</i>	449
3.2. Drug therapy regimens for coronavirus disease 2019. <i>Andrey A. Zaitsev, Sergey N. Avdeev</i>	455
3.3. COVID-associated endotheliitis. <i>Arthur M. Melkumyants, Liudmila I. Buryachkovskaya</i>	461
3.4. Genetic factors affecting the course and outcomes of coronavirus disease-associated pneumonia. <i>Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Elizaveta V. Volchkova, Alexey B. Chukhlovin</i>	475

3.5. Post-COVID syndrome. <i>Alexander G. Chuchalin</i>	488
3.6. Post-COVID respiratory disorders. <i>Igor V. Leshchenko, Tatyana V. Glushkova, Natalya A. Esaulova</i>	501
Section 12. Infectious diseases of mostly bacterial origin	507
Chapter 1. Pneumonia.....	508
1.1. Community-acquired pneumonia in adults. <i>Alexander I. Sinopalnikov, Oxana V. Fesenko, Svetlana A. Rachina</i>	508
1.2. Adjuvant (not antimicrobial) treatment of community-acquired pneumonia. <i>Andrey A. Zaitsev</i>	552
1.3. Nosocomial pneumonia. <i>Sergey N. Avdeev, Svetlana A. Rachina</i>	559
Chapter 2. Acute lung abscess and lung gangrene. <i>Yakov N. Shoykhet, Irina Ya. Tseymakh, Vyacheslav K. Sedov</i>	575
Section 13. Infectious diseases caused by atypical bacterial pathogens	599
Chapter 1. Respiratory mycoplasmosis. <i>Nataliya A. Krylova, Luiza G. Gorina, Irina V. Rakovskaya</i>	600
Chapter 2. Mycobacteriosis. <i>Sergey E. Borisov, Lidiya D. Guntupova</i>	603
Section 14. Respiratory tuberculosis	629
Chapter 1. Respiratory tuberculosis. <i>Irina A. Vasilyeva, Anastasia G. Samoilova, Vadim V. Testov, Liubov E. Parolina, Olga V. Lovacheva, Natalya V. Kuzmina, Nadezhda I. Klevno, Mikhail V. Sinitsyn, Diana V. Vakhrusheva, Anna E. Panova, Olga N. Otpushchennikova, Alexander A. Rodin</i>	630
Section 15. Mycotic disorders of the respiratory system	655
Chapter 1. Pulmonary mycosis. <i>Nikolay N. Klimko</i>	656
Section 16. Parasitic lung diseases	681
Chapter 1. Parasitic lung diseases. <i>Alexander F. Popov, Galina I. Sukhanova</i>	682
Section 17. Specific immunoprophylaxis and immunotherapy of infectious lung diseases	703
Chapter 1. Immunization. <i>Irina V. Demko, Mikhail P. Kostinov, Galina L. Ignatova, Alexander V. Zhestkov</i>	704
Chapter 2. Bacteriophages. <i>Alexander Yu. Zurabov</i>	712
Chapter 3. The potential of immunotropic agents in community-acquired pneumonia. <i>Mikhail P. Kostinov, Viliya V. Gaynitdinova, Veronika N. Zorina</i>	724

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

Чучалин Александр Григорьевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества

Авторский коллектив тома 2

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., проф., академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Амелина Елена Львовна — к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу

Астафьева Наталья Григорьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бабаджанова Гульнара Юсуповна — д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский ин-

ститут пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства

Баранова Ольга Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии факультета последиplomного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Борисов Сергей Евгеньевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бурячковская Людмила Ивановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Васильева Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вахрушева Диана Владимировна — к. б. н., доцент, зав. научно-исследовательским отделом микробио-

логии и доклинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гайнитдинова Виля Вилевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Глушкова Татьяна Валерьевна — врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горбунков Станислав Дмитриевич — д. м. н., заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; зам. директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Горина Луиза Георгиевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гунтупова Лидия Доржиевна — д. м. н., зав. отделением легочного туберкулеза ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; главный пульмонолог Сибирского федерального округа и Министерства здравоохранения Красноярского края

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Жесткова Мария Александровна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; заслуженный врач Российской Федерации

Зинченко Арина Вадимовна — зав. отделением респираторной терапии клиники Научно-исследова-

тельского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зорина Вероника Николаевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства

Зурабов Александр Юрьевич — генеральный директор ООО «НПЦ «Микромир»

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Карунас Александра Станиславовна — к. м. н., д. б. н., профессор Российской академии образования, зам. директора по научной работе Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кирюхина Лариса Дмитриевна — к. м. н., зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства

Клевно Надежда Ивановна — д. м. н., главный научный сотрудник научного детско-подросткового отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Климко Николай Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической микологии, аллерго-

гии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Колобухина Людмила Васильевна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Научно-исследовательского института вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; зам. директора по науке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Крылова Наталия Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., зам. директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кузьмина Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Ассоциации медицинских генетиков; директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ловачева Ольга Викторовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лукина Ольга Васильевна — д. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мелькумянц Артур Маркович — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации

Миронова Жанна Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы — к. м. н., старший научный сотрудник; главный внештатный детский оториноларинголог Министерства здравоохранения Московской области; зав. отделением оториноларингологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Союза педиатров России

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный терапевт Дальневосточного федерального округа

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непре-

рванного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Николаева Светлана Викторовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Новикова Любовь Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., зав. кафедрой педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Озерская Ирина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отпущенникова Ольга Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Панова Анна Евгеньевна — к. м. н., зав. отделением лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Паролина Любовь Евгеньевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, руководитель Центра образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии

и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Попов Александр Федорович — д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Школы медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; главный научный сотрудник Дальневосточного филиала ВГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Раковская Ирина Валентиновна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Родин Александр Анатольевич — зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы

Свистушкин Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа; директор клиники и зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ

ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Седов Вячеслав Константинович — к. м. н., зав. отделением торакальной гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Синицын Михаил Валерьевич — д. м. н., зам. главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., академик Российской академии естественных наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, советник директора по лечебной работе и издательской деятельности ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Суханова Галина Ивановна — д. м. н., профессор Института терапии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тестов Вадим Витальевич — к. м. н., зам. директора по организационно-методической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фесенко Оксана Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы

Ходорик Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д. б. н., член-корр. Российской академии образования; заслуженный деятель науки Российской Федерации; директор Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; зав. кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цеймах Ирина Яковлевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Черменский Алексей Георгиевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чухловин Алексей Борисович — д. м. н., профессор, зав. отделом трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ	– антибиотик	ИЛАГ	– идиопатическая легочная артериальная гипертензия
АБТ	– антибактериальная терапия	ИЛФ	– идиопатический легочный фиброз
АБЛА	– аллергический бронхолегочный аспергиллез	ИФА	– иммуноферментный анализ
АГ	– артериальная гипертензия	КДАХ	– короткодействующий антихолинергический препарат
АЛР	– антагонисты лейкотриеновых рецепторов	КДБА	– короткодействующие β_2 -агонисты
АПГ	– ангиопульмонография	КДБД	– короткодействующие бронходилататоры
АР	– аллергический ринит	КОЛ	– кардиогенный отек легких
БА	– бронхиальная астма	КТ	– компьютерная томография
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж	КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
БВРС	– ближневосточный респираторный синдром	КФК	– креатинфосфокиназа
БЛРС	– β -лактамазы расширенного спектра	ЛА	– легочная артерия
БОС	– бронхообструктивный синдром	ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия
БЭ	– бронхоэктазы	ЛАМ	– лимфангиолойомиоматоз
ВАТ	– виброакустическая терапия	ЛАП	– легочный альвеолярный протеиноз
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека	ЛГ	– легочная гипертензия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения	ЛГИ	– легочная гиперинфляция
ВП	– внебольничная пневмония	ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ВПО	– высокопоточная оксигенотерапия	ЛС	– лекарственное средство
ГИБТ	– гено-инженерная биологическая терапия	ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
ГКЛ	– гистиоцитоз из клеток Лангерганса	МАНК	– методы амплификации нуклеиновых кислот
ГКС	– глюкокортикостероиды	МБТ	– микобактерия туберкулеза
ГКСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	МВ	– муковисцидоз
ГМ	– гладкие мышцы	МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
ГМБ	– гладкая мускулатура бронхов	МКБ-10	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ГМКСФ	– гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор	МКБ-11	– Международная классификация болезней 11-го пересмотра
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	ММП	– матриксные металлопротеиназы
ДАИ	– дозированный аэрозольный ингалятор	МП	– металлопротеиназы
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание	МПА	– микроскопический полиангиит
ДДАХ	– длительнодействующий антихолинергический препарат	МПО	– миелопероксидаза
ДДБА	– длительнодействующие β_2 -агонисты	мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
ДЗЛА	– давление заклинивания легочных капилляров	МРТ	– магнитно-резонансная томография
ДИ	– доверительный интервал	МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ДИП	– десквамативный интерстициальный пневмонит	НВЛ	– неинвазивная вентиляция легких
ДН	– дыхательная недостаточность	НИ	– нозокомиальная инфекция
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота	НП	– нозокомиальная пневмония
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт	НПВ	– нижняя полая вена
ИА	– инвазивный аспергиллез	НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	НСИП	– неспецифическая интерстициальная пневмония
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	НТМБ	– нетуберкулезная микобактерия
иГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды	ОБ	– облитерирующий бронхит
ИЗЛ	– интерстициальные заболевания легких	ОБОП	– облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией
		ОДН	– острая дыхательная недостаточность
		ОИП	– обычная интерстициальная пневмония

ОНП	– околоносовые пазухи	ХПЭЛГ	– хроническая постэмболическая легочная гипертензия
ОПП	– острое повреждение почек	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция	ХТЭЛГ	– хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром	ЦНС	– центральная нервная система
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии	ЧД	– частота дыхания
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха за 1-ю с	ЧДД	– частота дыхательных движений
ПЖ	– правый желудочек	ЧСС	– частота сердечных сокращений
ПКВ13	– конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина	ЭКГ	– электрокардиография
ПКС	– постковидный синдром	ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ПКТ	– прокальцитонин	ЭЛ	– эмфизема легких
ПРВ	– полирезистентные бактериальные возбудители	ЭРВ	– экстремально резистентные бактериальные возбудители
ППВ23	– 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	ЭхоКГ	– эхокардиография
ПСВ	– пиковая скорость выдоха	6-МШТ	– 6-минутный шаговый тест
ПЦД	– первичная цилиарная дискинезия	CRTh2	– молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на Th2-клетках
ПЦР	– полимеразная цепная реакция	DALYs	– годы жизни с поправкой на нетрудоспособность (Disability-Adjusted Life Years)
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография	DL _{CO}	– диффузионная способность легких по монооксиду углерода
РДСН	– респираторный дистресс-синдром новорожденных	ЕСР	– эозинофильный катионный белок
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование	EDHF	– эндотелиальный фактор гиперполяризации
РНК	– рибонуклеиновая кислота	FcεRI	– высокоаффинные Fc-рецепторы 1-го типа
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус	FcεRII	– низкоаффинные Fc-рецепторы 2-го типа
РФ	– Российская Федерация	FDA	– Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (Food and Drug Administration)
СВ	– сердечный выброс	FeNO	– фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
сГКС	– системные глюкокортикостероиды	FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
СД	– сахарный диабет	ICAM-5	– молекула межклеточной адгезии 5-го типа
СДЛА	– среднее давление в легочной артерии	Ig	– иммуноглобулин
СИТА КДП	– сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли	IL	– интерлейкин
СКВ	– системная красная волчанка	ILC-2	– врожденные лимфоидные клетки 2-го типа
СН	– сердечная недостаточность	IL-5Rα	– α-субъединица рецептора IL-5
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов	GINA	– Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma)
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита	GOLD	– Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
СРБ	– С-реактивный белок	GWAS	– полногеномный анализ ассоциаций (genome-wide association studies)
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания	MAC	– <i>M. avium</i> complex
СШ	– септический шок	MERS	– ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome)
ТБА	– тяжелая бронхиальная астма	МНС II	– главный комплекс гистосовместимости II класса
ТГВ	– тромбоз глубоких вен		
ТОРС	– тяжелый острый респираторный синдром		
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии		
УЗИ	– ультразвуковое исследование		
ФВД	– функция внешнего дыхания		
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких		
ФК	– функциональный класс		
ХАЛ	– хронический аспергиллез легких		
ХБП	– хроническая болезнь почек		
ХГП	– хронический гиперчувствительный пневмонит		
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких		

mMRC	– Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council)	PSI	– индекс тяжести пневмонии (pneumonia severity index)
MRSA	– метициллин-резистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	PVR	– легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance)
PaCO ₂	– парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови	SARS	– тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome)
PaO ₂	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови	SIRS	– синдром системной воспалительной реакции
PC20	– провокационная концентрация, приводящая к 20%-ному снижению ОФВ ₁	SpO ₂	– сатурация, насыщение гемоглобина кислородом
PEEP	– положительное давление в конце выдоха (positive end-expiratory pressure)	TGF	– трансформирующий фактор роста
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста	Th	– Т-хелпер
PGD2	– простагландин D2	TNF-α	– фактор некроза опухоли-α
PS	– шкала оценки общего состояния	TSLP	– тимусный стромальный лимфопоэтин
		VCAM-1	– молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа
		VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста
		VLA-4	– очень поздний антиген 4-го типа

ЧАСТЬ 3

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

РАЗДЕЛ 9

ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ТРАХЕИ

В.М. Свистушкин, Д.М. Мустафаев

CHAPTER 1. DISEASES OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND TRACHEA

Valery M. Svistushkin, Dzhavanshir M. Mustafayev

Верхние дыхательные пути представляют собой сложный комплекс органов, имеющий важнейшее функциональное значение, задача которого — обеспечить нормальной работой все ниже расположенные отделы дыхательного, желудочно-кишечного трактов. Принципиальное значение имеет защитная функция, которую обеспечивают отдельные структуры верхних дыхательных путей. Помимо непосредственного проведения воздуха, в полости носа осуществляются его очищение, согревание, увлажнение. Неслучайно данный отдел называют первым барьером в защите организма. Огромный вклад в поддержание иммунной функции вносит лимфаденоидный аппарат глотки, активность отдельных структур которого проявляется в разные периоды жизни человека.

Наконец, существенная роль в коммуникативной способности отводится голосовой функции, обеспечение которой возможно при нормальной работе голосового аппарата гортани, верхних резонаторов — околоносовых пазух (ОНП).

Нос, околоносовые пазухи

Анатомия и физиология

С анатомической точки зрения полость носа с окружающими его воздушными ОНП, образующими единую функциональную систему, является одним из наиболее сложно устроенных органов человеческого организма, где каждое анатомическое образование несет определенную функциональную нагрузку.

Воздух входит в полость носа через ноздри. В этом месте имеется наиболее узкая часть всего дыхательного пути — носовой клапан: это треугольное щелевидное пространство между боковой стенкой входа в нос (край крыльчатого хряща), перегородкой носа и передним концом нижней носовой раковины. Носовой клапан играет роль регулятора объема и скорости воздуха, проходящего в полость носа (рис. 1).

Полость носа выстлана слизистой оболочкой, представленной многоядным мерцательным эпителием, который берет на себя одну из главных защитных функций, удаляя инородные частицы и способствуя их уничтожению. В толще слизистой оболочки

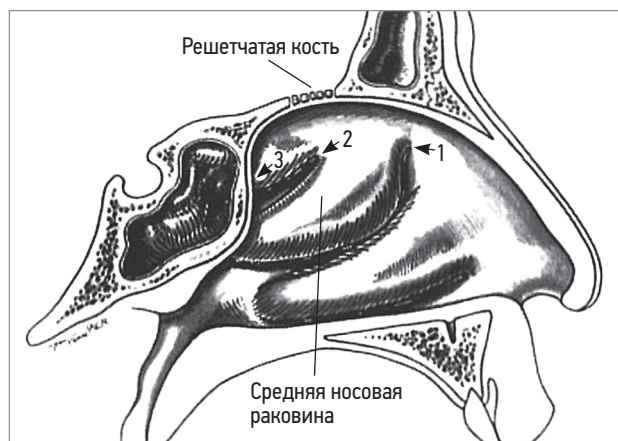


Рис. 1. Строение полости носа

Примечание: 1 — средний носовой ход; 2 — верхний носовой ход; 3 — нижний носовой ход.

носовых раковин (нижних и частично средних) имеются пещеристые сплетения — кавернозные тела, варикозно расширенные венозные образования, имеющие мышечную стенку, благодаря чему они могут сокращаться в объеме. Именно данные образования обеспечивают регуляцию температуры воздуха, проходящего через полость носа.

ОНП — парные образования, варибельные в своем строении, — со всех сторон окружают полость носа. Выделяют верхнечелюстные, лобные, клиновидные пазухи, клетки решетчатого лабиринта. Они выполняют защитную функцию, защищая содержимое орбиты и полости черепа, участвуя в обмене воздуха, поступающего в полость носа (рис. 2).

Заболевания полости носа

Общими симптомами различных заболеваний полости носа являются: затруднение носового дыхания и связанная с этим головная боль с типичной локализацией в области лба; выделения из носа, в т. ч. стекание содержимого по задней стенке глотки; нарушение обоняния. Данные симптомы могут быть проявлениями острого процесса (острый ринит), что чаще всего связано с вирусным поражением слизистой оболочки полости носа на фоне общей простуды, либо представляют собой совокупность признаков хронического процесса. Хронический ри-

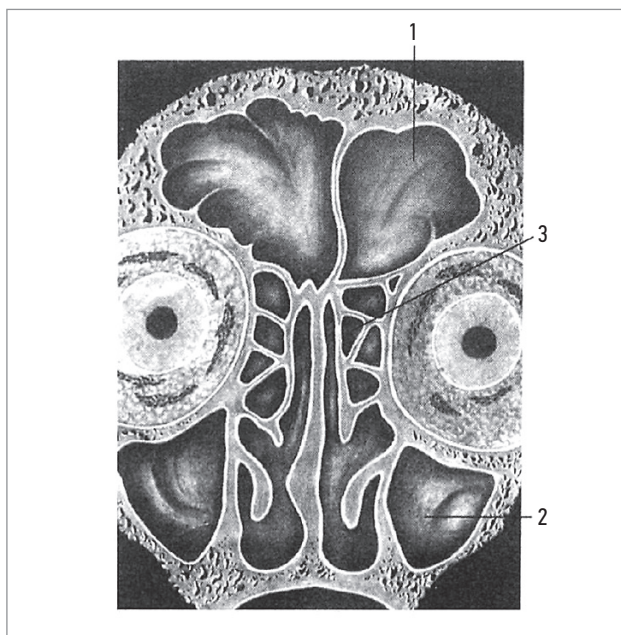


Рис. 2. Строение полости носа и околоносовых пазух
Примечание: 1 – лобная пазуха; 2 – верхнечелюстная пазуха; 3 – клетки решетчатого лабиринта

нит может иметь аллергическую и неаллергическую природу. В целом под ринитом понимают воспаленные слизистой оболочки полости носа.

Острые респираторные вирусные инфекции

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее часто встречающиеся и в большинстве случаев самоограничивающиеся инфекции респираторного тракта, которые проявляются катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекают с лихорадкой, ринитом, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности. Это наиболее частые инфекции человека. Дети в возрасте до 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год. В детских дошкольных учреждениях заболеваемость особенно высока на 1–2-м году посещения – на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей, однако в школе последние болеют чаще.

Возбудителями острых заболеваний респираторного тракта являются преимущественно вирусы. Сезонный комплекс возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов, практически не различающихся по клинической картине. Заболевание обычно начинается остро, часто сопровождается повышением температуры тела до субфебрильных цифр (37,5–38,0 °С). Фебрильная лихорадка более свойственна гриппу, аденовирусной и энтеровирусным инфекциям. Повышенная температура у 82% пациентов снижается на 2–3-й день болезни; более длительно (до 5–7 дней) фебрилитет держится при гриппе и аденовирусной инфекции. Нарастание уровня лихорадки в течение болезни, симптомы бактериальной интоксикации у ребенка должны настораживать в отношении присоедине-

ния бактериальной инфекции. Повторный подъем температуры после кратковременного улучшения нередко отмечается при развитии острого среднего отита на фоне продолжительного насморка. Вирусную природу могут иметь такие формы заболеваний, как назофарингит, ларингит, ларинготрахеит и фарингит.

Назофарингит. Для назофарингита характерны жалобы на заложенность носа, выделения из носовых ходов, неприятные ощущения в носоглотке: жжение, покалывание, сухость, нередко скопление слизистого отделяемого, которое у детей, стекая по задней стенке глотки, может вызывать продуктивный кашель. При распространении воспаления на слизистую оболочку слуховых труб (евстахеит) появляются пощелкивание, шум и боль в ушах, может снизиться слух.

У грудных детей на фоне выраженного затруднения носового дыхания могут отмечаться беспокойство, трудности при кормлении и засыпании. У старших детей типичными проявлениями являются симптомы ринита (пик на 3-й день, длительность до 6–7 дней). От $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ случаев приходится на чихание и/или кашель (пик в 1-й день, средняя длительность – 6–8 дней). Реже возникает головная боль (у 20% – в 1-й день, у 15% – до 4-го дня).

Ларингит и ларинготрахеит. Симптомом, позволяющим диагностировать ларингит, является осиплость. В отличие от синдрома крупа (обструктивного ларинготрахеита), явлений стеноза гортани не отмечается, дыхательной недостаточности нет, однако может отмечаться грубый сухой кашель. При трахеите кашель бывает навязчивым, частым, изнуряющим пациента.

Фарингит. При фарингите отмечаются гиперемия и отечность задней стенки глотки, ее зернистость, вызванная гиперплазией лимфоидных фолликулов. На задней стенке глотки может быть заметно небольшое количество слизи (катаральный фарингит). Заболевание также характеризуется непродуктивным, нередко навязчивым кашлем. Этот симптом вызывает крайнее беспокойство родителей и доставляет неприятные ощущения ребенку, поскольку может быть очень частым. Такой кашель не поддается лечению бронходилататорами (препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), муколитическими препаратами, ингаляционными стероидами (и не требует их назначения).

Диагностика. В среднем проявление симптомов ОРВИ может продолжаться до 10–14 дней. При подозрении на грипп рекомендовано проведение этиологической диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применение экспресс-тестов для диагностики вирусных инфекций в отделениях неотложной помощи и приемных отделениях стационаров может уменьшать риск необоснованной антибиотикотерапии, а также ненужных диагностических исследований, в т. ч. рентгенографии грудной клетки.

Общий (клинический) анализ мочи (в т. ч. с использованием тест-полосок в амбулаторных условиях и приемных отделениях стационаров) рекомендуется проводить у всех детей с лихорадкой без катаральных явлений с целью своевременной диагностики инфекции мочевыводящих путей.

Повышение уровня маркеров бактериального воспаления является поводом для поиска бактериального очага, в первую очередь «немой» пневмонии, остро среднего отита, инфекции мочевыводящих путей.

Лечение. ОРВИ — наиболее частая причина применения различных лекарственных средств и процедур, чаще всего ненужных, с недоказанным действием, нередко вызывающих побочные эффекты. Таким образом, следует придерживаться подтвержденных рекомендаций.

Этиотропная терапия показана при гриппе А (в т. ч. H1N1) и В в первые 24–48 ч болезни. Могут быть назначены ингибиторы нейраминидазы:

- осельтамивир с возраста 1 года при весе ≤ 15 кг — 30 мг (2 мл) 2 раза в день, при весе > 15 –23 кг — 45 мг (3 мл) 2 раза в день, при весе > 23 –40 кг — 60 мг (4 мл) 2 раза в день, > 40 кг — 75 мг (5 мл) в течение 5 дней;
- занамивир детям с 5 лет по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день в течение 5 дней.

Для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания. На другие вирусы, не содержащие нейраминидазы, данные препараты не действуют.

Не позднее 1–2-го дня болезни рекомендовано рассмотреть назначение *топических форм интерферона- α* с терапевтической целью, однако для этих препаратов отсутствуют надежные доказательства противовирусной эффективности и безопасности у детей.

Рекомендована *элиминационная терапия*, так как она эффективна и безопасна. Введение в нос хлорида натрия (0,9%) или стерильного раствора морской воды несколько раз в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия.

Рекомендуется назначение интраназально *препаратов, обладающих сосудосуживающим действием* (деконгестантов и других препаратов для местного применения) коротким курсом не более 5 дней.

Для снижения температуры тела у детей могут применяться только 2 препарата, обладающих доказанной безопасностью: парацетамол до 60 мг/кг в сутки или ибупрофен до 30 мг/кг в сутки.

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением (IgE — иммуноглобулин E) слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение ≥ 1 ч хотя бы двух из следующих симпто-

мов: заложенности (обструкции) носа, выделений из носа (ринорей), чихания, зуда в полости носа.

В соответствии со временем аллергенного воздействия можно выделить постоянный (персистирующий), сезонный (интермиттирующий) и профессиональный АР. В последнее время большое значение придается грибковой аллергии, при которой отмечают непереносимость продуктов, содержащих дрожжи, ухудшение состояния больных во влажную погоду, при посещении сырых, плохо проветриваемых помещений, наличие очагов грибковой инфекции в организме.

Пусковым моментом АР является контакт между причинным аллергеном и слизистой оболочкой полости носа. В основном за счет дегрануляции тучных клеток это взаимодействие приводит к клинической ранней фазовой реакции и запускает последующий процесс аллергического воспаления. Для АР характерны следующие основные симптомы: заложенность носа (обструкция); характерное дыхание ртом; сопение, храп; изменение голоса; ринорея (водянистые выделения из носа); чихание; зуд, реже — чувство жжения в носу; снижение обоняния.

К общим неспецифическим симптомам, наблюдаемым при АР, относятся: слабость, недомогание, раздражительность; головная боль; повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания; нарушение сна; подавленное настроение; редко — повышение температуры.

Диагноз аллергического ринита устанавливается на основании анализа аллергологического анамнеза, характера клинических симптомов и результатов специфического аллергологического обследования пациента.

Лечение. В терапии АР выделяют 3 основных направления: элиминационную, медикаментозную и иммунотерапию.

Задачи *элиминационной терапии* состоят в устранении аллергенов (пыльцевых, пылевых и т. д.) и контроле состояния окружающей среды. При атопическом заболевании в первую очередь следует принять меры по устранению аллергенов, призванные ослабить симптомы и развитие воспалительных реакций.

Элиминация солевыми растворами приводит к значительному уменьшению концентрации аллергена на поверхности слизистой оболочки и к снижению лекарственной нагрузки в схеме лечения.

Наибольшее значение в настоящее время приобрела *медикаментозная терапия* АР. Ниже приведены группы применяемых лекарственных препаратов.

- Антигистаминные препараты II поколения (акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин, терфенадин) позволяют купировать такие симптомы, как зуд, чихание и ринорея, однако малоэффективны в плане воздействия на заложенность носа. Использование антигистаминных препаратов I поколения (хлорфенирамин, дифенгидрамин,

прометазин и трипролидин) не рекомендуется в связи с наличием целого ряда нежелательных явлений, в первую очередь – седативного и холинергического действия. Кроме того, препятствием для применения этих средств в лечении АР является короткий период полувыведения.

- Топические антигистаминные препараты: в настоящее время для местного применения производятся 2 лекарственных средства – азеластин и левокабастин.
- Топические глюкокортикостероиды (ГКС): список препаратов данной группы достаточно широк, в него входят будесонид, флунизолид, флуокоргинбутил, флутиказон (флутиказона пропионат), мометазона фураат и триамцинолона ацетонид. Обладая выраженным противовоспалительным действием, такие ГКС уменьшают высвобождение цитокинов и хемокинов, снижают количество антигенпрезентирующих клеток, Т-клеток и эозинофилов в слизистой оболочке носа, а также тучных клеток.
- Системные ГКС не относятся к препаратам первого выбора в лечении АР, скорее это средство «последней надежды».

Кромоны, используемые в терапии аллергических заболеваний, представлены динатриевой солью кромоглициевой кислоты (Кромолин®) и недокромилом натрия.

- Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) действуют на регуляцию тонуса симпатической системы кровеносных сосудов, активируя адренергические рецепторы и вызывая вазоконстрикцию. Из-за риска возникновения медикаментозного ринита продолжительность применения местных деконгестантов должна быть ограничена 7–8 днями.

Специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) – метод лечения, заключающийся во введении больным лечебных аллергенов (аллерговакцин) в постепенно возрастающих количествах до достижения поддерживающей дозы, что позволяет снизить чувствительность пациентов к их повторным воздействиям.

При неэффективности консервативных методов лечения, а также в случае смешанных форм (сочетание АР и медикаментозного, гипертрофического ринита и т. д.) возможно *щадящее хирургическое воздействие*. Местом операции является нижняя носовая раковина, вносящая основной вклад в затруднение носового дыхания. В настоящее время активно применяются такие функциональные методы хирургического лечения, как лазерная, радиоволновая, холодноплазменная коагуляция нижних носовых раковин.

Неаллергический ринит

Среди форм хронического насморка неаллергического происхождения важное место занимает инфекционный ринит, чаще всего возникающий

вследствие повторяющихся острых воспалений слизистой оболочки полости носа на фоне длительного охлаждения, нарушения нормальных анатомических взаимоотношений полости носа (искривление перегородки носа), хронического воспаления ОНП, а также излишнего загрязнения окружающей среды. Жалобы больного при данной форме ринита в основном связаны с обильными выделениями слизистого или слизисто-гнойного характера; затруднение носового дыхания беспокоит их в меньшей степени и не является постоянным.

Лечение таких больных следует начинать с устранения этиологического фактора. Как правило, проводят местную консервативную терапию.

Медикаментозный ринит

Особое место среди неаллергических форм хронического насморка занимает медикаментозный ринит. Это патологическое состояние слизистой оболочки полости носа, возникающее вследствие применения ряда лекарственных средств, клинически характеризуется затруднением носового дыхания и психологической зависимостью от препарата (при использовании сосудосуживающих средств). Другие классические симптомы ринита в виде ринореи, зуда встречаются значительно реже.

Лечение медикаментозного ринита предполагает отказ от сосудосуживающих капель. Иногда это требует значительных волевых усилий пациента. Контрастный носовой душ позволяет облегчить тягостные ощущения. Уменьшение объема нижней носовой раковины достигается хирургическими манипуляциями: лазерной, радиоволновой, холодноплазменной коагуляцией нижних носовых раковин, подслизистой вазотомией с латеропозицией нижней носовой раковины, подслизистой шейверной вазотомией и т. д.

Заболевания околоносовых пазух

Синусит – воспаление слизистой оболочки ОНП, имеющее различный характер, чаще всего инфекционный, является одним из самых распространенных заболеваний организма в целом и дыхательных путей в частности.

Острый синусит

Острый синусит (ОС) – острое воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП длительностью < 12 нед., сопровождающееся ≥ 2 симптомами, к которым относятся: затруднение носового дыхания (заложенность носа); появление отделяемого из носа или носоглотки; давление / боль в области лица; снижение или потеря обоняния; риноскопические / эндоскопические признаки; изменения на компьютерной томограмме ОНП (изменения слизистой оболочки в пределах остиомаеального комплекса и/или пазух).

По длительности течения синусит разделяется на острый (до 3 мес.), хронический (> 3 мес.),

рецидивирующий (≥ 4 эпизода острого синусита за год, каждый продолжительностью ≥ 7 дней; бессимптомный период > 2 мес.). По тяжести течения выделяют синусит легкого течения (катаральный, вирусный), средней степени тяжести и тяжелый; последние 2 типа, как правило, бывают гнойными и вызываются бактериальной флорой.

В клиническом плане важно определить этиологический фактор ОС, что позволит решить вопрос о назначении системных антибиотиков.

Хронический синусит

В последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости рецидивирующими и хроническими формами синусита, чему способствуют неблагоприятная экологическая обстановка в большинстве регионов России и курение. Эти факторы губительно сказываются на состоянии дыхательных путей, снижают защитные силы организма, отражаются на возможностях специфической и неспецифической защиты слизистых оболочек, в т. ч. полости носа.

При хроническом воспалении в слизистой оболочке ОНП происходит очаговая или диффузная метаплазия многоядного цилиндрического эпителия в многослойный, лишенный ресничек, и, следовательно, такая слизистая оболочка утрачивает способность удалять со своей поверхности бактерии и вирусы путем активного мукоцилиарного транспорта.

Диагностика. Обзорная рентгенография – самый распространенный метод в диагностике синуситов в РФ. В настоящее время при неосложненном течении синусита для постановки диагноза и определения характера процесса (вирусный или бактериальный) проведение рентгенографии пазух носа не требуется. В этом отношении наиболее информативной является компьютерная томография (КТ), основные преимущества которой состоят в том, что она дает пространственное отображение взаимоотношений

внутриносовых структур и ОНП, позволяет судить о характере анатомических нарушений и их влиянии на развитие патологического процесса, а также оценить характеристику тканей по их рентгеновской плотности (рис. 3).

В последнее десятилетие одним из обязательных методов обследования является эндоскопия полости носа, которая позволяет детально осмотреть носовую полость, носоглотку, соустья ОНП и даже проникнуть в полость синусов.

Лечение. Основные принципы лечения ОС включают воздействие на этиологический фактор, противовоспалительное лечение, назначение препаратов, снимающих отек в области естественных соустьев пазух и способствующих оттоку секрета.

При катаральном (вирусном) синусите проводят этиотропную терапию противовирусными препаратами (см. лечение больных ОРВИ), назначают противовоспалительные средства (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фенспирида гидрохлорид).

У больных бактериальным синуситом обязательно системная антибактериальная терапия. До настоящего времени препаратами выбора являются амоксициллин и аминозащищенные пенициллины. При тяжелом течении препаратами выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин + клавуланат, ампициллин + сульбактам) и цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон).

При выраженном гнойном гайморите, отсутствии эффекта от медикаментозного лечения возможно проведение пункции верхнечелюстной пазухи. В последние годы для лечения синуситов успешно используются синус-катетеры (ЯМИК-метод), позволяющие без пункции пазухи активно, за счет создания отрицательного давления в полости носа, улучшить дренаж. Одним из современных спосо-

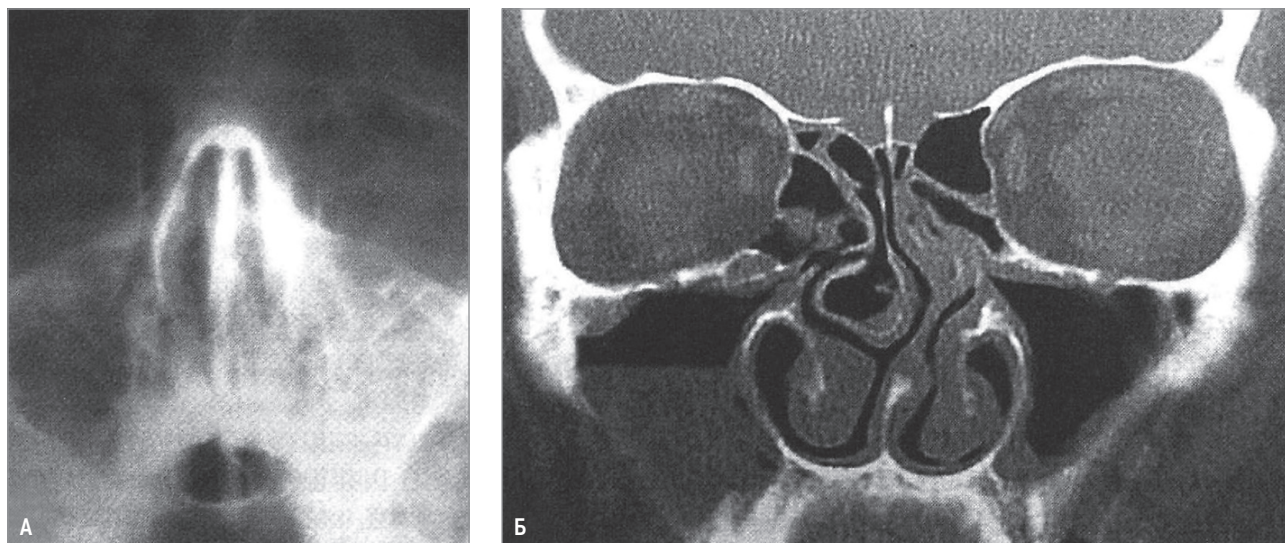


Рис. 3. Методы диагностики заболеваний околоносовых пазух: А – рентгенография пазух носа, гомогенное затемнение левой верхнечелюстной пазухи; Б – компьютерная томография пазух носа, уровень жидкости в правой верхнечелюстной пазухе, искривление перегородки носа, буллезное увеличение средней носовой раковины (*concha bullosa*)

бов эффективного дренирования пазух носа является баллонная синусопластика — малоинвазивный способ восстановления проходимости естественных соустьев с одновременным детальным отмыванием пазух. При рецидивирующем синусите, тем более при хронических процессах, необходимо участие оториноларинголога, поскольку должна быть проведена детальная оценка полости носа и ОНП для определения возможной причины хронического процесса. При данных формах синусита велика вероятность хирургического лечения, включающего ревизию пазух и коррекцию внутриносовых структур.

Полипозный риносинусит

Полипозный риносинусит (ПРС; хронический риносинусит с назальными полипами) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и ОНП, характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, образующихся преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами, нейтрофилами и участием в процессе других клеток лимфаденоидной ткани.

Этиология и патогенез. Существует многофакторная теория полипозного риносинусита, учитывающая различные механизмы развития процесса, в т. ч. хроническое инфекционное воспаление, аллергию (включая грибковую), нарушение синтеза арахидоновой кислоты, цилиарную дискинезию при муковисцидозе и синдроме Картагенера.

Лечение. Короткий курс *терапии системными ГКС*, называемый медикаментозной полипотомией, широко применяется в лечении полипозного риносинусита, причем его эффективность во многих случаях не уступает инструментальной полипотомии, выполненной с помощью петли. Для медикаментозной полипотомии преднизолон (лучше в таблетках с защитной оболочкой) назначают в дозировке 0,5–1 мг на 1 кг массы тела, обычно на 10 дней.

Местная глюкокортикоидная терапия ПРС предполагает, что используемый препарат должен обладать высокой местной активностью и минимальной общей биодоступностью. Беклометазона дипропионат используется в ринологии по сей день, демонстрируя неплохую эффективность, однако в последние годы были разработаны еще 2 препарата: флутиказон (флутиказона пропионат) и мометазона фураат, которые обладают желаемыми свойствами «идеального» топического ГКС.

К вопросу о сочетании *хирургического лечения* и глюкокортикоидной терапии ПРС необходимо подходить творчески, учитывая все особенности каждого конкретного больного. Начальные формы ПРС с небольшими отечными полипами в верхнем и среднем носовом ходе можно лечить исключительно посредством ГКС и ожидать хорошего результата с очень большой степенью вероятности. Если полипы полностью блокируют носовые ходы,

то целесообразно сначала их удалить, а затем назначить терапию ГКС. Иногда в случае длительного течения процесса и при полной obturации клеток решетчатого лабиринта полипозными массами (подтвержденной методами КТ) необходимо начинать с этмоидотомии, при этом лечение ГКС присоединяют в послеоперационном периоде.

Однако в последнее время все более обоснованным считается проведение хирургического лечения даже при незначительной блокаде естественных соустьев пазух носа, когда носовое дыхание страдает еще незначительно. Ранняя хирургическая «разблокировка» пазух создает оптимальные условия для последующего длительного (не менее 3 мес.) использования топических ГКС.

Деформация перегородки носа

Деформацию перегородки носа (ДПН) определяют как анатомические изменения положения и строения носовой перегородки носа, выражающиеся искривлениями (*deviatio*), утолщениями в виде шипов (*spina*), гребней (*crista*) и различными комбинациями этих изменений, вызывающих стойкое нарушение респираторной функции носа и развитие характерного симптомокомплекса. Ввиду морфологического разнообразия вариантов ДПН их классифицируют по форме и анатомическому расположению: деформации хрящевого отдела (вывих, шип, гребень, бугор, С-образная, S-образная); деформации костного отдела (угловая, боковая, дугообразная); комбинированные деформации костно-хрящевого отдела. Наиболее частым клиническим вариантом ДПН является комбинированная деформация костно-хрящевого отдела в виде гребня.

Этиология. ДПН является результатом несоответствия роста костно-хрящевого остова перегородки носа и обрамляющей ее костной рамы, т. е. свода и дна полости носа. Основными причинами — в 52% случаев — являются ее травматические вывихи и переломы.

Клинические проявления. Основными жалобами при ДПН являются нарушение носового дыхания, обоняния, закрытая гнусавость, храп, заложенность уха. Из общих симптомов следует отметить повышенную утомляемость, приступы головной боли, частые острые респираторные заболевания.

Диагностика. Не составляет труда диагностика с помощью передней риноскопии. Для планирования объема операции проводится тщательное эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с использованием волоконной оптики, а в случае грубой комбинированной ДПН обследование дополняется КТ.

Лечение. Возможно только хирургическое лечение. Показаниями к операции являются существенное нарушение респираторной функции носа и наличие сопутствующих заболеваний. Использование тканесохраняющих методов операций позволяет успешно проводить септопластику детям начиная

с 4–5-летнего возраста. В ряде случаев септопластика включает в себя элементы ринопластики. Если деформация перегородки сопровождается деформацией наружного носа в виде девиации его кончика, то оставшуюся сверху полоску четырехугольного хряща предварительно мобилизуют, отделяя от треугольных хрящей, и моделируют, надсекая вертикально в нескольких местах. В этих случаях после операции применяют наружную фиксацию исправленной формы носа.

Осложнения лечения. Осложнениями септопластики являются рецидивы ДПН, перфорации перегородки носа, массивные интраоперационные сосудистые кровотечения, риноликворея, гнойно-септические осложнения. Общая их частота не превышает 1%, все они носят ятрогенный характер и обусловлены погрешностями техники проведения операции и послеоперационного ведения больных.

Травмы носа и околоносовых пазух

Самой частой бытовой травмой является падение вниз лицом или удар по носу каким-либо предметом или рукой. Реже травмы наносятся острыми предметами или огнестрельным оружием. Несвоевременное и неправильное оказание помощи при травматических повреждениях носа может привести к нарушению дыхательной функции и общей эстетики внешнего вида, абсцессу перегородки, острому гнойному синуситу с переходом воспаления на клетчатку орбиты или в полость черепа.

При осмотре отмечается болезненная припухлость мягких тканей, при переломе костей носа определяется различной степени выраженности деформация наружного носа. Практически при всех вариантах травмы носа отмечается носовое кровотечение.

Диагностика и лечение. При травмах носа носовых пазух применяется следующий алгоритм.

1. При необходимости помимо оториноларинголога на консультацию приглашают окулиста, челюстно-лицевого хирурга, невролога, нейрохирурга, которые оценивают степень тяжести травматического повреждения и решают, в какое отделение необходимо госпитализировать больного.
2. Проводят осмотр кожных покровов и оценку формы наружного носа: при направлении травмирующего удара спереди назад происходят оскольчатый перелом костей и западения спинки носа, формирование его седловидной формы; при ударах сбоку нос смещается в противоположную от воздействия сторону.
3. Выполняют переднюю риноскопию, эндоскопическое исследование полости носа с целью оценить состояние анатомических структур латеральной стенки полости и положение перегородки, а также исключить ее гематому.
4. В случае носового кровотечения необходима передняя тампонада соответствующей половины носа.

5. Для подтверждения перелома костей носа применяют рентгенографию в 2 проекциях. При подозрении на перелом орбиты, передней черепной ямки, ОНП показана КТ в коронарной и аксиальной проекциях.
6. Проводят пальцевое исследование костей носа, оценивают положение костных отломков. При боковом смещении их вправляют, надавливая большим пальцем на выступающие костные отломки. Манипуляция может выполняться без анестезии, ощущается перемещение костных отломков с характерным хрустом.
7. При открытых переломах проводят первичную обработку раны, накладывают косметический шов.
8. Для определения назальной ликвореи необходимо посадить больного и наклонить его голову книзу. Если у пациента есть назальная ликворея, из соответствующей половины носа начнет капать светлая жидкость. Следует подсчитать количество капель ликвора, вытекающих в течение 1 мин. Наличие ликвореи свидетельствует о повреждении решетчатой пластинки.
9. Из ОНП наиболее часто наблюдаются закрытые переломы стенок лобной пазухи. При вдавлении передней стенки пазухи не следует выполнять хирургическое вмешательство по типу радикальной операции. Необходимо руководствоваться принципами щадящей хирургии: сделать небольшой разрез размером 1,5–2 см ближе к межпазушной перегородке. Не следует отслаивать надкостницу от костных отломков на большом протяжении. Надо найти линию костного перелома и в этом участке сформировать костное окно размером ~ 1 см, провести эндоскопический осмотр стенок пазухи, удалить свободно лежащие костные отломки, сгустки крови и гнойный секрет. Если развился травматический фронтит, необходимо осмотреть лобно-носовое соустье.
10. При переломе стенок верхнечелюстной пазухи следует сделать разрез под губой над переходной складкой, обнажить клыковую ямку, удалить свободно лежащие костные отломки и сгустки крови. Затем проводят репозицию отломков, сохранивших связь с надкостницей, и выполняют ревизию естественного соустья, через которое на заключительном этапе проводится тампон, фиксирующий костные отломки. Далее необходимо наложить швы на разрез слизистой оболочки. Тампон удалят через 3 суток.

Инородные тела носа

В полости носа могут располагаться самые разнообразные инородные предметы, введенные через ноздрю или проникающие из соседних областей, например эктопированный зуб. Длительное пребывание мелких инородных тел способствует (вследствие адсорбции на их поверхности минеральных компонентов носовой слизи) превращению в носовые

камни — ринолиты. Они также бывают причиной упорного стойкого гнойного насморка.

Диагностика инородных тел основана на данных передней и задней риноскопии, рентгенографии, а также ощупывания зондом, проводимом с использованием анемизирующих (сосудосуживающих) и анестезирующих капель для более полного обзора разных отделов полости носа. Живые инородные тела удаляют, вводя в полость носа концентрированный раствор хлорида натрия, а неживые (после местного обезболивания) вынимают специальными крючками, чтобы не протолкнуть предмет в носоглотку, откуда он может попасть в трахею.

Глотка

Глотка (*pharynx*) входит в начальный отдел пищеварительного тракта и дыхательного пути. Она представляет собой полый орган, образованный мышцами, фасциями и выстланный изнутри слизистой оболочкой. Глотка соединяет полости носа и рта с гортанью и пищеводом; посредством слуховых труб глотка сообщается со средним ухом. Полость глотки вертикально проецируется на основания затылочной и клиновидной костей, горизонтально — на тела шести шейных позвонков. В глотке различают три отдела: верхний — носоглотка, средний — ротоглотка и нижний — гортаноглотка (рис. 4).

Анатомия и физиология

Между задней стенкой глотки и предпозвоночной фасцией располагается заглоточное пространство щелевидной формы, заполненное рыхлой соединительной тканью. Оно начинается от основания черепа, проходит позади глотки вниз до пищевода, где его клетчатка переходит в позадипищеводную клетчатку, а та, в свою очередь, — в заднее средостение. Окологлоточное (парафарингеальное) пространство, образованное рыхлой соединительной тканью, спереди ограничено внутренней поверхностью ветви нижней челюсти, с внутренней стороны — крыловидной мышцей, сзади — предпозвоночной фасцией, латерально — глубоким листком фасции околоушной железы.

Выделяют несколько функций, выполняемых глоткой.

- **Дыхательная функция.** При носовом дыхании воздушная струя из полости носа через хоаны ламинарно распространяется в носоглотку. Далее, круто направляясь книзу, поток воздуха становится турбулентным и поступает в гортань.
- **Пищепроводная функция.** В результате глотания — сложного рефлекторного акта — пища попадает из полости рта в пищевод. В этом акте участвуют мышцы глотки, мягкого неба и гортани, движение которых происходит согласованно и в определенной последовательности.
- **Защитная функция.** В защитной функции глотки могут быть выделены 2 механизма: рефлекторный, возникающий при раздражении чувстви-



Рис. 4. Строение глотки

тельных окончаний глоточного сплетения, и комплекс микробных защитных факторов.

- **Голосо- и речеобразовательная функция.** Звуковые колебания, формируемые в гортани, усиливаются благодаря резонаторным свойствам глотки, которая принимает участие в окончательном формировании звука, его тембровой окраске и артикуляции.

Заболевания глотки

Гипертрофия аденоидов и небных миндалин

Гипертрофия аденоидов (ГА) — это увеличение размера глоточной миндалины, сопровождающееся стойким затруднением носового дыхания и/или другими осложнениями (различными формами obstructивных нарушений сна, экссудативным средним отитом, деформацией лицевого скелета и др.).

Гипертрофия небных миндалин (ГНМ) — это увеличение размера одной или обеих небных миндалин, которое может протекать бессимптомно или сопровождаться такими симптомами, как храп, задержка дыхания во сне, нарушение глотания и артикуляции, деформация лицевого скелета и др.

Этиология и патогенез. В этиологии ГА и ГНМ в качестве наиболее вероятных факторов называют вирусную инфекцию, генетическую предрасположенность и воздействие окружающей среды. Данные о роли бактериальной инфекции, гатроэзофагеального рефлюкса и аллергии носят спорный характер.

Сведения о распространенности ГА у детей крайне вариабельны. Согласно последнему метаанализу зарубежных исследований, в среднем 35% детей имеют гипертрофию аденоидов, притом что результат по отдельным исследованиям достигал 70%.

В России наиболее часто используют классификацию ГА, предложенную А.Г. Лихачевым, согласно которой выделяют 3 степени гипертрофии аденоидов в зависимости от степени обструкции просвета хоаны тканью носоглоточной миндалины:

- I степень — ткань глоточной миндалины прикрывает не более $\frac{1}{3}$ верхней части сошника;
- II степень — ткань глоточной миндалины прикрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ сошника;
- III степень — ткань глоточной миндалины прикрывает $> \frac{2}{3}$ сошника.

Для оценки степени ГНМ чаще всего используют классификацию по Б.С. Преображенскому. В ней условными ориентирами для определения степени гипертрофии миндалин являются горизонтальная линия, проведенная через край небно-язычной (передней) дужки, и вертикальная — через середину язычка. Расстояние между ними делят на 3 части, от чего зависит выраженность ГНМ:

- I степень — увеличение миндалины на $\frac{1}{3}$ этого расстояния;
- II степень — миндалина занимает $\frac{2}{3}$ промежутка;
- III степень — миндалины доходят до язычка и соприкасаются друг с другом.

Жалобы пациентов и клинические симптомы чаще всего отмечаются у пациентов с ГА III степени и ГНМ III степени. При ГА и ГНМ I и II степени больные обычно (но не всегда) не предъявляют каких-либо жалоб, а симптомы заболевания отсутствуют.

При ГНМ родители обычно заявляют о храпе у ребенка. При аденоидите основной жалобой пациента и/или его представителей являются эпизоды кашля (обычно продуктивного ночного и утреннего), являющиеся проявлением постназального синдрома (стекаания отделяемого по задней стенке глотки).

Диагностика. Рентгенографическое исследование носоглотки имеет низкую диагностическую значимость для тех пациентов, которым ранее выполнялась аденотомия, по причине невозможности дифференциальной диагностики ГА и компенсаторной гипертрофии трубных валиков и оценки рубцовых изменений носоглотки. Рекомендуется проведение эндоскопической эндоназальной ревизии полости носа и носоглотки пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ГА, с целью визуализации полости носоглотки и глоточной миндалины.

Лечение. Пациентам с ГА и ГНМ при наличии показаний проводится хирургическое лечение в плановом порядке (рис. 5). При отсутствии показаний или наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению пациенты с ГА и ГНМ динамически наблюдаются врачом-оториноларингологом.

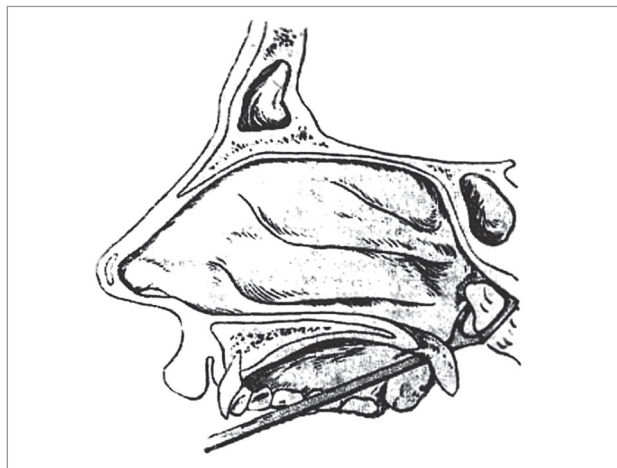


Рис. 5. Аденотомия

Консервативное лечение обосновано только пациентам, имеющим клиничко-анамнестические признаки воспалительных изменений ткани глоточной миндалины (аденоидит) или небных миндалин (тонзиллит) при наличии соответствующих жалоб или осложнений.

Острый тонзиллофарингит

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Сам термин ОТФ является объединяющим для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит), однако в подавляющем большинстве случаев, особенно при вирусной этиологии процесса, имеет место воспаление обеих локализаций (за исключением фарингита у пациента, перенесшего тонзиллэктомию).

Наиболее частыми возбудителями ОТФ являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус Эпштейна—Барр, парагриппа, респираторно-синтициальный, риновирус, бокавирус, метапневмовирус). Возможна роль энтеровирусов (Коксаки В).

Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*).

ОТФ относится к наиболее распространенным состояниям в амбулаторной практике у детей и взрослых. С БГСА связано от 5 до 15% случаев острых тонзиллофарингитов во взрослой популяции и 15–37% — у детей.

В зависимости от локализации выделяют острый тонзиллит, острый фарингит и острый тонзиллофарингит (постановка и кодировка диагноза может базироваться на определении преобладания выраженности воспаления того или иного отдела ротоглотки). По этиологии ОТФ подразделяют на стрептококковый и нестрептококковый (или вирусный). При этом этиологическая диагностика заболевания имеет первостепенное значение

в плане выбора тактики лечения и дальнейшего ведения пациентов.

Диагностика. Диагноз ставится на основании патогномичных данных: жалоб больного на выраженную боль в горле, усиливающуюся при глотании, и лихорадку, а также результатов физикального обследования (гиперемия, инфильтрация, отечность небных миндалин, увеличение регионарных лимфатических узлов). При неосложненном течении ОТФ боль имеет, как правило, симметричный характер. У детей раннего возраста, не способных объяснить словами или правильно описать болевые ощущения, обращает на себя внимание отказ от еды или ее проглатывания, предпочтение гомогенной или жидкой пищи.

При фарингоскопии небные миндалины гиперемированы, инфильтрированы, отечны, возможно появление экссудата (налета) белого, грязно-белого или желтого цвета. Задняя стенка глотки гиперемирована, язычок (увуля) отечный. Появление петехий на мягком небе возможно при ОТФ, вызванном как БГСА, так и вирусом Эпштейна–Барр. Во втором случае петехии чаще располагаются на мягком небе. Как правило, ОТФ вирусной этиологии сопровождается другими катаральными симптомами (ринит, конъюнктивит, кашель). При ОТФ, обусловленном вирусом Эпштейна–Барр, возможна генерализованная лимфоаденопатия и нередко встречаются гепатомегалия и спленомегалия, что может помочь при проведении дифференциального диагноза.

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового ОТФ по клинической картине несколькими практическими рекомендациями и руководствами предписано использование шкал Центора или Мак-Айзека. Оценка по шкале Центора помогает идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность БГСА-инфекции, однако не позволяет установить диагноз с абсолютной точностью. Рекомендуется проведение экспресс-теста для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки (иммунохроматографическое экспресс-исследование мазка из зева на стрептококки группы А).

При дифференциальной диагностике вирусного и бактериального ОТФ также рекомендуется обратить внимание на наличие катаральных явлений (насморк, кашель, охриплость), характерных для респираторной вирусной инфекции, протекающей с тонзиллофарингитом. Такая картина наблюдается не более чем у 10% пациентов БГСА-тонзиллофарингитом (при наличии вирусной коинфекции).

Лечение. При вирусной инфекции антибактериальные препараты системного действия не рекомендованы. Такая терапия не эффективна в отношении вирусных ОТФ и не предотвращает бактериальную суперинфекцию. Рекомендуется проведение симптоматической системной терапии для купирования лихорадки и/или болевого синдрома. Возможно использование НПВП и противоревматических лекарственных средств.

Абсцессы глотки

Группа абсцессов глотки включает в себя несколько нозологических форм гнойно-воспалительных заболеваний, отличающихся между собой стадией развития воспалительной реакции тканей, анатомо-топографической локализацией и распространенностью патологического процесса.

По анатомической локализации абсцессы глотки подразделяются на паратонзиллярный, парафарингальный и заглоточный. Существуют 3 фазы развития патологической воспалительной реакции: отечная, инфильтративная, абсцедирующая.

Паратонзиллярный абсцесс

Паратонзиллярный абсцесс (ПА) – заболевание, характеризующееся гнойным расплавлением околоминдаликовой клетчатки, которая располагается между псевдокапсулой небной миндалины и глоточной фасцией, покрывающей мышечные констрикторы глотки. По тяжести ПА занимает одно из первых мест среди гнойных процессов глотки и наблюдается в любом возрасте, однако чаще болеют люди 15–30 лет; в более молодом, а также в более пожилом возрасте ПА встречается реже. Заболевание одинаково часто поражает мужчин и женщин.

Выделяют несколько локализаций ПА. Супратонзиллярная локализация (передневерхняя) встречается в > 70% случаев (абсцесс локализуется между капсулой миндалины и верхней частью передней небной дужкой). На более редкую заднюю локализацию приходится ~ 15% случаев (абсцесс локализуется между небной миндалиной и задней дужкой). Нижняя локализация отмечается в ~ 5% случаев (абсцесс локализуется между нижним полюсом миндалины и боковой стенкой глотки). Боковая локализация (латеральная) наблюдается в < 5% случаев (абсцесс локализуется между средней частью миндалины и боковой стенкой глотки).

Диагностика. Диагноз ПА ставится на основании анамнестических данных и физикального обследования, которое включает оценку общего состояния пациента с тщательным осмотром подчелюстной области и регионарных лимфатических узлов. Также проводится инструментальное обследование глотки (фарингоскопия) и принимаются во внимание результаты обследований, выполненных другими специалистами.

Лечение. Консервативная терапия служит дополнением хирургических методов и направлена на санацию сформировавшегося очага инфекции, недопущение генерализации инфекции и снижение реактивно-воспалительных изменений, возникших в тканях ротоглотки.

Хирургическое лечение предполагает вскрытие (рис. 6) и дренирование ПА. Несмотря на различие локализаций процесса, техник вскрытия и используемых инструментов, существуют единые принципы: убедиться в отсутствии пульсации в месте вскрытия; продвигаться в паратонзиллярную клетчатку

на глубину $> 0,5$ см только тупым путем; вскрытие производить достаточно широко (до 4 см) для адекватного дренирования абсцесса.

Радикальным методом лечения ПА является удаление небных миндалин со вскрытием абсцесса. Такие манипуляции проводят при частых ангинах в анамнезе или повторном развитии паратонзиллита или ПА, его затяжном течении, неадекватном дренировании вскрытого абсцесса, при возникновении кровотечения вследствие вскрытия или при развитии прочих тонзиллогенных осложнений.

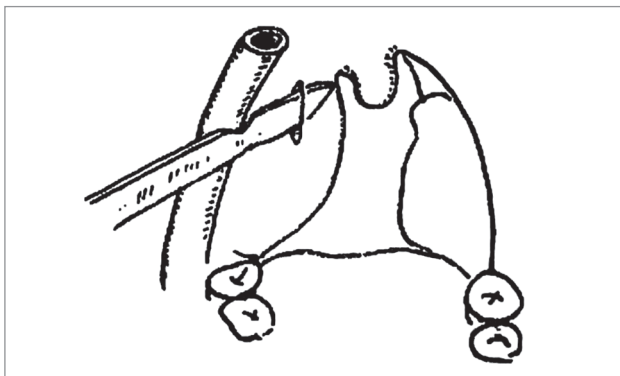


Рис. 6. Вскрытие паратонзиллярного абсцесса

Парафарингеальный абсцесс (флегмона)

Обычно течение ПА заканчивается выздоровлением, однако при высокой вирулентности патогенной флоры и ослаблении защитных сил организма может развиваться абсцесс парафарингеального пространства. Из паратонзиллярной клетчатки инфекция проникает через верхний сжиматель глотки в парафарингеальное пространство. Чаще всего парафарингеальный абсцесс имеет тонзиллогенную природу, но воспаление парафарингеальной клетчатки может возникать также вследствие одонтогенной причины, при травмах глотки инородным телом, при гнойном паротите или как следствие верхушечного мастоидита.

Состояние больного тяжелое: фебрильная лихорадка, выраженная общая интоксикация, значительные воспалительные изменения со стороны крови. Пациент жалуется на резко выраженную боль в горле, затруднения при глотании, слюнотечение, тризм жевательной мускулатуры, иногда нарушение дыхания из-за возможного реактивного отека гортани, вынужденное положение головы (человек старается держать шею неподвижно, с наклоном в больную сторону). При фарингоскопии открывание рта затруднено, язык обложен, отмечаются гиперемия и отечность небных дужек, специфический ихорозный запах изо рта, выпячивание боковой стенки глотки на стороне поражения.

При осмотре выявляется напряженность тканей шеи по переднебоковой поверхности и/или в области угла нижней челюсти и в зачелюстной ямке из-за отека и инфильтрации. При пальпации инфильтрат

плотный и болезненный; флюктуации, как правило, определить не удается. Иногда инфильтрат распространяется вниз по переднему краю кивательной мышцы.

Парафарингеальный абсцесс (флегмона) нередко осложняется медиастинитом, сепсисом, тромбозом яремной вены, кавернозного синуса, менингитом, аррозивным кровотечением из магистральных сосудов шеи.

Диагностика. Для установления диагноза в типичном случае достаточно имеющихся клинических симптомов, развития септического состояния с указанием в анамнезе на наличие признаков острого тонзиллита или ПА. Дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики применяются по показаниям для уточнения степени выраженности общей воспалительной реакции, стадии воспалительного процесса и его распространенности с учетом возможных осложнений. У пациентов со стертой клинической картиной в дополнение к общелабораторным исследованиям применяют методы визуализации анатомических образований шеи. Одностороннее расширение парафарингеального пространства, установленное с помощью лучевых методов или с помощью ультразвуковой (УЗ) диагностики, помогает верифицировать диагноз.

Лечение. На фоне интенсивной противовоспалительной, инфузионной терапии, медикаментозной коррекции различных видов обмена производится срочное хирургическое вмешательство — вскрытие абсцесса.

Заглочный абсцесс

Это гнойное воспаление клетчатки и лимфатических узлов заглочного пространства. Для заглочного абсцесса характерно острое, реже постепенное начало, связанное с инфекцией (ОРВИ, острый аденоидит, детские инфекционные заболевания, острый средний отит). У больных отмечаются вынужденное положение головы (наклон назад и в больную сторону), нарушение глотания, шумное, хрипящее дыхание, гнусавый голос. Возможны явления дисфагии, повышение температуры тела, увеличение и болезненность регионарных шейных лимфатических узлов (челюстных и переднешейных). Характерным признаком формирования заглочного абсцесса является отсутствие сильных болей в горле и тризма.

При фарингоскопии определяется багрово-красное выпячивание задней стенки глотки справа или слева от средней линии, иногда с обеих сторон при ощупывании пальцем или шпателем определяется флюктуация, небные дужки и миндалины интактны.

Диагностика. Для установления диагноза необходимы фарингоскопия, пальцевое исследование глотки и рентгенография шеи.

Лечение. Основным методом лечения является хирургическое вскрытие абсцесса через полость рта на фоне противовоспалительной и инфузионной терапии. В целях профилактики аспирации гноя перед

вскрытием абсцесса проводят его пункцию и аспирацию гнойного отделяемого.

Хронический тонзиллит

Хронический тонзиллит (ХТ) — это инфекционно-аллергическое заболевание всего организма с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражающейся альтерацией, экссудацией и пролиферацией. ХТ широко распространен: от 5–6 до 37% случаев у взрослых, от 15 до 63% — у детей. Установлена взаимосвязь уровня заболеваемости и факторов антропогенной нагрузки — содержания в атмосфере оксида углерода, сероводорода, фенола.

Хронический тонзиллит считается полиэтиологическим заболеванием. В посевах со слизистой оболочки миндалин у больных чаще выявляются микробные ассоциации стрептококка (ведущая роль отводится БГСА), стафилококка (*S. aureus*), ферментирующих бактерий, грибов рода *Candida*. Приводятся данные о роли вирусной (аденовирус, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус), персистирующей микоплазменной и хламидийной инфекций. Обсуждается роль энзэробов.

В настоящее время в России используются 2 клинические классификации хронического тонзиллита. Более распространена классификация, предложенная акад. *И.Б. Солдатовым*, которая предусматривает выделение 2 форм ХТ — компенсированной и декомпенсированной. При компенсированной форме у пациента имеются визуально определяемые местные признаки ХТ, но клиническая симптоматика нечеткая, нерезко выражена и даже может отсутствовать. Декомпенсированная форма характеризуется, наряду с наличием местных проявлений, признаками состояний и/или заболеваний, патогенетически связанных с ХТ, что проявляется различными видами декомпенсации. Вид декомпенсации указывается в полном клиническом диагнозе и имеет существенное значение в определении лечения.

Классификация ХТ, разработанная акад. *Б.С. Преображенским* и членом-корр. РАН *В.Т. Пальчуном*, предполагает 2 формы заболевания: простую и токсико-аллергическую I и II степеней (ТАФИ и ТАФII).

Клиническая картина ХТ обусловлена постоянно протекающим (перманентным) хроническим воспалением миндалин (преимущественно небных), в результате которого формируются морфологические изменения самих миндалин, окружающих тканей, регионарных лимфатических узлов, а также могут возникать патогенетически связанные (синоним — сопряженные) с этим процессом острые тонзиллиты, функциональные и органические изменения других органов и систем.

Выделяют 5 групп местных признаков ХТ:

1) гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек (признаки Гизе, Зака, Преображенского);

- 2) рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками;
- 3) разрыхленные или рубцово-измененные и уплотненные миндалины;
- 4) казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин;
- 5) увеличение регионарных лимфатических узлов (позади нижнечелюстных, передних верхних шейных).

Различают такие виды декомпенсации ХТ, как:

- рецидивы ангины;
- паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс;
- тонзиллогенная интоксикация в виде длительной субфебрильной температуры, длительного недомогания, снижения трудоспособности, не имеющих другой обоснованной причины;
- тонзиллогенные функциональные нарушения со стороны внутренних органов;
- заболевания отдельных органов и систем, патогенетически связанные с хроническим тонзиллитом (синонимы — тонзиллогенные, метатонзиллярные, сопряженные с ХТ).

Диагностика. При установлении формы ХТ (компенсированной или декомпенсированной) следует учитывать данные ближайшего анамнеза — в течение последних 3 лет. *Простая форма* ХТ характеризуется только местными признаками, в 96% случаев имеются указания на перенесенную ранее ангину.

Токсико-аллергическая форма подразделяется на 2 степени. Признаками ХТ токсико-аллергической формы I степени являются:

- периодические эпизоды субфебрильной температуры тела;
- эпизоды слабости, разбитости, недомогания; быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, плохое самочувствие;
- периодическая боль в суставах;
- увеличение и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов (при отсутствии других очагов инфекции);
- функциональные нарушения сердечной деятельности, которые могут быть непостоянными, проявляться при нагрузках или в покое, в период обострения хронического тонзиллита;
- неустойчивые и непостоянные отклонения от нормы лабораторных данных показателей.

Для токсико-аллергической формы II степени характерны:

- периодические функциональные нарушения сердечной деятельности (больной предъявляет жалобы, нарушения регистрируют на электрокардиограмме);
- сердцебиение и нарушение сердечного ритма, регистрируемые при проведении объективных методов исследования;
- боли в области сердца или суставов как во время ангины, так и вне обострения хронического тонзиллита;
- возможна субфебрильная температура тела;

- функциональные нарушения инфекционной природы в работе почек, сердца, сосудистой системы, суставов, печени и других органов и систем, регистрируемые клинически и с помощью лабораторных методов;
- сопряженные заболевания, имеющие общие инфекционные причины с ХТ: паратонзиллярный абсцесс, парафарингит, острый и хронический (нередко с завуалированной симптоматикой) тонзиллогенный сепсис, ревматизм, артрит, приобретенные пороки сердца, заболевания мочевыделительной системы (гломерулонефрит), суставов и других органов. Всемирная организация здравоохранения указывает около 100 заболеваний, в возникновении которых была установлена связь с ХТ. Наиболее уязвимыми считаются сердце, суставы, почки, эндокринная система, кожа, поэтому в каждом затруднительном случае решение о выборе лечебной тактики следует принимать после совместного обсуждения развития и прогноза заболевания с соответствующим специалистом.

Лечение. Целью консервативного лечения является санация небных миндалин, восстановление их функции путем использованием патогенетически обоснованных методов лечения и медикаментозных препаратов. Консервативное лечение показано:

- пациентам с клиническими диагнозами «ХТ, компенсированная форма», «ХТ, простая форма» (курсовое лечение – 2 раза в год весной и осенью);
- пациентам с клиническими диагнозами «ХТ, декомпенсированная форма – рецидивы ангин», «ХТ, токсико-аллергическая форма I степени» (курсовое лечение – до 4 раз в год, осуществляется за 1–1,5 мес. до ожидаемого рецидива острого тонзиллита);
- пациентам ХТ декомпенсированной формы с другими видами декомпенсации, при токсико-аллергической форме II степени, если к выполнению хирургического лечения имеются противопоказания.

Консервативное лечение проводится в плановом порядке курсами – в период между рецидивами острого тонзиллита / тонзиллофарингита. Непременным условием эффективности терапии является дренирование лакун небных миндалин, очищение тонзиллярных складок, карманов от патологического экссудата и детрита.

Что касается хирургического лечения, то показаниями к двусторонней тонзиллэктомии (рис. 7), согласно классификации акад. *И.Б. Солдатова*, являются:

- все виды декомпенсации ХТ, кроме рецидивов острого тонзиллита (ангин), если больным с рецидивами острого тонзиллита не проводилось консервативное противорецидивное лечение в период между рецидивами;
- декомпенсация в виде рецидивов острого тонзиллита (ангин), если консервативное лечение оказалось неэффективным и, несмотря на проводимую противорецидивную терапию, продолжают возникать острые тонзиллиты либо другие виды декомпенсации.

В рамках классификации ХТ, предложенной акад. *Б.С. Преображенским* и членом-корр. РАН *В.Т. Пальчуном*, выделены следующие показания к двусторонней тонзиллэктомии:

- ХТ формы ТАФII;
- неэффективность повторных (2–3 раза в год) тщательно проведенных курсов консервативного лечения у больных ХТ простой формы и формы ТАФИ.

Фарингит

Широко распространенным заболеванием слизистой оболочки глотки является фарингит. Обычно под этим термином подразумевают воспалительную реакцию со стороны слизистой оболочки задней стенки глотки на всех ее этажах. Чаще всего характерные проявления отмечаются при осмотре ротовой части глотки. Примерно 70% фарингитов вызваны вирусами (рино-, корона- и аденовирусы, респираторный синцитиальный, вирусы гриппа и парагриппа – всего > 200 видов). Помимо вирусов, к данному

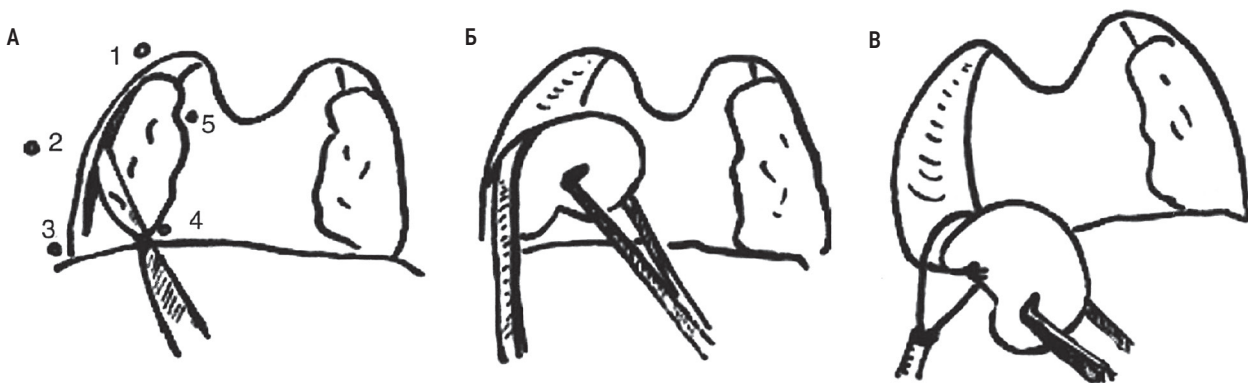


Рис. 7. Этапы тонзиллэктомии: А – места введения анестезирующего раствора и линия разреза слизистой оболочки по краю дужки; Б – распатором миндалина вместе с ее псевдокапсулой отделяется тупым путем от подлежащей мышечной ткани сжимателя глотки; В – проволоочной петлей отсепарованная небная миндалина отсекается у нижнего ее полюса

заболеванию могут приводить несколько десятков видов бактерий, хламидий и микоплазм. По характеру морфологических изменений слизистой оболочки фарингиты подразделяют на катаральные, гипертрофические, атрофические, смешанные.

Типичными проявлениями фарингита могут быть субъективные и объективные признаки. Больные жалуются на болевые ощущения при пустом глотке, т. е. при проглатывании слюны, на ощущение инородного тела в глотке («прилипший волос», «кожура от яблока»), першение, сухость в горле, сухой кашель.

Диагностика. Фарингоскопическая картина разнообразна. Для катарального фарингита типична выраженная гиперемия слизистой оболочки всей задней стенки, небных дужек и мягкого неба, для гранулезного или гипертрофического — скопление гранул лимфоидной ткани ярко-красной окраски на задней стенке ротоглотки или утолщение боковых валиков, располагающихся позади небных дужек. При атрофическом фарингите отмечают сухость и бледность задней стенки, а также скопление вязкой, клейкой слизи, при засыхании образующей корки.

Лечение. При остром фарингите и обострении хронического фарингита, не сопровождаемых выраженными расстройствами общего состояния, бывает достаточно симптоматического лечения, включающего щадящую диету, горячие ножные ванны, согревающие компрессы на переднюю поверхность шеи, молоко с медом, паровые ингаляции и полоскание горла. Необходимо отказаться от вредных привычек (курения, приема алкоголя). Неосложненный фарингит обычно не требует системного назначения противовирусных препаратов и антибиотиков. Однако в случае острого фарингита как проявления ОРВИ, что встречается довольно часто, и при признаках интоксикации возможно назначение противовирусных средств и системных НПВП. Основным методом лечения считается назначение местной антимикробной, антисептической, противовоспалительной терапии.

Травмы глотки

Травмы глотки по происхождению могут быть внутренними, возникающими вследствие повреждения со стороны слизистой оболочки, или наружными — через кожные покровы шеи. Целостность тканей глотки бывает нарушена вследствие контакта с инородным телом, проглатываемым во время приема пищи. Оно может ранить слизистую оболочку, а в некоторых случаях — вызвать прободение ее стенки. В случае инфицирования возникает опасность развития парафарингеальной флегмоны и дальнейшего ее распространения на клетчатку средостения. Повреждения глотки в области грушевидных синусов могут сопровождаться реактивными воспалительными явлениями со стороны гортани, что в некоторых случаях создает угрозу развития острогостеноза.

Диагностика. При травмах глотки рекомендован следующий диагностический алгоритм.

1. Проводят детальный анализ обстоятельств травматического повреждения и жалоб больного.
2. Выполняют орофарингоскопию, чтобы определить травмированный участок слизистой оболочки полости рта, глотки.
3. Пальпируют подчелюстную область для выявления болезненного участка, подкожной эмфиземы, которая при перфорациях слизистой оболочки глотки может распространяться на клетчатку шеи.
4. Выполняют рентгенографию глотки и шейного отдела пищевода по Земцову для определения инородного тела в тканях глотки, оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки.
5. Проводят контрастную рентгенографию глотки и пищевода, лучше с водорастворимым контрастом, для выявления затека контрастного препарата в клетчатку глотки или пищевода при их травматической перфорации.
6. При сложных внутренних или наружных повреждениях глотки в зависимости от характера и распространенности повреждения помимо оториноларинголога на консультацию приглашают торакального или челюстно-лицевого хирурга, эндоскописта, анестезиолога.

Лечение. При травмах глотки предусмотрен план последовательных лечебных мероприятий.

1. Обрабатывают рану и при условии доступности накладывают швы — например, в области мягкого неба или небных дужек. Проникающие в глотку резаные раны требуют обязательного послойного наложения швов в целях закрытия образовавшегося отверстия и восстановления нормальных анатомических взаимоотношений.
2. Назначают антисептические полоскания, антибиотики.
3. В связи с неизбежным расстройством глотания необходимо исключить прием пищи через рот. Проводится парентеральное питание или вводится назогастральный зонд на период заживления раны.
4. Ежедневно контролируют процесс регенерации поврежденных участков глотки.
5. В случае необходимости проводят динамическое рентгенологическое исследование глотки и пищевода с контрастом для выявления затека контрастного препарата в мягкие ткани шеи или клетчатку средостения.

Инородные тела глотки

Наблюдаются главным образом в ротовой и гортанной частях глотки. Как правило, инородные тела попадают с пищей (рыбьи кости, шелуха от злаков, кусочки дерева и др.), чаще всего из-за спешки за едой, отсутствия зубов, заболеваний жевательного аппарата и привычки держать во рту разные предметы. Острые инородные тела нередко застревают в области небных миндалин, в передних и задних небных дужках, корне языка.

Пациент жалуется на ощущение чего-то постороннего в горле, испытывает боль и затруднение при глотании. В случае крупных инородных тел нарушаются речь и дыхание. При длительном пребывании инородного тела развивается воспалительный процесс, иногда с образованием флегмоны (абсцесс корня языка, заглоточный абсцесс).

Диагностика. Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, тщательного осмотра глотки, пальпации (так определяются мелкие, глубоко внедрившиеся инородные тела, например рыбы кости), рентгенологического исследования (в случае металлических предметов).

Лечение. Под контролем зрения инородное тело удаляют специальными пинцетами или щипцами. При наличии ссадин и царапин на слизистой оболочке рекомендуется полоскание горла антисептическими растворами.

Новообразования глотки

В разных отделах глотки встречаются как доброкачественные, так и злокачественные новообразования.

В носоглотке это может быть юношеская ангиофиброма, характеризующаяся прорастанием в полость носа, ОНП, крылонебную ямку, область щеки и полость черепа. Помимо затруднения носового дыхания и деформации носового скелета для такого новообразования типичны кровоточивость и экзофтальм. Диагностика основана на клинической картине, данных томографии, ангиографии, радиоизотопного исследования, биопсии. Лечение – хирургическое, лучевое, гормональное. Рак и саркома носоглотки встречаются нечасто, диагностика редко бывает ранней. Применяется комбинированное лечение.

В ротоглотке может возникать лимфосаркома небных и язычной миндалин. Характерны увеличение миндалин, ее некротическое разрушение, слабая болезненность или только ощущение помехи в горле. Решающее слово – за гистологическим заключением. Лечение лучевое. Папилломы – доброкачественные новообразования – бывают расположены на небных дужках. Имеют характерный сосочковый внешний вид. Больными не ощущаются. Из профилактических соображений подлежат удалению.

Гортань

Анатомия и физиология

Гортань (*larynx*) – орган дыхания и голосообразования, расположенный на передней поверхности шеи между подъязычной костью и трахеей у взрослых на уровне IV–VI шейных позвонков, а у новорожденных – III–IV шейных позвонков. У лиц пожилого возраста нижняя граница гортани соответствует VII шейному позвонку.

Гортань состоит из хрящевого скелета, суставного и связочного аппарата, мышц, слизистой оболочки,

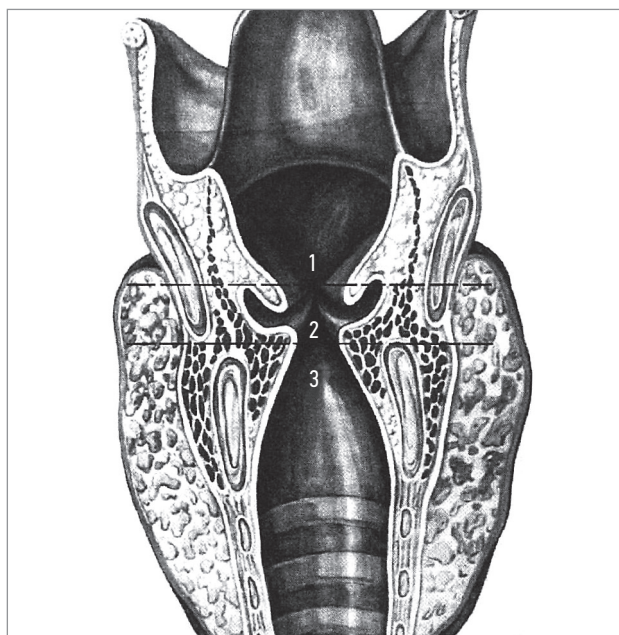


Рис. 8. Строение гортани: 1 – верхний этаж (преддверие гортани); 2 – средний этаж (область голосовых складок); 3 – нижний этаж (подскладочное пространство)

сосудов и нервов (рис. 8). Хрящевой скелет представлен 3 непарными (перстневидным, щитовидным и надгортанником) и 3 парными хрящами (черпаловидными, рожковидными и клиновидными). Полость гортани (*cavitas laryngis*) по форме напоминает песочные часы, сужена в среднем отделе и расширена кверху и книзу. Слизистая оболочка гортани является продолжением слизистой оболочки полости носа и глотки. Голосовые складки и верхняя часть надгортанника выстланы многослойным плоским эпителием, все другие отделы – многорядным мерцательным эпителием. Гортань участвует в дыхательной, защитной, речевой и голосовой (фонаторной) функциях.

Заболевания гортани

Заболевания гортани проявляются симптомами нарушения ее функций, а именно дыхательным стенозом, дисфагией и охриплостью. Эти признаки могут как встречаться изолированно, так и сочетаться друг с другом. При этом наиболее часто при патологии гортани отмечают охриплость и дыхательный стеноз, дисфагия отмечается значительно реже.

Отдельные симптомы поражения гортани не являются патогномоничными для какого-либо заболевания. Одни и те же проявления могут возникать как при банальном ларингите, вызванном респираторной вирусной инфекцией, так и при злокачественном новообразовании.

Острый стеноз гортани

Острый стеноз гортани – сужение просвета дыхательной или голосовой щели, возникающее в силу разных причин: отека тканей, инородного тела, повреждения гортани и окружающих тканей тем или

иным образом, возникновения параличей и пр. Выделяют следующие стадии стеноза гортани:

- I стадия – компенсация. За счет механизмов, регулирующих акт дыхания, происходит восполнение кислородной недостаточности. Пере-раздражение дыхательного центра избытком углекислоты влечет за собой перестройку акта дыхания: вдох удлиняется, становится шумным, сокращается пауза между вдохом и укороченным энергичным выдохом, количество дыхательных движений уменьшается.
- II стадия – относительная компенсация. Одышка инспираторного типа в этой стадии становится выраженной. Отмечается удлиненный, протяжный вдох, осуществляемый с большим трудом; полностью исчезает пауза. Вслед за продолжительным, очень шумным вдохом сразу следует резкий укороченный выдох. Начинает появляться акроцианоз, возрастает возбуждение больного.
- III стадия – декомпенсация. Беспокойство достигает крайней степени, больной мечется по комнате. Лицо покрыто холодным липким потом, глаза кажутся вылезавшими из орбит, кожа лица становится багрово-синюшной, цианоз распространяется на шею, грудь. Дыхание учащается, но становится поверхностным, дыхательные движения едва различимы, грудная клетка неподвижна, только кадык совершает резкие перемещения вверх-вниз. Голос и кашель беззвучны, пульс резко учащается, сознание остается сохранным.
- IV стадия – асфиксия. Это терминальная стадия стеноза гортани. Сознание у больного спутанное или отсутствует, дыхательные движения – по типу Чейна–Стокса или не определяются вовсе. Кожные покровы могут оставаться синюшными или бледнеют. Сердечная деятельность еще продолжается, зрачки резко расширены. Возникают самопроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Лечение. Мероприятия по оказанию срочной помощи при стенозах гортани могут быть консервативными и хирургическими. Выбор метода оказания помощи, естественно, определяется причиной стеноза, его стадией и состоянием больного.

К *консервативным мероприятиям* относятся:

- 1) отвлекающие средства (горячие ножные ванны, горчичник к икроножным мышцам, чередование горячих компрессов на шею с глотанием кусочков льда);
- 2) применение медикаментов, уменьшающих отек тканей (мочегонные), проницаемость сосудистой стенки (дифенгидрамин, хлористый кальций, хлоропирамин (хлоропирамина гидрохлорид), прометазина гидрохлорид, гидрокортизон);
- 3) стимулирование дыхательного центра;
- 4) аэрозоли антибиотиков, ГКС;
- 5) кислородные ингаляции (увлажненный кислород);
- 6) осторожная носотрахеальная интубация.

Что касается *хирургической помощи* при острых стенозах гортани, то в случаях, когда нет условий для проведения «классической» трахеотомии, от врача требуется умение выполнить коникотомию. Коникотомия – метод вскрытия дыхательного горла в месте расположения конической связки, соединяющей передние отделы кольца перстневидного хряща с нижним краем щитовидного хряща. Проникновение в подскладочное пространство просвета гортани осуществляется довольно легко и быстро любым острым инструментом, способным проколоть кожные покровы (перочинный нож, скальпель, бранши ножниц и пр.). Обязательным является введение в просвет созданного канала какой-либо полой трубки с жесткими стенками. Закрепив трубку в созданном канале или удерживая ее рукой, врач получает время для транспортировки больного в лечебное учреждение, где можно провести трахеотомию (рис. 9, 10).

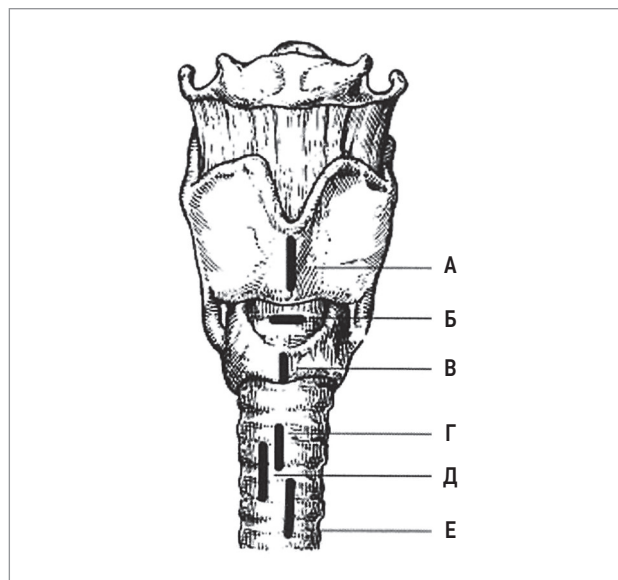


Рис. 9. Места вскрытия дыхательного горла: А – тиреотомия; Б – коникотомия; В – крикотомия; Г – верхняя трахеотомия; Д – средняя трахеотомия; Е – нижняя трахеотомия

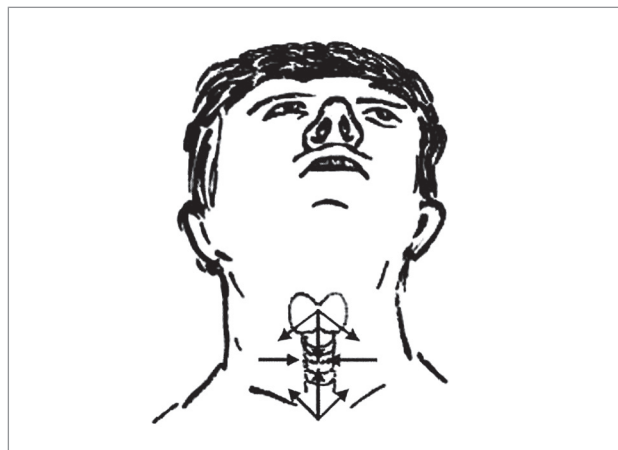


Рис. 10. Схема введения прокаина при трахеотомии

Острый ларингит

Острый ларингит редко встречается изолированно. В основном он является проявлением ОРВИ с преимущественным или сочетанным поражением других отделов респираторного тракта, чаще всего носа и глотки. Самостоятельным заболеванием может быть при излишней голосовой нагрузке, перенапряжении голоса.

Клиническая картина характерна для поражения голосового аппарата. На фоне дисфонии разной степени выраженности — от незначительной охриплости до полной потери голоса и признаков дисфагии — могут быть симптомы общей интоксикации. Достаточно часто общее самочувствие при остром ларингите страдает незначительно. В связи с этим обязательное освобождение от труда требуется в первую очередь лицам, чьи профессии связаны с голосовой нагрузкой.

Лечение. Необходимо соблюдение голосового режима, диеты с ограничением острой и горячей пищи и жидкости. Общие принципы терапии традиционны для ОРВИ. Местное лечение включает использование различных аэрозольных препаратов, полосканий, сосательных таблеток и пастилок (см. раздел о лечении больных фарингитом). Оптимально применение небулайзерной терапии. При затяжном характере острого воспаления проводятся вливания в гортань различных препаратов, включая антибактериальные, антисептические, гормональные, муколитические, смягчающие средства.

Хронический ларингит

Хронический ларингит (ХЛ) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки гортани длительностью > 3 нед. Известны следующие его формы: катаральный, отечно-полипозный (болезнь Рейнеке—Гайека), атрофический, гиперпластический. Отдельно определяют специфические ларингиты, а некоторые авторы — пахидермию гортани. Гиперпластический ларингит имеет 2 формы: ограниченную и диффузную. Некоторые авторы склонны относить узелки голосовых складок к гиперпластическому ларингиту, однако в большинстве работ эта патология рассматривается как самостоятельная.

ХЛ может развиваться после перенесенного острого ларингита. Чаще всего начало процесса установить невозможно. Ведущими жалобами являются стойкое нарушение голосовой функции, иногда кашель, боль в горле при голосовой нагрузке, парестезии в проекции гортани, одышка.

Диагностика. Основным методом диагностики ХЛ является ларингоскопия. При этом абсолютное предпочтение следует отдавать проведению микроларингоскопии, которая может быть осуществлена посредством непрямого осмотра гортани с использованием микроскопов и бинокулярных луп, а также применения эндоскопической техники. Для дифференциальной диагностики ХЛ успешно используются методы аутофлюоресценции, узкоспектральной

эндоскопии (NBI) и др., основанные на анализе сосудистого рисунка пораженных участков слизистой оболочки. Возможно также применение контактной эндоскопии, которая представляет собой прижизненное морфологическое исследование слизистой оболочки.

Лечение. Цели лечения — элиминация воспалительного процесса в гортани, восстановление звучного голоса, предотвращение перерождения воспалительного процесса в злокачественное образование. Лечение больного ХЛ должно быть комплексным, включающим медикаментозную терапию, хирургическое вмешательство и голосовосстановительное лечение.

Показанием к хирургическому лечению при ХЛ является выявление участков гиперплазии. При хроническом гиперпластическом ларингите применяются декортикация голосовых складок и прицельная биопсия при прямой и непрямой микроларингоскопии или с помощью эндоскопической техники. При выполнении биопсии необходимо взять на исследование достаточное количество материала. Основные ошибки в диагностике рака гортани связаны с неправильно выбранным участком для биопсии и недостаточным объемом материала для исследования. Несмотря на то, что основной целью хирургического вмешательства являются верификация диагноза и удаление участков гиперплазированной слизистой оболочки, следует щадяще относиться к слизистой оболочке голосовых складок, не допуская, по возможности, дополнительного ухудшения голосовой функции.

Травмы гортани и шейного отдела трахеи

Огнестрельные, колотые, резаные раны гортани и шейного отдела трахеи относятся к наружным травматическим повреждениям. Травмы гортани и трахеи, возникающие при воздействии ранящего предмета через естественные пути, при попадании инородных тел, в результате осложнений при интубации трахеи, бужировании, трахеобронхоэзофагоскопии, называются внутренними. В зависимости от прободения стенок гортани и трахеи или его отсутствия ранения делятся на проникающие и непроникающие. При наличии только входного отверстия в гортани ранение называют слепым, а при наличии также и выходного — сквозным.

Выделяют следующие **клинические проявления** такого рода травм.

- Контузионные и шоковые явления связаны с нарушением или потерей сознания, оглушенностью, тошнотой, рвотой.
- Кровотечения при ранениях могут быть наружными, внутриполостными и внутритканевыми, а по времени возникновения — первичными, т. е. возникающими сразу после ранения, и вторичными, появляющимися через несколько дней с момента ранения. При внутриполостных кровотечениях присоединяется опасность аспирации крови и на-

рушение дыхания вплоть до асфиксии. В случае даже умеренной аспирации крови не исключается опасность аспирационной пневмонии.

- Расстройства дыхания, голосообразования и речи могут возникать как непосредственно, так и в различные сроки после ранения. Уже в ближайшие часы среди причин затруднения дыхания, голосообразования играет роль также отек и воспалительная припухлость стенок глотки, гортани и трахеи.
- Расстройства глотания наблюдаются при всех ранениях глотки, гортани, трахеи. При ранениях гортани глотание нарушается в наибольшей степени при повреждениях ее верхних отделов.
- Характерным симптомом проникающих ранений гортани и трахеи является подкожная эмфизема, которая возникает в ближайшие часы и даже минуты после повреждения.
- В результате заноса инфекции вместе с ранящим предметом, аутоинфицирования микрофлорой полости рта и глотки развиваются симптомы воспаления парафарингеального и окологлоточного пространств.
- В последующие дни в процессе заживления раны обнаруживаются параличи и парезы, вызванные нарушениями функций блуждающего, подъязычного, языкоглоточного, возвратного и симпатического нервов.

Диагностика. При травмах гортани и шейного отдела трахеи применяется диагностический алгоритм, приведенный ниже.

1. После выяснения анамнеза и оценки общего состояния проводят наружный осмотр шеи и пальпацию.
2. При наружных повреждениях гортани оценивают зону и характер ранения, объем повреждения, изучают направление раневого канала. Из раны удаляют инородные тела, которые могут остаться в тканях от повреждающего предмета.
3. При внутренних повреждениях выполняют фарингоскопию и ларингоскопию, однако не во всех случаях удается точно установить локализацию травмы из-за кровяных сгустков в гортаноглотке и гортани.
4. Проводят рентгенологическое исследование не только полых органов шеи, но и грудной клетки.
5. При подозрении на инородное тело, травмировавшего глотку, гортань или пищевод, выполняют прямую ларингоскопию, трахеобронхоскопию, эзофагоскопию, чтобы удалить инородное тело или исключить вероятность его наличия.
6. В случае поражения прилегающих к гортани органов для консультации приглашают челюстно-лицевого, торакального хирургов, эндоскописта.

Лечение. Лечебные мероприятия при ранениях гортани зависят от характера ранения и времени, истекшего после него. Непосредственно после повреждения начинают с устранения наиболее опасных для

жизни симптомов — кровотечения из поврежденных сосудов шеи и расстройства дыхания. Методика хирургической обработки зависит от общего состояния пострадавшего, характера ранения, срока, истекшего после него, а также от окружающих условий, в связи с чем нередко обработку приходится расчленять на два и даже несколько этапов.

Инородные тела в гортани

Инородные тела в гортани задерживаются редко, и если по размеру они проходят через голосовую щель, то, как правило, проскакивают в трахею и бронхи. У взрослых встречаются нечасто, обычно в состоянии опьянения, когда притупляется защитная функция слизистой оболочки гортани. В этих случаях в просвете дыхательной щели застревают довольно крупные объекты — кусок сардельки, часть бутерброда, кусок мяса и др. В таких случаях наступает молниеносный стеноз и исход бывает плохим. У детей возможна задержка инородных тел с острыми краями (часть металлических игрушек, армейская звездочка и др.).

При попадании в гортань инородного тела необходимо срочно удалить его через естественные дыхательные пути. Возможна предварительная срочная конико- или трахеотомия.

Парез и параличи гортани

Парез или паралич голосовых складок представляет собой, скорее, симптом заболевания, чем отдельную болезнь. Обычно он наблюдается в результате патологического процесса, поражающего блуждающий нерв или его верхнюю и возвратную гортанную ветви.

Паралич — расстройство двигательной функции в виде полного отсутствия произвольных движений вследствие нарушения иннервации соответствующих мышц. В клинической практике для обозначения неподвижности голосовых складок используют термины «паралич» и «парез» гортани. Общепринято считать, что под парезом подразумевают временное нарушение подвижности мышц гортани, и этот диагноз традиционно ставится пациентам с длительностью заболевания до 6 мес. В настоящее время сроки восстановления, по данным различных авторов, колеблются от нескольких месяцев до 2 лет.

При парезе голосовые складки могут принимать следующие положения:

- срединное;
- парамедианное — при поражении возвратного нерва и параличе задней перстнечерпаловидной мышцы;
- промежуточное — при полном повреждении блуждающего нерва (включая верхний и нижний гортанный нервы), когда неподвижны внутренние и наружные мышцы гортани. Промежуточное положение («трупное») занимают складки в конечной стадии паралича. Возникает их провисание из-за атрофии голосовой мышцы;

- латеральное (дыхательное) положение. Предсказать окончательное положение голосовых складок после повреждения верхнего и возвратного нервов невозможно, так как нервы могут регенерировать, а нарушение функции может оказаться частичным. Кроме того, патологическое положение голосовых складок бывает связано с фиброзом голосовой мышцы или анкилозом перстнечерпаловидных суставов.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев поражается левый возвратный гортанный нерв. Правый нерв страдает не столь часто, а двусторонний паралич возвратных гортанных нервов наблюдается в 20% случаев.

Диагностика. При парезе гортани диагностика основывается на данных ларингоскопической картины, анамнеза. Для заболевания характерным является озвученный вдох — инспираторный стрidor. При ларингоскопии голосовые складки находятся в срединном или парамедианном положении. Помимо этого, для паралича центрального генеза характерны нарушение подвижности языка, мягкого неба и изменение артикуляции речи. Обследование пациента с подозрением на парез или паралич гортани предполагает следующий алгоритм:

- общеклиническое обследование;
- КТ органов шеи, грудной клетки, головного мозга;
- эндоскопическое исследование гортани, трахеи, пищевода, легких;
- УЗИ шеи и щитовидной железы.

Для установления этиологии заболевания при неясном генезе показаны консультации эндокринолога, невролога, пульмонолога, торакального хирурга. При декомпенсации дыхания сначала проводятся неотложные мероприятия по нормализации дыхания в необходимом объеме, а затем обследование.

Дифференциальная диагностика паралича гортани проводится с другими заболеваниями, служащими причиной дыхательной недостаточности: с ларингоспазмом, инфарктом миокарда, тромбоэмболией ЛА, стволовым инсультом.

Лечение. На начальных этапах реабилитации голосовой функции при одностороннем параличе голосовой складки используются стимулирующая терапия и фонопедия, которая позволяет восстановить звучность голоса в 60% случаев. Двусторонний парез гортани, развившийся в раннем послеоперационном периоде в результате повреждения возвратного нерва, при отсутствии симптомов острой дыхательной недостаточности в течение 10–14 дней лечится консервативно. Терапия включает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия и гормонотерапию.

Хирургическое лечение паралитических стенозов гортани для большинства ларингологов является весьма сложным и часто неудачным. Трудность лечения заключается в том, что восстановление обеих функций гортани требует создания противополож-

ных функциональных условий: для дыхательной — достаточно широкой голосовой щели, для фонаторной — ее сужения. Тактика лечения определяется индивидуально в зависимости от следующих факторов: выраженности симптомов ДН, размеров голосовой щели, основного заболевания, сопутствующей патологии.

Большинство больных с двусторонним параличом гортани нуждаются в хирургическом лечении. Показаниями к реконструктивной операции служат нарушение подвижности голосовых складок и невозможность адекватного дыхания через естественные пути, а также неэффективность консервативного лечения.

Доброкачественные заболевания гортани

К доброкачественным заболеваниям гортани относят любые объемные образования, не имеющие свойства озлокачествления. Они встречаются сравнительно часто и имеют различное гистологическое строение. В известной степени их наличие объясняется постоянным механическим раздражением, связанным с функцией данного органа. Доброкачественные новообразования гортани нередко приводят к нарушениям фонаторной и дыхательной функций.

Общими для этих опухолей являются «три нет»: они не инфильтрируют окружающие ткани, не метастазируют, не рецидивируют после удаления. Однако клиническая практика показывает, что в гортани встречаются новообразования, доброкачественные по гистологическому строению, которые после удаления рецидивируют. Важно различать доброкачественные и опухолеподобные заболевания гортани.

К доброкачественным заболеваниям гортани относятся:

- эпителиальные опухоли (аденомы, аденолимфомы);
- соединительнотканые опухоли (фиброма, ангиома, хондрома, липома, фибропапиллома);
- невrogenные опухоли (невринома и нейрофиброма);
- миогенные опухоли.

Среди опухолеподобных заболеваний наиболее часто выделяют узелки голосовых складок и полипы, отек Рейнке, амилоидоз гортани, кисты и гранулемы (контактные и интубационные).

Диагностика. Основной жалобой и главной причиной обращения к врачу является стойкое нарушение голосовой функции в виде осиплости, редко кашель. Если процесс перекрывает просвет гортани, может присоединиться затруднение дыхания. При сборе анамнеза обращают внимание на скрининг этиопатогенетических факторов развития заболевания, частоту рецидивов. Важен анамнез голосового расстройства (характер нарушения голосовой функции, его давность, потребность пациента в голосовых нагрузках), так как это позволяет не только провести начальную дифференциальную диагностику забо-

левания и определить его давность, но и построить правильную систему этапного голосовосстановительного лечения.

Основными методами обследования являются непрямая микроларингоскопия, фиброларингоскопия, прямая микроларингоскопия, стробоскопия, рентгенологическое исследование, КТ, магнитно-резонансная томография.

Лечение. Рекомендован общий принцип *медикаментозного лечения* — проведение курсов противовоспалительной терапии в до- и послеоперационном периоде, а также этиопатогенетическая терапия при папилломатозе гортани. Показано лечение гастроэнтерологической патологии, особенно гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

У пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно получающих топические ГКС, рекомендована ингаляционная терапия минеральными водами для улучшения состояния слизистой оболочки полости рта и гортани. Может применяться ингаляционное лечение терапия муколитическими препаратами, гормональными средствами, растительными препаратами с противовоспалительным и антисептическим эффектом. Процедуру рекомендовано начинать с ингалирования муколитических средств и лишь после этого, через 20 мин, назначать аэрозоли других лекарственных препаратов. После ингаляции ГКС и/или антисептика через 20 мин можно провести ингаляцию минеральной воды для увлажнения слизистой оболочки. Такие манипуляции проводят 1–2 раза в сутки. Курс лечения составляет не более 10 дней.

Также рекомендовано голосовосстановительное лечение для формирования правильных навыков фонации. Курсы консервативной терапии должны быть регулярными и соответствовать клинической картине заболевания в каждом конкретном случае.

При *хирургическом лечении* проводится удаление образований «холодным» микроинструментом (щипчиками, выкусывателем, шейвером и т. д.) или с использованием различного типа лазеров (диодных, CO₂-лазеров, KTP Nd:Yag и Ho:YAG и т. д.), холодной плазмы, радиоволновой хирургии и т. д. В случае, если образование занимает большой объем, возможно удаление открытым доступом (ларингофиссура и т. п.).

Послеоперационное ведение пациентов предполагает соблюдение голосового режима до 1 нед., а также противоотечную терапию (внутривенное и эндоларингеальное введение растворов ГКС). После хирургического лечения все пациенты находятся под наблюдением в течение 6 мес. (на 1, 7 и 14-е сутки, через 1, 2, 3 мес. и на 6-й мес.).

Информация об авторах

Свиштушкин Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа; директор клиники и зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: svvm3@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>)

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы — к. м. н., старший научный сотрудник; главный внештатный детский оториноларинголог Министерства здравоохранения Московской области; зав. отделением оториноларингологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: (495) 631-08-01; e-mail: mjavanshir@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2881-9611>)

ГЛАВА 2. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

CHAPTER 2. ASTHMA

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-38-57>

2.1. Генетика бронхиальной астмы

Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, А.С. Карунас, Г.Ю. Бабаджанова, Э.К. Хуснутдинова

2.1. Genetics of asthma

Zhanna A. Mironova, Vasilii I. Trofimov, Aleksandra S. Karunas,
Gulnara Yu. Babadzhanova, Elza K. Khusnutdinova

Бронхиальная астма (БА) относится к группе мультифакторных заболеваний, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и множества генов. Вклад генетических детерминант в этиопатогенез БА составляет от 36 до 94% [1]. Современная тактика ведения пациентов с этим заболеванием требует глубокого анализа факторов, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания, а также разработки целевой терапии с учетом клинико-патогенетических фенотипов и эндотипов. Генетические исследования должны быть систематизированы в зависимости от пола участников, поскольку некоторые полиморфные локусы ассоциированы с развитием БА только у лиц определенного пола. Генетическая архитектура заболевания существенно различается у лиц различной половой принадлежности [2]. Наблюдаются выраженные различия уровня экспрессии генов между полами, а также межполовые различия полиморфных локусов, ассоциированных с развитием БА. *M. Gershoni et al.* проанализировали транскриптомные данные 357 мужчин и 187 женщин, взятые из проекта GTEx (*The Genotype-Tissue Expression*) и включающие 8 555 образцов из 53 типов тканей. Исследователей интересовали гены, экспрессия которых различается у мужчин и женщин хотя бы в одном из этих типов тканей. Среди 20 тыс. проанализированных генов оказалось ~ 6,5 тыс., дифференциально экспрессирующихся в разных тканях и органах у мужчин и женщин, в т. ч. в легких, как показано на рисунке.

Полученные интересные данные заставляют задаться вопросом, какие гены по-разному экспрессируются в легких и бронхах мужчин и женщин, какие из них отвечают за гендерные различия БА, а какие — не экспрессируются вообще. В настоящее время ведутся исследования в данном направлении. Постепенно появляются новые данные о генетических

основах гендерных различий в предрасположенности к БА. Например, при полногеномном исследовании была обнаружена поло-специфическая экспрессия ряда генов у больных БА: у мужчин идентифицированы 4 гена с изменением экспрессии (*FBXL7*, *ITPR3* и *RAD51B* — в эпителии дыхательных путей (ДП), *ALOX15* — в клетках крови), у женщин — 1 ген (*HLA-DQA1*) с измененной экспрессией в эпителии ДП [4]. Наличие поло-специфических различий генетических маркеров риска развития БА также было показано в полногеномном анализе взаимодействия, выполненном *R.A. Myers et al.* [5] и в крупнейшем метаанализе GWAS (*genome-wide association studies* — полногеномный анализ ассоциаций) БА с использованием данных биобанка Великобритании (UK Biobank) и Международного консорциума по генетике БА (*Trans-national asthma genetics consortium* — TAGC) [6].

С одной стороны, определение фенотипов позволяет идентифицировать более однородные подгруппы пациентов с БА и, тем самым, облегчить генетические исследования. С другой стороны, обнаружение локусов подверженности к БА может обеспечить понимание сути фенотипов и в конечном итоге дать информацию о выборе таргетной терапии. Из-за клинической неоднородности и трудностей в определении подгрупп БА именно фенотипы часто оказываются в центре внимания генетических исследований, которые в результате могут способствовать открытию генов, обуславливающих предрасположенность к БА.

Подходы, используемые для открытия генов, ассоциированных с БА, с течением времени эволюционировали, поскольку генетические технологии стали более производительными и доступными, чем прежде. С тех пор как внедряются и применяются технологии XXI века, например полногеномные

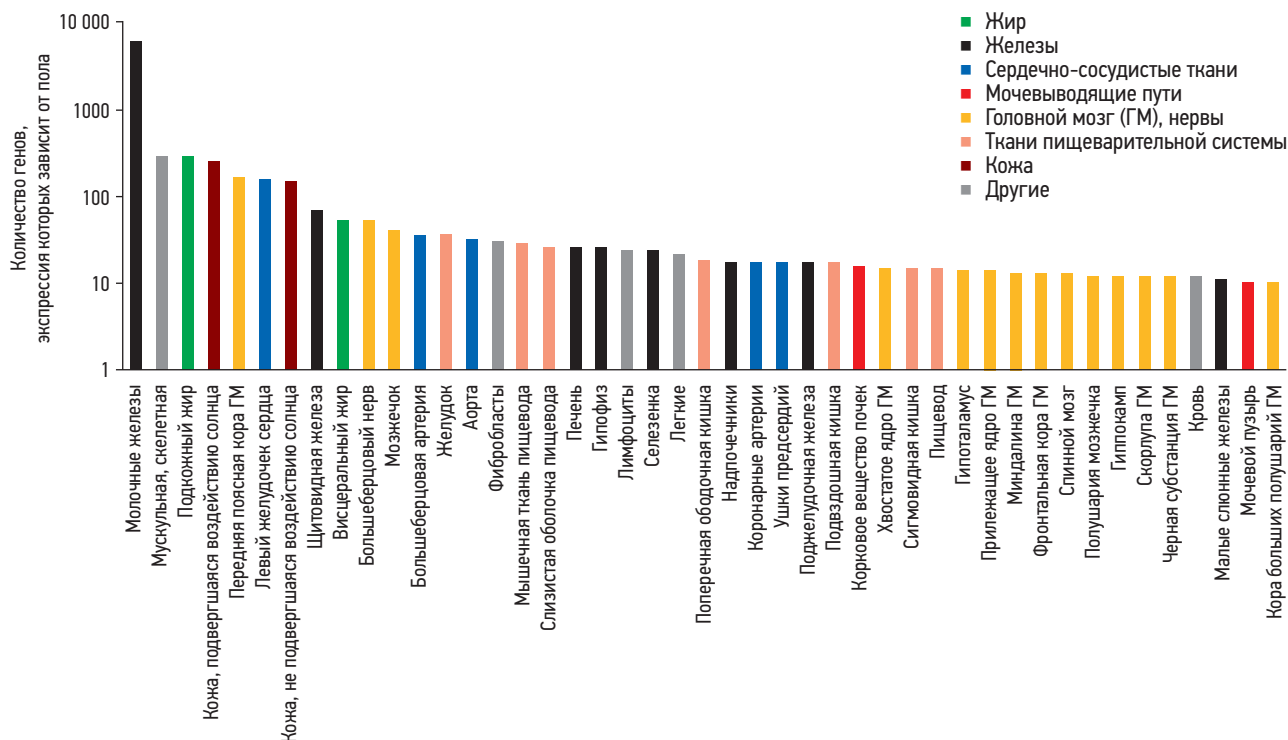


Рисунок. Распределение генов, по-разному экспрессирующихся у мужчин и женщин, в различных тканях (по Gershoni M., Pietrovski S., 2017 [3])

исследования, возрастают требования к вычислительной технике и биоинформатическим методам для интерпретации огромного количества данных, полученных с помощью этих технологий [7]. К методам, используемым для обнаружения генов предрасположенности к БА, относятся: анализ ассоциаций с генами кандидатами, полногеномный анализ сцепления, GWAS, секвенирование полного экзона, полногеномное секвенирование.

Анализ ассоциаций с генами-кандидатами

Большинство локусов (> 100), ассоциированных с риском развития БА и аллергическими фенотипами, были определены методом анализа ассоциаций с генами-кандидатами начиная с ранних исследований системы HLA (*human leucocyte antigen* — человеческого лейкоцитарного антигена). В 2007 г. > 30 генов, ассоциированных с БА, были обнаружены в 5 независимых исследованиях [7–9]. Выявлены ассоциации БА с маркерами, локализованными в хромосомном регионе 11q13. В частности, это ген *FCERB1*, который кодирует β -цепь высокоаффинного рецептора Fc ϵ R1, осуществляющего проведение сигнала через рецептор иммуноглобулина (Ig) E на тучных клетках и базофилах, а также в регионе 5q31–33 — он содержит гены, кодирующие T-хелперы (Th2-цитокины), в т. ч. интерлейкин (IL)-4 и IL-13 [7].

Поскольку инструментом для изучения генетики БА был анализ генов-кандидатов, выбранных на основании уже известной их функции, большинство из них ассоциировались с приобретенным и врожденным иммунным ответом в целом или Th2-опосредованной реакцией в частности.

Анализ сцепления и позиционного клонирования

Результаты первого полногеномного анализа сцепления БА, позволившего обнаружить 6 потенциальных локусов БА, были опубликованы в 1996 г. [10]. С 1996 по 2006 г. поступили сообщения о более чем 25 таких исследованиях, в результате которых удалось выявить 8 позиционно клонированных генов: ген дизинтегрин и металлопротеазы-33 (*ADAM33*, 20p13); ген дипептидилпептидазы-10 (*DPP10*, 2q14); ген хроматин-зависимого транскрипционного фактора из семейства растительных гомеодоменов «цинковые пальцы» 11 (*PHF11*, 13q14); ген G-белок-связывающего рецептора (*NPSR1*; 7p14); ген человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G*, 6p21); ген цитоплазматического FMRP-взаимодействующего белка-2 (*CYFIP2*, 5q33); ген ассоциированной с рецептором IL-1 киназы-3 (*IRAK3*, 12q14); ген опсина-3 (*OPN3*, 1qter) [11]. Первым геном, идентифицированным путем позиционного клонирования, был *ADAM33*, кодирующий белок дезинтегрин и металлопротеазу-33. Ген *ADAM33* экспрессируется в клетках гладких мышц ДП и вовлечен в процессы моделирования и ремоделирования гладких мышц и сосудов [12, 13].

Все 8 позиционно клонированных генов выполняют разнообразные функции — начиная от процессинга цитокинов и хемокинов (*DPP10*) и заканчивая ремоделированием ДП (*ADAM33*). Роль некоторых из них в развитии БА до сих пор уточняется. Например, в одном из относительно недавних исследований хромосомного региона 13q14, в котором локализован ген *PHF11*, был выявлен функциональный

вариант, расположенный в 5'-нетранслируемой области гена *SETDB2*, который способен регулировать транскрипцию *SETDB2* и показывает значительную ассоциацию с уровнем общего сывороточного IgE [14].

Полногеномный анализ ассоциаций – GWAS

БА – одно из первых заболеваний, для которого был проведен GWAS. Это исследование, выполненное под руководством профессора *W. Cookson* в рамках междисциплинарного проекта Шестой рамочной программы Европейского союза консорциумом Генетических и обусловленных окружающей средой причин бронхиальной астмы в европейском сообществе (*Genetic and environmental causes of asthma in the European community – GABRIEL*). Работу вели ученые из 19 стран, в т. ч. представители 3 отечественных научных групп (из Томска, Курска и Уфы). Согласно результатам, опубликованным в 2007 г., впервые была обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП), локализованных в области 17q21, с БА у детей из Германии и Великобритании, а также ассоциация этих локусов с уровнем экспрессии гена *ORM1*-подобного белка 3 (*ORMDL3, orosomucoid 1 like 3*) [15]. В 2010 г. консорциум GABRIEL представил результаты GWAS, проведенного на расширенной выборке (> 10 тыс. больных БА и 16 тыс. здоровых лиц): ассоциации с полногеномным уровнем значимости были обнаружены между БА и полиморфными вариантами в генах *IL1RL1/IL18R1* (2q12), *HLA-DQ* (6p21.3), *IL33* (9p24.1), *SMAD3* (15q21-q22), *IL2RB* (22q11.2-q13). Полиморфные варианты, расположенные в области

ORMDL3/GSDMB локуса на хромосоме 17q12-21, были специфически ассоциированы с БА у детей [16]. Полиморфные варианты гена *ORMDL3* также ассоциированы с респираторными вирусными инфекциями у детей, воздействием табачного дыма в младенчестве, обострениями БА и тяжелым течением заболевания. Результаты ряда работ, в которых изучались гены *ORMDL3* и *GSDMB*, позволили предположить, что они также могут играть роль в ремоделировании клеток эпителия [17]. Многочисленные последующие исследования и метаанализы подтвердили, что ассоциация хромосомной области 17q12-q21 с БА является наиболее реплицируемой и статистически значимой [18]. Связь данной области с развитием БА у детей выявлена у японцев, китайцев, корейцев, мексиканцев, французов, шотландцев, датчан, исландцев, англичан, а также у индивидов европеоидного происхождения из различных стран, входящих в состав объединенной выборки консорциума GABRIEL [19], в т. ч. у жителей Волго-Уральского региона России [20]. Сводные данные представлены в табл. 1.

В проведенном в рамках работ консорциума GABRIEL GWAS-исследовании БА в Волго-Уральском регионе РФ наиболее значимая ассоциация с развитием БА была выявлена с полиморфными вариантами генов *GSDMB* и *ORMDL3*, расположенных в области 17q12-21 [21]. Кроме того, полногеномный анализ впервые показал наличие выраженной ассоциации БА у русских с полиморфными локусами гена гель-формирующего муцина-19 (*MUC19*, 12q12), участвующего в создании селективного барьера между эпителием ДП и окружающей средой [22].

Таблица 1. Ключевые GWAS-исследования бронхиальной астмы (по Stikker B.S. et al., 2023 [23])

Авторы исследования	Исследуемая выборка	Репликационная выборка	Основные результаты
Moffatt M.F. et al., 2007	Больные БА европейского происхождения ($n = 994$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 200$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 2\ 120$)	Первый GWAS по БА; впервые локус <i>ORMDL3/GSDMB</i> определен в качестве основного, преимущественно ассоциированного с детской БА
Gudbjartsson D.F. et al., 2009	Больные БА европейского происхождения ($n = 9\ 932$ чел.); европейского происхождения; контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 4\ 458$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 7\ 996$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 44\ 890$)	Впервые выявлена ассоциация <i>IL1RL1/IL18R1</i> с БА
Moffatt M.F. et al., 2010	Больные БА европейского происхождения ($n = 10\ 365$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 16\ 110$)		Первый метаанализ GWAS: ассоциация локусов <i>HLA-DQ</i> , <i>IL33</i> , <i>IL2RB</i> , <i>SMAD3</i> , <i>ORMDL3/GSDMB</i> с БА
Torgerson D.G., 2011	Больные БА ($n = 3\ 246$); контрольная группная группа ($n = 3\ 385$); трио-семьи ($n = 1\ 702$) различного происхождения		Впервые выявлена ассоциация <i>IL1RL1</i> , <i>TSLP</i> , <i>IL33</i> в 3 различных этнических группах; новая ассоциация в <i>PYHIN1</i> у африканцев
Ferreira M.A. et al., 2011	Больные БА европейского происхождения ($n = 12\ 475$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 19\ 967$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 3\ 322$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 22\ 036$)	Воспроизведение ассоциации с БА локусов, связанных с Th2-иммунным ответом, в различных популяциях; новые ассоциации с <i>IL6R</i> , <i>LRR32</i>

Таблица 1. Окончание

Hirota T. et al., 2011	Больные БА японского происхождения ($n = 1\ 532$); контрольная группа японского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА японского происхождения ($n = 5\ 639$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 24\ 608$)	Первый крупный GWAS БА у лиц азиатского происхождения; повторение ассоциации <i>MHC</i> и <i>TSLP-WDR36</i> с БА; новые ассоциации с локусами в областях 4q31, 10p14, 12q13
Park B.L. et al., 2013	Больные БА корейского происхождения ($n = 117$); контрольная группа корейского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА корейского происхождения ($n = 142$); контрольная группа корейского происхождения ($n = 996$)	Первый GWAS по аспирин-индуцированной БА; <i>HLA-DPB1</i> – наиболее значимый фактор риска
Vønnelykke K. et al., 2014	Больные БА европейского происхождения ($n = 1\ 173$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 2\ 511$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 395$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 2\ 663$); больные БА ($n = 6\ 783$); группа контроля ($n = 7\ 720$)	Специальное исследование БА в раннем детстве, а также тяжелой обструктивной заболевания; сильная ассоциация с <i>CDHR3</i>
Marenholz I. et al., 2015	Больные БА европейского происхождения ($n = 1\ 151$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 10\ 030$)		Метаанализ GWAS, связывающий экзему с БА; 2 специфические ассоциации: <i>EFHC1</i> и <i>TMTC2-SLC6A15</i>
Demerais F. et al., 2018	Больные БА европейского происхождения ($n = 19\ 954$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 107\ 715$); больные БА африканского происхождения ($n = 2\ 149$); контрольная группа африканского происхождения ($n = 6\ 055$); больные БА японского происхождения ($n = 1\ 239$); контрольная группа японского происхождения ($n = 3\ 976$); больные БА латиноамериканского происхождения ($n = 606$); контрольная группа латиноамериканского происхождения ($n = 792$) (TAGC-консорциум)		Крупномасштабный метаанализ GWAS БА в этнически различных популяциях; идентифицировано 5 новых локусов, расположенных в областях 5q31.3 (rs7705042), 6p22.1 (rs1233578), 6q15 (rs2325291), 12q13.3 (rs167769), 17q21.33 (rs17637472)
Zhu Z. et al., 2018	Пациенты европейского происхождения с БА и аллергическими заболеваниями ($n = 25\ 685$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 76\ 768$)	Выборки консорциумов GABRIEL и EAGLE	Крупномасштабный метаанализ GWAS для поиска общих вариантов, ассоциированных с БА и аллергическими заболеваниями
Johansson A. et al., 2019	Больные БА европейского происхождения ($n = 106\ 772$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 239\ 773$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 83\ 335$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 34\ 934$)	Крупномасштабный метаанализ GWAS, позволивший выявить 41 новый локус, ассоциированный с БА, сенной лихорадкой или экземой
Ferreira M.A., 2019	Больные детской БА европейского происхождения ($n = 13\ 962$); больные взрослой БА европейского происхождения ($n = 26\ 582$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 300\ 671$)	Больные детской БА европейского происхождения ($n = 31\ 759$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 214\ 890$); больные взрослой БА европейского происхождения ($n = 16\ 297$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 217\ 711$)	Исследование, в котором генетическая архитектура БА сравнивалась с манифестацией в детском возрасте и БА с началом во взрослом возрасте
Olafsdottir T.A., 2020	Больные БА европейского происхождения ($n = 69\ 189$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 702\ 199$)		Выявлено 88 новых вариантов, которые связаны с регуляцией Т-клеток и ремоделированием ДП; ассоциации включают потерю функции в <i>TNFRSF8</i> и усиление функции <i>TGFBR1</i>
Han Y., 2020	Больные БА европейского происхождения ($n = 994$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 1\ 243$)		Крупномасштабный метаанализ GWAS, выявивший большое количество ассоциаций с БА, включая локус <i>CD52</i>

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДП – дыхательные пути.

Вскоре после публикации результатов GWAS-исследования консорциума GABRIEL, были представлены результаты метаанализа нескольких GWAS БА, проведенных у американцев европейского, афроамериканского, афро-карибского и латиноамериканского происхождения. Этот метаанализ подтвердил ранее выявленную в предыдущих исследованиях ассоциацию данного заболевания с полиморфными вариантами генов *GSDMB*, *IL1RL1*, *TSLP* и *IL33* во всех исследованных этнических группах [24].

Один из наиболее масштабных метаанализов GWAS БА, реализованный TAGC, объединил > 45 исследовательских групп из Европы, Северной Америки, Мексики, Австралии, Японии и России (в составе консорциума GABRIEL). Исследование TAGC включило данные по миллионам полиморфных вариантов ДНК в геномах > 142 тыс. индивидов (23 948 больных БА и 118 538 лиц без признаков данного заболевания) европейского, африканского, латиноамериканского и японского происхождения [25]. Проведенный авторами метаанализ результатов GWAS БА позволил идентифицировать в общей сложности 878 полиморфных вариантов в 18 локусах, ассоциированных с риском БА. Среди них впервые выявлены 5 новых локусов, расположенных в хромосомных областях 5q31.3 (rs7705042 гена *NDFIP1*), 6p22.1 (rs1233578, между генами *GPX5* и *TRIM27*), 6q15 (rs2325291 гена *BACH2*), 12q13.3 (rs167769 гена *STAT6*), 17q21.33 (rs17637472 между генами *ZNF652* и *PHB*). С наиболее высоким уровнем значимости из впервые выявленных вариантов с БА был ассоциирован rs2325291, локализованный в интроне гена *BACH2* (*BTB domain and CNC homolog 2*, 6q15). Этот ген кодирует ZIP-фактор транскрипции, регулирующий иммунный ответ на вирусную инфекцию в клетках человека. Исследование консорциума TAGC показало, что генетические варианты, ассоциированные с БА, преимущественно колокализуются с эпигенетическими маркерами энхансеров, насыщение которыми особенно выражено в иммунных клетках. Это свидетельствует о роли данных вариантов в регулировании иммунологически опосредованных механизмов.

В крупнейшем метаанализе GWAS БА с использованием данных UK *Biobank* и консорциума TAGC выявлены 66 новых локусов, впервые показавших ассоциацию с развитием БА, и подтверждена ассоциация с 143 из 146 известных до этого локусов [26]. В этом исследовании определены гены-кандидаты в 52 ассоциированных с БА локусах, среди которых ген *CD52* (1p36.11), который кодирует мембранный белок, присутствующий на различных иммунных клетках и играющий известную роль в активации Т-клеток.

К маю 2023 г., согласно материалам веб-сайта www.ebi.ac.uk/gwas, выполнено > 190 GWAS БА и ее различных клинических фенотипов. В результате которых идентифицировано ~ 3 300 ассоциированных с БА полиморфных вариантов, расположенных

в более чем 200 генетических локусах. Наиболее статистически значимые ассоциации, неоднократно подтвержденные в исследованиях различных групп авторов на разных выборках, показали полиморфные варианты генов, расположенных в областях 17q12-21 (*GSDMB*, *ORMDL3*, *GSDMA*, *IKZF3*, *ZPBP2*), 6p21.32 (*HLA-DQA1*, *HLA-DQ*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DOA*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB5*, *HLA-DPB1*, *PBX2*, *NOTCH4*, *C6orf10*, *BTNL2*), 2q12 (*IL18R1*, *IL1RL1*, *IL1RL2*), 9p24.1 (*IL33*), 5q22.1 (*TSLP*). Функционирование большинства полиморфных локусов, ассоциированных с БА, связано с иммунным ответом, дифференцировкой Th2-клеток, воспалительными процессами, барьерной функцией эпителия и др.

Таким образом, в последнее время был достигнут значительный прогресс в идентификации генетических локусов, а также генов-кандидатов, ассоциированных с БА (табл. 2). Можно выделить 4 основные группы генов: 1) врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; 2) связанные с дифференцировкой и функционированием Th2; 3) гены иммунитета слизистых оболочек; 4) ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием ДП и гиперреактивностью бронхов [27]. Тем не менее ни один из генов, связанных с развитием БА, в отдельности не определяет развитие определенного фенотипа, а каждый из выявленных вариантов вносит лишь небольшой вклад в формирование наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Подавляющая часть ассоциированных с БА полиморфных вариантов, которые были обнаружены при GWAS, не связаны с изменением функции белков, а, наоборот, обогащены некодирующими регуляторными элементами генов (*gene regulatory elements* – GREs) – небольшими геномными регионами, такими как промоторы и энхансеры, контролирующими уровень экспрессии генов [23]. В одном из выполненных крупномасштабных GWAS по БА *M. Ferreira et al.* показали, что распространенные варианты, выявленные при GWAS, объясняют 25,6% наследственности с началом заболевания в детском возрасте и только 10,6% – с манифестацией в зрелом возрасте [28]. Данное обстоятельство еще раз подтверждает, что развитие БА является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами, факторами окружающей среды и не может в полной мере быть определено только первичной структурой ДНК.

Большинство пациентов с БА имеют специфический паттерн воспаления, который характеризуется дегрануляцией тучных клеток, инфильтрацией эозинофилов и увеличением количества активированных клеток Th2. Полиморфные варианты генов *IL4*, *IL5*, *IL9*, *IL4R* вносят небольшой (до 5–10%), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков, таких как показатель легочной функции, уровень иммуноглобулинов, бронхиальная гиперреактивность. Описана ассоциация полиморфизма -703C/T гена *IL5* с БА. Поли-

Таблица 2. Генетические исследования фенотипов бронхиальной астмы (по Binia A., Kabesch M., 2012 [29])

Фенотип	Локус	Хромосома	Популяция
YKL-40 levels	<i>CHI3L1</i>	1q32	Европейская
Гиперреактивность бронхов			
Количество эозинофилов крови	<i>SH2B3</i>	12q24	Европейская
	<i>GATA2</i>	3q21	
	<i>IL1RL1</i>	2q12	
	<i>IL5</i>	5q31	
	<i>IKZF2</i>	2q34	
	<i>WDR36</i>	5q22	
	<i>MHC</i>	6p21	
	<i>IL33</i>	9p24	
Уровень общего IgE сыворотки	<i>FCER1A</i>	1q23	Европейская
	<i>RAD50</i>	5q31	
	<i>STAT6</i>	12q13	
Уровень специфич. IgE (домашняя пыль, шерсть кошки, миксты трав)	<i>C11orf30/LRRC32</i>	11q13	Европейская
	<i>FNDC3A</i>	13q14	Европейская
Функция легких (ОФВ ₁ и ФЖЕЛ)	<i>GSTO2</i>	10q25	Европейская
Функция легких (СОС ₂₅₋₇₅)	<i>IL6R</i>	1q21	
Функция легких (ОФВ ₁ и ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	<i>HHIP</i>	4q31	Европейская
	<i>GSTCD</i>	4q24	
	<i>AGER</i>	6p21	
	<i>THSD4</i>	15q23	
	<i>TNS1</i>	2q35	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>DAAM2</i>	6p21	Европейская
	<i>HHIP</i>	4q31	
	<i>AGER/PPT2</i>	6p21	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>ADAM19</i>	5q33	
	<i>GPR126</i>	6q24	
	<i>FAM13A</i>	4q22	
	<i>PTCH1</i>	9q22	

Примечание: IgE – иммуноглобулин E; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75% ФЖЕЛ.

морфизм в 3'-UTR гена *IL4*, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией -589С/Т, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести атопической БА [30]. Также исследовалась связь между аллельными вариантами С-589Т гена *IL4* и стероидорезистентной БА (СРБА). Показано, что повышенная экспрессия аллеля -589Т гена *IL4* повышена в группе больных СРБА по сравнению с гормоночувствительной БА [31].

IL13 играет немаловажную роль в регуляции аллергического воспаления посредством активации и влияния на миграцию воспалительных клеток,

а также ключевую роль в сокращении гладких мышц ДП, развитии гиперреактивности и ремоделирование ДП. Отмечено, что при ночной БА количество клеток, экспрессирующих мРНК *IL13* в БАЛ также повышено. Повышение альвеолярных макрофагов ассоциировано с повышенной экспрессией глюкокортикоидного рецептора (ГР) β , которая была уменьшена при введении антител к IL-13 [32]. Выявлено, что экспрессия гена *IL13* также повышена в биоптатах легочной ткани у больных БА. Уровень IL-13 снижался при проведении аллерген-специфической иммунотерапии, а также на фоне терапии

глюкокортикостероидами (ГКС) и коррелировал с выраженностью клинических симптомов заболевания [33].

С помощью GWAS-исследования тяжелой, плохо поддающейся терапии БА была выявлена ассоциация с ОНП, расположенными в области 5q31.1, где локализованы гены *RAD50* и *IL13*, а также другие гены кластера цитокинов IL-4, IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), играющие ключевую роль в развитии аллергического воспаления в ДП [34]. Ген *RAD50* кодирует повсеместно экспрессирующийся белок, ответственный за репарацию двунитевой ДНК. На 3'-конце ген *RAD50* содержит консервативные последовательности, являющиеся контролирующим транскрипцию регионом для близлежащих генов *IL4* и *IL13* [35].

Фармакогенетика

Генетические исследования, оценивающие эффекты полиморфных вариантов генов на положительный или отрицательный ответ фармакотерапии, называют фармакогенетическими исследованиями. Фармакогенетические исследования глюкокортикоидных, лейкотриеновых и β_2 -адренергических рецепторных путей, включающие изучение генов-кандидатов в рамках этого профиля и GWAS, позволили обнаружить генетические локусы, связанные с ответной реакцией на терапию [36].

Накоплено множество примеров того, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, молекулы — переносчики лекарств и рецепторы, взаимодействующие с лекарствами. Около 70–80% изменчивости индивидуального ответа на терапию может иметь генетическую основу. Среди генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с ответом на противоастматические препараты, в первую очередь следует отметить гены лекарственных мишеней — их рецепторов: ген глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* кодирует ГР и соответственно ассоциирован с ответом на ГКС; ген *ADRB2* кодирует β_2 -адренорецепторы и ассоциирован с ответом на β_2 -агонисты; ген *CHRM1-3* кодирует мускариновые рецепторы; ген арахидон-5-липоксигеназы (*ALOX5*) кодирует рецепторы к ингибиторам *ALOX5*; ген *LTC4S* — лейкотриен-С₄-синтазу. Объектами пристального внимания стали гены рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (*CYSLTR1*, *CYSLTR2*). Полиморфные варианты, ассоциированные с ответом на иГКС, обнаружены в гене кортикотропин-рилизинг-гормона-1 (*CRHR1*) и гене цитохром р4501А₂ (*CYP1A2*), который отвечает за фармакокинетику метилксантинов (теофиллин) [37].

В последние годы достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики БА с помощью как исследований генов-кандидатов, так и GWAS и других современных подходов. Обнаружено множество

полиморфных вариантов генов, ассоциированных с эффективностью терапевтического ответа пациентов с БА на ГКС, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые средства. При эпигенетических исследованиях выявлены дифференциально метилированные участки промоторных областей генов, ассоциированные с эффективностью терапии БА, показана роль модификаций гистонов и микроРНК в формировании резистентности к различным группам лекарственных препаратов.

Глюкокортикостероиды

Фармакогенетические исследования ГКС были первоначально основаны на исследовании генов-кандидатов, кодирующих путь биосинтеза ГКС, рецепторного гетерокомплекса и белков-шаперонов. Среди генов, которые участвуют в метаболизме ГКС, наиболее изученным является ген, кодирующий глюкокортикоидный рецептор (*NR3C1*, GR, 5q31–q32). В своей работе *G. Hawkins et al.* идентифицировали у больных БА ассоциированные с заболеванием полиморфные варианты гена *NR3C1*, а также мутацию p.Ala229Thr [38]. Описаны ассоциации аллельных вариантов rs104893908 (p.Asp641Val), rs104893914 (p.Gly679Ser), rs778772732 (p.Val729Ile) и rs104893910 (p.Ile747Met) гена *NR3C1* со снижением афинности рецептора к стероидам и, как следствие, со снижением чувствительности к терапии ГКС, а rs6196 (p.Asn363Ser) гена *NR3C1* — с увеличением эффективности такого лечения [39]. В ряде работ обнаружена ассоциация аллеля rs41423247*G и генотипа rs41423247*GG с отягощенными клиническими проявлениями БА: с тяжелой формой БА у пациентов из Украины и Польши, а также с повышенным уровнем общего IgE у детей из России [40–42].

При исследовании генов-кандидатов, кодирующих глюкокортикоидный гетерокомплекс, обнаружены 3 SNP гена белка теплового шока (*STIP1*), ассоциированных с ответом функции легких во время терапии ингаляционными ГКС — иГКС (табл. 3) [43]. При исследованиях гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона *CRHR1* (17q21.31) установлено, что недостаток белка *CRHR1* приводит к усилению процесса воспаления и дисфункции ДП. Выявлено, что гаплотип GAT (rs1876828, rs242939, rs242941) гена *CRHR1* ассоциирован с приростом объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после 8 нед. терапии иГКС у взрослых пациентов и детей с БА европейского происхождения из многоцентровой рандомизированной выборки детей CAMP (*Childhood asthma management program*) [44]. В исследовании на *knockout*-мышьях выдвинута гипотеза о том, что ген *CRHR1* вовлечен в модуляцию продукции эндогенных ГКС и в усиление аллерген-индуцированного воспаления ДП и дисфункции легких [45].

Полиморфные варианты гена *TBX21*, кодирующего транскрипционный фактор T-bet, могут быть связаны с эффективностью иГКС при БА. Вариант p.His33Glu (rs2240017) гена *TBX21* ассоциирован

Таблица 3. Фармакогенетические гены-кандидаты для ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме (по Miller S.M., Ortega V.E., 2013 [46])

Класс препарата	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
иГКС (флутиказон, будесонид, флунизолид, триамцинолон)	<i>CRHR1</i>	rs242941, rs1876828	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>STIP1</i>	rs2236647, rs6591838, rs1011219	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>TBX21</i>	rs2240017 (His ³³ Gln)	Исследование генов-кандидатов	Бронхопротекция
	<i>ADCY9</i>	rs2230739 (Met772Ile)	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>CYP3A4</i>	CYP3A4*22 allele	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

с обратимостью гиперреактивности бронхов или бронхопротекцией во время лечения иГКС [47]. У больных со стероидорезистентной и стероидочувствительной БА был проведен анализ уровня экспрессии 11 812 генов в мононуклеарах периферической крови с использованием провоспалительных цитокинов и дексаметазона. Исследование было построено на оценке предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к иГКС. Для 15% генов точность предсказания составила 84%. Эти исследования выглядят многообещающими с точки зрения генетических подходов к стратифицированию пациентов по чувствительности к иГКС, направленных на персонализированную терапию БА [48, 49]. Исследование кандидатных генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* у 413 детей с БА, получающих иГКС, выявило генотип *CYP3A4*, связанный с улучшением контроля симптомов заболевания, предполагая, что этот локус важен для фармакокинетики иГКС и может служить в качестве биомаркера для оценки терапевтического ответа [50].

В 2011 г. опубликованы результаты первого GWAS, в котором при исследовании ответа пациентов с БА на терапию ГКС была обнаружена ассоциация с ОНП гена глюкокортикоид-индуцированного транскрипта-1 (*GLCC11*, 7p21.3). У пациентов детского возраста с БА из выборки CAMP, находящихся на лечении будесонидом, была показана ассоциация генотипа rs37972*CC гена *GLCC11* с более высокими показателями ΔОФВ₁, чем у носителей генотипа rs37972*TT (табл. 4) [44]. Ранее было показано, что полиморфные варианты гена, кодирующего ГКС-индуцированный транскрипт-1 (*GLCC11*), ассоциированы с ответом на терапию иГКС по изменению ОФВ₁ [37].

При GWAS-исследовании детей с БА европейского происхождения выявлена ассоциация генотипа rs10044254*GG гена *FBXL7*, кодирующего белок, содержащий лейцин-богатые повторы и F-box домен, со сниженной эффективностью терапии при использовании иГКС по сравнению с генотипом rs10044254*AA [53]. В 2018 г. международным консорциумом PiCA (*Pharmacogenomics in childhood asthma*) было проведено одно из крупнейших на сегодняшний день фармакогеномических исследований,

в которое было включено > 4 000 детей. Было обнаружено, что ОНП rs7216389, расположенный в локусе 17q21, который связан с развитием БА у детей и тяжелой БА, также ассоциирован с повышенным риском обострений БА, несмотря на применение иГКС [54].

Проведенный полногеномный анализ взаимодействия (*genome-wide interaction study*) выявил возраст-зависимые факторы, ассоциированные с ответом на иГКС у пациентов с БА европейского происхождения: rs34631960 гена *THSD4* (15q23), кодирующего белок 4, который содержит домен тромбоспондина типа 1, ассоциирован с ростом частоты обострений БА в ответ на использование иГКС и ассоциация rs2328386 гена, кодирующего белок 2, который связывает энхансер вируса иммунодефицита человека типа I *HIVEP2* (6q24.2), – со сниженной частотой обострений БА [55]. N. Hernandez-Pacheco et al. при метаанализе GWAS детей с БА латиноамериканского, афроамериканского и смешанного происхождения показали наличие ассоциации rs5995653 (chr22:39008244), с частотой проявления обострений БА и с изменением ОФВ₁ в ответ на использование иГКС [56]. У детей с БА европейского происхождения был обнаружен новый потенциальный локус ответа на терапию иГКС – ген *ROBO2*, полиморфные варианты которого показали ассоциацию с изменением функции легких (ОФВ₁) [57]. Полногеномный анализ ассоциаций, выполненный у больных БА европейского происхождения в рамках Гнетико-эпидемиологического исследования здоровья и старения взрослых (GERA), впервые выявил значимую ассоциацию ответа на терапию иГКС с полиморфными локусами, расположенными в хромосомной области 6p12.3 вблизи гена *PTCHD4* (rs116023293) и между генами *RBMXP1* и *RNU7-65P* (rs77506063) [58].

В последние годы для изучения БА, так же как и других многофакторных заболеваний, начал применяться мультиомиксный подход, который объединяет результаты различных омиксных исследований (геномов, транскриптомов, метиломов и т. д.). Полученные с использованием данного подхода результаты показывают, что объединение общедоступных данных из различных омиксных источников является мощным подходом для получения новых знаний о молекулярном патогенезе заболеваний,

Таблица 4. Генетические варианты, ассоциированные с ответом на противоастматические препараты, по данным GWAS и метаанализов (по Vijverber S.J.H. et al., 2018 [51]; Ferrante G. et al., 2022 [52])

Авторы исследования	Дизайн исследования	Класс лекарственных средств	Фенотип оценки ответа на препарат	Ассоциированные локусы, гены
Tantisira et al., 2012	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	T-ген
Park et al., 2014	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	<i>ALLC</i> (у детей и взрослых корейского происхождения)
Park et al., 2014	GWAS	иГКС	Симптомы БА	<i>FBXL7</i> (у детей европейского происхождения)
Dahlin et al., 2015	GWAS	иГКС	Обострение БА	<i>CMTR1</i>
Wang et al., 2015	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	chr6 rs6924808, chr11 rs1353649
Hernandez-Pacheco et al., 2019	Метаанализ GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>APOBEC3B</i> , <i>APOBEC3C</i>
Hernandez-Pacheco et al., 2021	GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>ROBO2</i>
Dahlin et al., 2020	GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>THSD4</i>
Hernandez-Pacheco et al., 2021	GWAS	иГКС	Риск обострений	<i>CACNA2D3-WNT5A</i>
Farzan et al., 2021	Метаанализ исследований ответа на иГКС	иГКС	Риск обострений	<i>ORMDL3</i> (rs7216389)
Dahlin et al., 2015	GWAS	Модификаторы лейкотриеновых рецепторов (МЛР)	Изменение функции легких	<i>MLLT3</i>
Dahlin et al., 2016	GWAS	МЛР	Изменение функции легких	<i>GLT1D1</i> , <i>MRPP3</i>
Maroteau., 2021	Метаанализ исследований ответа на МЛР	МЛР	Возраст манифестации БА, ответ на монтелукаст	<i>LTA4H</i>
Zhao et al., 2022	Метаанализ исследований ответа на МЛР	МЛР	Ответ на неселективные антагонисты рецепторов CysLT	<i>LTC4S</i> (-444A/C)
Himes et al., 2012	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SPATS2L</i>
Padhukasahasram et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SPATA13-AS1</i>
Drake et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SLC22A15</i>
Duan et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>PRKCQ</i> , <i>IL15RA</i> , <i>IL2RA</i> , <i>COL22A1</i> и <i>CLOCK</i>
Brehm et al., 2015	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>FGF14</i>
Israel et al., 2015	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>ASB3</i> , <i>SOCS</i>
Mak et al., 2018	Полногеномное секвенирование (WGS)	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>LINC01194</i> , <i>DNAH5</i>
Spear et al., 2019	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	rs73650726, <i>PRKG1</i> (rs7903366, rs7070958, rs7081864)
Slob et al., 2021	Метаанализ GWAS	ДДБА	Риск обострений на фоне применения КДБА	<i>TBX3</i> , <i>EPHA7</i>

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; МЛР – модификаторы лейкотриеновых рецепторов; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

в т. ч. о механизмах, вовлеченных в ответ на терапию различными лекарственными средствами. Например, недавно проведенный комбинированный анализ транскриптомных и генетических данных

показал, что ген *LTBP1* вовлечен в ответ на ГКС у пациентов с БА. Ген *LTBP1* кодирует один из белков, связывающих латентный трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и участвует в регуляции актив-

ности TGF- β 1, который предположительно играет ключевую роль в росте и дифференцировке клеток, иммунном ответе и ремоделировании ДП [59].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты ингибируют действие метаболитов арахидоновой кислоты и используются в качестве вспомогательных средств терапии для лечения персистирующей БА. В терапевтической практике используются ингибиторы 5-липооксигеназы (5-LO) и антагонисты цистеинилового лейкотриенового 1-рецептора. Мутации и полиморфные варианты генов *ALOX5*, *LTC4S*, *LTA4H*, *CYSLTR2* ассоциированы с частотой обострений БА в ответ на терапию монтелукастом, зафирлукастом (табл. 5).

Индивидуальная вариабельность уровня монтелукаста в плазме крови частично может зависеть от органического анионного транспортера, кодируемого геном *SLCO2B1*, опосредующего транспорт препарата в кишечнике. В некоторых этнических группах вариант р.Arg312Gln (rs12422149) гена *SLCO2B1* ассоциирован с уровнем монтелукаста в плазме крови и с контролем симптомов БА у больных, получающих вышеуказанную терапию [60]. Опубликованы результаты полногеномных анализов ассоциаций, в результате которых выявлены новые гены, ассоциированные с эффективностью использования препаратов группы антилейкотриенов. При GWAS больных БА европейского, африканского и азиатского происхождения выявлена обнаружена ассоциация аллеля rs6475448*А гена *MLLT3* (9p21.3), кодирующего одну из субъединиц белка MLLT3, с более высокими значениями Δ ОФВ₁ в ответ на терапию монтелукастом [61]. Обнаружена ассоциация генотипа rs12436663*AA гена *MRPP3* (14q13.2), кодирующего митохондриальный белок РНКазы Р, с низкими значениями прироста Δ ОФВ₁ на фоне лечения больных БА европейского происхождения [62].

Y. Zhao et al. в 2022 г. провели систематический обзор и метаанализ исследований ответа на терапию

модификаторами лейкотриенов. Систематический обзор показал, что наиболее широко изученными среди генов-кандидатов являются полиморфные варианты генов *ALOX5* (тандемные повторы Sp1-связывающего домена и rs2115819), *LTC4S* -444A/C (rs730012) и *SLCO2B1* (rs12422149). В метаанализе авторами было установлено, что полиморфный вариант гена *LTC4S* (-444A/C) может влиять на ответ на лечение пациентов с БА, принимающих неселективные антагонисты рецепторов CysLT, и пациентов, не получающих иГКС [63].

β_2 -агонисты

В настоящее время известны 3 типа β -адренорецепторов (β -АР): β_1 , β_2 - и β_3 , из которых в легочной ткани доминируют β_2 -АР. Важно подчеркнуть, что β_2 -АР гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзиторно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Ответ на терапию β_2 -агонистами, прежде всего, ассоциирован с полиморфными вариантами гена *ADRB2*. Известно > 288 однонуклеотидных замен этого гена (https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000169252?dataset=gnomad_r2_1).

Генотип 16Arg/Arg (rs1042713) гена *ADRB2* может рассматриваться в качестве маркера для выявления пациентов с риском развития побочных эффектов от регулярной терапии β_2 -агонистами [64], а сами пациенты в некоторых популяциях могут быть кандидатами для назначения альтернативной терапии, например тиотропиума бромида [65]. Кроме того, лица этой группы адекватно отвечают на терапию длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) [66]. Гомозиготы по 16Arg гена *ADRB2* демонстрируют десенситизацию β_2 -АР и в популяции около 15% пациентов могут иметь риск клинического ухудшения на фоне регулярного приема β_2 -агонистов [67].

Таблица 5. Фармакогенетические гены-кандидаты для модификаторов лейкотриеновых рецепторов при бронхиальной астме (по Miller S.M., Ortega V.E., 2013 [46])

Класс лекарства	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
Модификаторы лейкотриеновых рецепторов: ингибиторы 5-липооксигеназы (ABT-761 и zileuton)	<i>ALOX5</i>	Promoter rs892690, rs2029253, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>LTC4S</i>	rs272431	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>MRP1</i>	rs215066, 119774	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
Антагонисты цистеинил-лейкотриенов (монтелукаст)	<i>ALOX5</i>	Promoter repeat, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>LTC4S</i>	rs730012	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>LTA4H</i>	rs266845	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>MRP1</i>	rs119774	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>SLCO2B1</i>	rs12422149 (Arg312Gln)	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов и уровни препарата

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Выполнен ряд метаанализов ассоциативных исследований полиморфных локусов гена *ADRB2*, в результате которых обнаружены ассоциации rs1042713 (p.Arg16Gly) и rs1042714 (p.Gln27Glu) с тяжестью заболевания, с более высокой частотой обострений БА, с неконтролируемыми симптомами БА в ответ на терапию β_2 -агонистами [68, 69]. На веб-сайте базы данных по фармакогеномике (*PharmGB, The Pharmacogenomics Knowledge Base*) размещена клиническая аннотация для полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* уровня доказательности 2A, согласно которой больные БА, носители генотипа rs1042713*AA гена *ADRB2*, могут иметь пониженную чувствительность к использованию сальметерола по сравнению с пациентами с генотипом rs1042713*GG, при этом сообщается о наличии противоречивых результатов подобных исследований (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA39/clinicalAnnotation>).

К настоящему моменту обнаружен целый ряд других генов (кроме гена *ADRB2*), ассоциированных с эффективностью терапии β_2 -агонистами. Аллельные варианты гена аргиназы-1 (*ARG1*) и гена *GSNOR* также ассоциированы с ответом на сальбутамол. Анализ межгенных взаимодействий нескольких полиморфных вариантов генов *ADRB2*, *CPS1* и *GSNOR* позволяют с 70%-ной вероятностью прогнозировать сниженный ответ на прием бронходилататоров [70]. Полиморфные варианты генов аргиназ *ARG1* и *ARG2* ассоциированы с риском развития БА, показателями спирографии, эффективностью терапии бронходилататорами [71]. Обнаружена ассоциация ОНП гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона-2 *CRHR2* с бронходилатационным ответом у пациентов с БА [72]. Показан совместный эффект влияния ОНП генов аденилатциклазы 9 *ADCY9* и *ADRB2* на бронходилатационный ответ пациентов с БА, находящихся на комбинированной ингаляционной терапии [73]. При GWAS БА обнаружены новые гены, полиморфные варианты которых ассоциированы с ответом пациентов на β_2 -агонисты: ген белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* [74], ген рецептора тиреоидного гормона В *THRB* [75], ген *SLC22A15* из семейства переносчиков растворенных веществ [76], полиморфные локусы, расположенные вблизи гена *ASB3*, участвующего в пролиферации гладких мышц ДП [77], фактора транскрипции T-box 3 *TBX3* и рецептора эфрина *EPHA7* [78]. В 2018 г. A. Mak et al. опубликовали результаты полногеномного секвенирования 1 441 ребенка различного этнического происхождения с БА. В ходе работы авторы с высоким уровнем значимости установили ассоциацию rs17834628 (chr5:12978566) и rs35661809 (chr5:12968341), локализованных рядом с геном длинной некодирующей РНК *LINC01194* (5p15.2) и геном тяжелой цепи динеина *DNAH5* (5p15.2), с бронходилатационным ответом у больных БА [79].

В Республике Башкортостан в рамках фармакогенетического направления работ проведено ком-

плексное генетическое и эпигенетическое исследование генов, участвующих в метаболизме ГКС, β_2 -агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов у пациентов с БА и в соответствующих контрольных группах индивидов различной этнической принадлежности. Показано, что полиморфные варианты генов *FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2*, *AOC1*, *ARG1*, *THRB*, *HRH1*, *CMTR1*, *TBXT* ассоциированы с развитием БА, генов *AOC1*, *ARG2*, *GLCC11*, *CMTR1*, *HNMT*, *ADCYAP1* – с началом БА в детском возрасте, генов *ARG2*, *FBXL7*, *ARG1*, *HRH1*, *HNMT*, *ALDH7A1* – с тяжелым и среднетяжелым течением БА [80–82].

Генетика фармакокинетики лекарственных препаратов

Использование фармакокинетических исследований и регистрация наследственных вариантов метаболизма лекарств позволяют уже сегодня внедрять в медицинскую практику результаты фундаментальных исследований в области фармакогенетики и стать основой для выбора лекарственной терапии. В геноме человека обнаружено > 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Около 5–15% генома контролирует мембранный транспорт. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств.

Активно изучается ассоциация фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств с полиморфизмом генов транспортеров: переносчиков органических анионов (*OATP-C*, *OAT-1*, *OAT-3*), органических катионов (*OCT-1*) и транспортного белка Pgp-170, кодируемого геном *MDR1*. Гены *SLCO2B1*, *OATP2B1* отвечают за транспорт белков, включая органические анионы, ассоциированы с фармакокинетикой, фармакодинамикой монтелукаста и определяют терапевтический ответ на препарат [27]. Выделяют также группу генов, кодирующих ферменты биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферменты цитохрома P-450 (*CYP2E1*, *CYP1A1*, *CYP2C19*) и ферменты II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-SH-S-трансферазы и т. д.). Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу- $\pi 1$, является наиболее привлекательным геном-кандидатом для БА и атопии, так как более всего экспрессируется в легочной ткани и расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками. В работах исследователей из Санкт-Петербурга и Новосибирска была установлена ассоциация «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, приводящих к отсутствию ферментов, с БА [83, 84]. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по «нулевому» и нормальному аллелю гена *GSTT1*. Ферменты, контролируемые этими генами важны для метаболизма всех ксенобиотиков, включая различные фармпрепараты.

Метилксантины

Теofilлин в основном метаболизируется цитохромами P450 (CYP1A2) и CYP2E1. В корейском исследовании у некурящих пациентов с БА проводилась оценка взаимосвязи между различиями в клиренсе теofilлина и полиморфными вариантами генов CYP1A2 и CYP2E1. Повышенный клиренс теofilлина был ассоциирован с полиморфизмом -3860G>A гена CYP1A2 [85].

Ген множественной лекарственной устойчивости MDR1

Известно около 40 генов, которые кодируют транспортные белки из большого семейства ABC транспортеров (ATP-binding cassette transporters), они подразделены на 7 подсемейств (от ABCA до ABCG). Ген MDR1 относится к семейству ABCB1, располагается на 7-й хромосоме в области q21-q23 и кодирует белок Pgp-170. Последний представляет собой основу поры, через которую осуществляется эффлюкс, т. е. выведение, липофильных соединений (к ним относятся ГКС), функционируя как энергозависимый насос. Ген MDR1 ассоциирован не только с выведением ксенобиотиков, но и оказывает влияние на регуляцию апоптоза и иммунологических процессов. Белок Pgp-170 может играть роль защитника лимфоидных клеток от апоптоза, индуцированного ГКС [86]. Мутации этого гена ассоциированы с повышенной экспрессией P-gp. При назначении ГКС, гормон, пройдя через мембрану, не успевает связаться с ГР и, за счет повышенной экспрессии Pgp-170, быстро выводится из клетки, тем самым приводя к снижению противовоспалительного эффекта ГКС.

В аспекте терапевтически резистентной БА особый интерес представляет оценка роли генетических факторов в детерминации ответа на лекарственные средства. Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют лекарственные препараты. Аллели генов, ассоциированных с чувствительностью к лекарственным препаратам, подобны аллелям риска при мультифакторных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний.

Эпигенетические изменения

Благодаря значительному прогрессу в изучении взаимосвязей между генами, их продуктами и факторами окружающей среды стала очевидной роль эпигенетической изменчивости – изменений экспрессии генов, не связанных с нарушением структуры ДНК, однако способных устойчиво передаваться в ряду поколений. Поскольку дыхательная система часто подвергается воздействию раздражителей окружающей среды, эпигеном клеток ДП подвержен динамическим изменениям, которые в конечном итоге влияют на экспрессию генов. Эпигенетические изменения могут быть тем недостающим звеном, которое связывает воздействие окружающей среды

у генетически предрасположенных людей с транскрипционными изменениями, связанными с развитием БА [87].

Существуют 3 уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, три ее основных механизма: геномный (метилирование ДНК), протеомный (модификация гистонов) и транскриптомный (регуляция посредством РНК – малых интерферирующих РНК и микроРНК).

Метилирование ДНК

Изменение статуса метилирования ДНК является одной из причин дифференциальной экспрессии генов, участвующих в патогенезе БА, что может привести к различным фенотипическим проявлениям заболевания [88]. При БА отмечается нарушение метилирования целого ряда генов. В первую очередь это касается гена транскрипционного фактора STAT5A, участвующего в дифференцировке лимфоцитов Th2 [89].

Курение женщины во время беременности ассоциировано с развитием БА у родившегося ребенка в результате нарушения метилирования ДНК через механизм окислительного стресса [90]. Проведен ряд масштабных эпигенетических исследований полногеномного профиля метилирования ДНК при БА (*Epigenome wide association study – EWAS*). EWAS исследуют связь между эпигенетическими модификациями и признаками и в основном сосредоточены на выявлении областей дифференциального метилирования ДНК в разных выборках, что может частично объяснить предрасположенность к заболеваниям, не учитываемую GWAS. При первом EWAS детей с БА и другими атопическими заболеваниями (за исключением БА) обнаружено дифференциальное метилирование 8 CpG сайтов, в т. ч. промоторной области гена сигнального преобразователя и активатора транскрипции STAT5A и гена, кодирующего цистеин-обогащенный протеин-1 CRIP1 [91]. При исследовании полногеномного профиля метилирования ДНК у пациентов с БА из Великобритании и Канады с повышенным уровнем IgE обнаружен низкий уровень метилирования 36 регионов, в которых расположены гены, кодирующие медиаторы воспаления и фосфолипидного обмена, эозинофильные продукты, специфические транскрипционные факторы и митохондриальные белки [92]. В результате полногеномного анализа метилирования детей с БА выявлена ассоциация снижения уровня метилирования CpG сайта (cg23602092) промоторной области гена семейства метилдиоксигеназ TET1 с риском развития БА [93]. По итогам полногеномного анализа метилирования детей с БА обнаружено 589 дифференциально метилированных CpG сайтов и установлено, что высокий уровень метилирования SMAD3 ассоциирован с риском возникновения БА [94].

При полногеномном исследовании метилирования в эпителии ДП 483 детей пуэрториканского происхождения выявлено 8 664 CpG сайтов, ассо-

цированных с высоким уровнем значимости с атопией и атопической БА, в частности в области генов *CDHR3* и *CDH26*, и участвующих в функционировании эпителиального барьера, а также генов *FBXL7*, *NTRK1* и *SLC9A3*, вовлеченных в поддержание целостности эпителия ДП и иммунной регуляции [95].

Установлены различные профили метилирования CpG4 сайта промоторной области гена ванина-1 *VNN1* (6q23.2) у детей с БА, резистентных к терапии иГКС, и повышение уровня его метилирования у чувствительных к терапии пациентов с БА. Обнаружено снижение экспрессии мРНК гена *VNN1* в клетках эпителия носовой полости пациентов, резистентных к иГКС, по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию [96].

При исследовании метилирования промоторных регионов генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, *AOC1* у больных БА и в контрольной группе практически здоровых индивидов из Республики Башкортостан обнаружен более высокий уровень метилирования промоторной области генов *HRH1*, *AOC1*, *GLCC11* у больных БА [97].

На данный момент в атласе EWAS Национального центра геномных данных представлены результаты 16 опубликованных EWAS по БА (ngdc.cncb.ac.cn/ewas/browse?traitList=asthma), в которых были обнаружены тысячи дифференциально метилированных участков. Показано, что дифференциальное метилирование в генах, связанных с воспалением, коррелирует с более высокими уровнями экспрессии генов модуляторов воспаления при БА. Дифференциально метилированные гены, ассоциированные с БА, включают *SMAD3*, *SERPINC1*, *PROK1*, *IL13*, *RUNX3* и *TIGIT* [98]. Дифференциально метилированные CpG-нуклеотиды (DMCs) идентифицированы в некодирующих областях рядом с генами, ранее ассоциированные с БА по GWAS, включая *SMAD3*, *IL5* и *ORMDL3* [23].

Модификация гистонов

Второй эпигенетический механизм связан с ДНК-гистоновыми взаимодействиями. Гистоны влияют на доступность определенных участков ДНК для транскрипции посредством изменения конформации хроматина. Деацетилирование гистонов приводит к конденсации хроматина и образованию гетерохроматина, т. е. к более плотному упаковыванию ДНК в ядре. Вследствие этого присоединение к ДНК транскрипционных факторов и полимеразы нарушается, что в итоге подавляет экспрессию генов. Повышенное ацетилирование гистонов, наоборот, приводит к разрыхлению хроматина (образованию эухроматина) и гиперэкспрессии генов. При БА тяжелого течения окислительный и нитратный стресс, возникающий в результате воздействия внешних факторов, таких как курение, воздушные ирританты, приводит к снижению деацетилирования гистонов ДНК и развитию стероидорезистентности [99].

R.L. Clifford et al. обнаружили повышенный уровень ацетилирования гистона H3 по лизину 18 (H3K18) в промоторной области гена *CXCL8* (C-X-C motif chemokine ligand 8, 4q13.3) в клетках гладкой мускулатуры ДП у больных БА из Великобритании, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [100]. Выявлен более высокий уровень экспрессии гистоновых деацетилаз-1 и -9 в эпителии бронхов больных БА по сравнению со здоровыми индивидами из Польши и Германии [101].

РНК-интерференция

С открытием механизма РНК-интерференции (РНКи) перед исследователями открылись принципиально новые возможности изучения вопросов этиологии и патогенеза, а также поиска новых терапевтических подходов в отношении такого мультифакторного заболевания, как БА. РНКи представляет собой фундаментальный механизм регуляции экспрессии генов и широко используется в качестве эффективного метода подавления экспрессии генов (сайленсинг). РНКи с применением малых интерферирующих РНК (миРНК, или *small interfering RNA* – siRNA) используется в качестве скрининга для определения, подтверждения и отбора новых терапевтических мишеней, на которые лекарственные средства воздействовали бы таргетно [102]. Имеются публикации экспериментальных исследований по использованию малых интерферирующих РНК (миРНК), направленных против генов, ассоциированных с атопической БА. В качестве мишеней для действия миРНК, можно отметить *TNF α* и *GM-CSF*, *IL3*, *IL5R β* , участвующие в патогенезе БА [103].

Ключевой транскрипционный фактор NF- κ B для генов иммунного ответа заслуженно привлекает внимание исследователей в качестве мишени для действия миРНК. Ген *RELA* (11q13) кодирует транскрипционный фактор NF- κ B-p65. Так, миРНК, направленные против субъединицы p65 NF- κ B (*миРНК p65*), и трансфецированные в эпителиальные клетки респираторного тракта, в экспериментах *in vitro*, приводили к значительному снижению TNF- α -индуцированного высвобождения IL-6, IL-8 [104].

Еще одной мишенью для действия миРНК является ген *STAT6*, локализованный на хромосоме 12q13 и участвующий в Th2-ответе. Этот ген принадлежит к семейству цитокин-активируемых, тирозин-фосфорилируемых транскрипционных факторов. Специфические миРНК к *STAT6* демонстрировали блокирование высвобождения эотоксина-3 в эпителиальных клетках ДП человека, в условиях активации IL-4 и TNF- α , в то время как EGF-опосредуемое высвобождение IL-8 оставалось активным [105].

МиРНК, направленные против транскриптов *Syk* (*Spleen tyrosine kinase*), высокий уровень экспрессии которой обнаруживается в клетках респираторного эпителия, приводит к нокауту индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и снижает продукцию NO. Данный эффект опосредуется через β_1 -интегрины.

Снижение экспрессии *Syk* при помощи миРНК приводило к ингибированию TNF-индуцируемого p38 и p44/42 MAPK фосфорилирования и ядерной транслокации p65-NF- κ B. Дальнейшее исследование роли *Syk* с использованием технологии иРНК в эпителиальных клетках легких может предоставить новые возможности в отношении поиска мишеней для терапевтического воздействия при помощи технологии иРНК [106].

МикроРНК

МикроРНК – это семейство эндогенных некодирующих РНК-молекул, которые модулируют физиологические и патологические процессы путем посттранскрипционного изменения экспрессии генов. МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов путем комплементарного связывания с 3'-нетранслируемыми областями мРНК, в результате чего происходит разрушение молекулы мРНК или угнетение процесса трансляции [107]. Сведения о микроРНК аккумулируются в международной электронной базе данных *miRBase* (www.mirbase.org). Известно о 2 654 зрелых микроРНК человека [108].

Если рассматривать микроРНК и дыхательную систему в целом, то эти молекулы необходимы для развития легких в эмбриогенезе и детском возрасте, а также для поддержания легочного гомеостаза на протяжении всей жизни организма. Активность микроРНК, влияющих на состояние бронхов и легких, может изменяться под действием факторов внешней среды: сигаретного дыма, поллютантов, продуктов питания. Группа исследователей во главе с *F. Schembri* показала, что курение влияет на экспрессию микроРНК в эпителии бронхов, причем 28 микроРНК имели более низкие уровни экспрессии у курильщиков по сравнению с лицами, никогда не курившими [109]. Кроме того, сигаретный дым снижает экспрессию нескольких микроРНК, влияющих на транскрипционный фактор NF- κ B, что приводит к активации NF- κ B и усилению воспаления [110].

В последние годы была открыта важная роль некоторых микроРНК в патогенезе различных заболеваний, включая БА. Профиль экспрессии микроРНК у пациентов с БА отличается от такового у лиц без БА [111]. Данные последних лет дают основания полагать, что в патогенезе хронических бронхолегочных заболеваний задействованы микроРНК miR-21 и miR-146a. У детей, страдающих БА была выявлена значительная гиперэкспрессия miR-21 и miR-146a по сравнению с группой контроля. Уровень miR-21 положительно коррелировал с уровнем IL13 и количеством эозинофилов в крови, в то время как экспрессия miR-146a коррелировала только с количеством эозинофилов. Также была выявлена линейная связь между экспрессией miR-21 и miR-146a с ОФВ1. По мнению авторов, miR-21

и miR-146a играют роль в формировании эндотипа эозинофильной БА [112].

В другом исследовании было показано, что увеличение активности *miR-146* снижало продукцию IL6 и IL8 гладкомышечными клетками ДП и альвеооцитами у больных БА [113]. Коллективом китайских ученых под руководством *Z.W. Yu* выдвинута гипотеза, что взаимное регулирование miR-21 и сигнального пути TGF β / Smad способствует ремоделированию ДП [114].

У пациентов с БА наблюдается *down*-регуляция *miR-133a*. Считается, что IL13 может модулировать активность гладкомышечных клеток бронхов с помощью *down*-регуляции *miR-133a* и, как следствие, повышать экспрессию белка RhoA. Это ключевой белок, участвующий в сокращении гладкомышечных клеток, и его *up*-регуляция ассоциирована с усиленным сокращением гладкомышечных клеток бронхов. Гипоэкспрессия *miR-1* также может вносить вклад в ремоделирование бронхов за счет гипертрофии гладкомышечных клеток при БА. На модели БА у мышей при сенсibilизации клещами домашней пыли была отмечена гиперэкспрессия *miR-16*, *miR-21* и *miR-126*, а назначение ингибиторов *mir-145* снижало выработку IL-13 и IL-5 и уменьшало симптомы БА, причем противовоспалительный эффект был сопоставим с ГКС. Исследования в корейской популяции показали, что экспрессия miR-146a снижалась на фоне лечения дексаметазоном, и авторы работы сделали вывод, что miR-146a может быть ассоциирована с гиперчувствительностью бронхов при аллергической БА и ответом на ГКС [115].

Одна из главных причин возросшего в настоящее время интереса к эпигенетике хронических болезней органов дыхания заключается в том, что однонуклеотидный полиморфизм генов, изучаемый в ходе анализа полногеномных ассоциаций, не смог до конца объяснить фенотипическую вариабельность, наблюдаемую при БА и ХОБЛ, несмотря на существенную генетическую детерминированность этих заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ (ПБАХ) до сих пор остается малоизученной нозологией.

На кафедре госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика *М.В. Чернуцкого* совместно с отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ имени академика *И.П. Павлова* было выполнено исследование по изучению экспрессии miR-21, miR-146a в периферической крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Обследованы 65 мужчин: 48 пациентов (19 – ПБАХ, 14 – БА, 15 – ХОБЛ) и 17 контрольных лиц. При ПБАХ уровни miR-21 и miR-146a были ниже, чем в группах БА, ХОБЛ и контроля. Впервые была показана ассоциация экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами, а также с особенностями терапии у пациентов с ПБАХ. МикроРНК miR-146a и miR-21 являются

перспективными молекулярными мишенями для фенотип-специфической терапии у пациентов с ПБАХ. В формирование фенотипа ПБАХ вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому miR-21 и miR-146a могут рассматриваться в перспективе как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также как мишени для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии ПБАХ [116].

Изучение роли микроРНК в патофизиологии БА, а также использование антагомиров — искусственно синтезированных олигонуклеотидов, блокирующих действие микроРНК, открывает новые перспективы не только в понимании фундаментальных процессов формирования БА, но и в разработке новых терапевтических подходов. В основе последних может лежать подавление чрезмерной экспрессии микроРНК при помощи антагомиров, либо введение искусственно синтезированных микроРНК, экспрессия которых снижена [117].

В настоящее время разрабатываются две ключевые терапевтические стратегии для регулирования содержания конкретных микроРНК в организме: антагомиры (*antagomiRs*) и микроРНК-имитаторы (*miR-mimics*). Данные методы уже применяются в онкологии, однако в области респираторных заболеваний до сих пор не опубликованы результаты клинических исследований по оценке стратегий таргетирования микроРНК [118]. Были исследованы эффекты антагомира miR-21 и его механизм действия на мышинной модели БА. Анти-miR-21 вводили интраназально со дня сенсibilизации. Анализировались изменения в количестве клеток, уровень Th2-цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и гиперчувствительность ДП, а также гистопатологические изменения и уровни экспрессии miR-21 в тканях легких. Механизм действия антагомира был исследован путем подсчета CD4+/CD8 T-клеток в селезенке и измерения экспрессии транскрипционных факторов, связанных с поляризацией Th-ответа. Было обнаружено, что экспрессия miR-21 селективно подавлялась в легочной ткани мышей, получавших анти-miR-21. Антагомир снижал гиперчувствительность бронхов, общее количество эозинофилов в БАЛ и уровни Th2-цитокинов, включая IL4, IL5 и IL13. Прямое воздействие на мишень miR-21, IL12p35, путем введения антагомира, привело к уменьшению соотношения CD4+/CD8 T-клеток в спленоцитах. При лечении антагомиром уровни транскрипционных факторов, участвующих в Th2-сигнальном пути, в тканях легких были снижены. Таким образом, по результатам исследования был сделан вывод о том, что антагомир miR-21 подавляет развитие аллергического воспаления ДП на мышинной модели острой БА, ингибируя активацию Th2, и может быть эффективен при лечении БА [119].

С развитием геномики и протеомики в качестве мишени для терапевтической интервенции на уровне мРНК могут выступать различные мембранные и внутриклеточные рецепторы, межклеточные каналы, белковые транспортеры, ферменты, структурные белки, нуклеиновые кислоты, различные молекулы—регуляторы, такие как цитокины, хемокины, факторы роста, транскрипционные факторы и другие. Теоретически любой белок, представляющий определенный интерес в патофизиологии БА, может выступать в качестве мишени для терапевтического применения геномных технологий. Например, С. DeBoever *et al.* недавно обнаружили ассоциацию с БА генетических вариантов, укорачивающих белки (*protein-truncating variants*), которые расположены в широко известных локусах предрасположенности к БА, таких как *IL33* или *GSDMB* [120]. Это подтвердило данные, свидетельствующие о возможностях генетических исследований находить потенциальные мишени для терапии БА. Несколько препаратов, нацеленных на IL6R, IL-33 и TSLP, находятся в настоящее время в разработке или проходят текущие клинические испытания их эффективности для лечения БА и аллергических заболеваний [121].

Современные молекулярно-генетические технологии позволят в скором будущем произвести достаточно полное выявление маркеров риска многих мультифакторных заболеваний, в т. ч. БА, которые наряду с экзогенными факторами риска дадут возможность усовершенствовать молекулярную диагностику, оптимизировать подходы для прогнозирования и разработать рациональную терапию, что является перспективным направлением персонализированной медицины. Это позволит прогнозировать ответ на действие лекарственных препаратов и назначать персонализированную терапию больным БА с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

Литература

1. Anderson G. Endotyping asthma: new insight into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107–1119.
2. Mersha T.B., Martin L.J., Biagini Myers J.M. *et al.* Genomic architecture of asthma differs by sex. *Genomics* 2015; 106(1): 15–22. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.03.003.
3. Gershoni M., Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol.* 2017; 15(1): 7. doi: 10.1186/s12915-017-0352-z.
4. Gautam Y., Afanador Y., Abebe T. *et al.* Genome-wide analysis revealed sex-specific gene expression in asthmatics. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28(15): 2600–2614. doi: 10.1093/hmg/ddz074.
5. Myers R.A., Scott N.M., Gauderman W.J. *et al.* Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23(19): 5251–5259. doi: 10.1093/hmg/ddu222.

6. Han Y., Jia Q., Jahan P.S. et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* 2020; 11: 1776.
7. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 10–30.
8. Bosse Y., Hudson T.J. Toward a comprehensive set of asthma susceptibility genes. *Ann. Rev. Med.* 2007; 58: 171–184.
9. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 169–182.
10. Daniels S.E., Bhattacharrya S., James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383(6597): 247–250.
11. Willis-Owen S.A.G., Cookson W.O.C., Moffatt M.F. The genetics and genomics of asthma. *Ann. Rev. Genomics Hum Genet.* 2018; 19: 223–246.
12. Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J. et al. Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426–430.
13. Holgate S.T. *ADAM* metalloproteinase domain 33 (*ADAM33*): identification and role in airways disease. *Drug News Perspect.* 2010; 23: 381–387.
14. Holt R.J., Vandiedonck C., Willis-Owen S.A.G. et al. A functional AT/G polymorphism in the 5'-untranslated region of *SETDB2* in the IgE locus on human chromosome 13q14. *Genes. Immun.* 2015; 16: 488–494.
15. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L. et al. Genetic variants regulating *ORMDL3* expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–473.
16. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(13): 1211–1221.
17. Halapi E., Gudbjartsson D.F., Jonsdottir G.M. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18: 902–908.
18. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N. A decade of research on the 17q12–21 asthma locus: piecing together the puzzle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142(3): 749–764.e3.
19. Demenais F., Patricia M.J., Kathleen C.B. et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50: 42–53.
20. Karunas A.S., Fedorova Y.Y., Gimalova G.F. et al. Association of gasdermin B gene *GSDMB* polymorphisms with risk of allergic diseases. *Biochemical Genetics* 2021; 59(6): 1527–1543.
21. Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю. и др. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России. *Молекулярная биология* 2011; 45(6): 992–1003.
22. Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю. и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена муцина 19 с развитием бронхиальной астмы у русских по результатам полногеномного исследования. *Генетика* 2015; 51(11): 1315.
23. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4): 940–956.
24. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat. Genet.* 2011; 43(9): 887–892.
25. Demenais F., Patricia M.J., Kathleen C.B. et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50: 42–53.
26. Han Y., Jia Q., Jahan P.S. et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* 2020; 11: 1776.
27. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. А.Г. Чучалина. М: Атмосфера, 2010.
28. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. et al. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104(4): 665–684.
29. Binia A., Kabesch M. Respiratory medicine – genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13612. doi: 10.4414/smw.2012.13612.
30. Огородова Л.М., Пузырев В.П., Кобякова О.С. и др. Полиморфизм С-703Т-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников. *Пульмонология* 2003; 5: 31–34.
31. Rosenwasser L., Klemm J.D., Klemm J.M. et al. Association of asthmatic steroid intensity with an IL-4 gene promoter polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 235.
32. Wills-Karp M., Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr. Opin. Pulm.* 2003; *Med.* 9(1): 21–27.
33. Boniface S., Koscher V., Mamessier E. et al. Assessment of T lymphocyte cytokine production in induced sputum from asthmatics, a flow cytometry study. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1238–1243.
34. Li X., Howard T.D., Zheng S.L. et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2): 328–335.
35. Slager R.E., Hawkins G.A., Li X. et al. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin. Chest Med.* 2012; 33(3): 431–443. doi: 10.1016/j.ccm.2012.05.005.
36. 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.
37. Morrow T.J. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13(6): 497–505.
38. Hawkins G.A., Amelung P.J., Smith R.S. et al. Identification of polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene [NR3C1] in a multi-racial asthma case and control screening panel. *J. DNA Seq.* 2004; 15(3): 167–173.

39. Bray P., Cotton R. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathologic and in vitro mutation and polymorphisms. *Hum. Mutat.* 2003; 21: 557–568. doi: 10.1002/humu.10213.8.
40. Kmyta V., Prystupa L. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin. Transl. Allergy* 2015; 5(2): 10. doi: 10.1186/2045-7022-5-S2-P10.
41. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. The *Bcl 1* 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: 3953–3958. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5.
42. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами *BCLI*-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора. *Педиатрия* 2007; 86(4): 19–24.
43. Hawkins G.A., Lazarus R., Smith R.S. et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene *STIP1* is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(6): 1376–1383. e1377.
44. Tantisira K.G., Lasky-Su J., Harada M. et al. Genome wide association between *GLCC11* and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(13): 1173–1183.
45. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J. et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 747–754.
46. 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.
47. Ye Y.M., Lee H.Y., Kim S.H. et al. Pharmacogenetic study of the effects of *NK2R G231E G>A* and *TBX21 H33Q C>G* polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(6): 693–701.
48. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102(41): 14789–94.
49. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Фармакогенетика неконтролируемой бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал* 2012, 6: 6–14.
50. Stockmann C., Fassel B., Gaedigk R. et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: *CYP3A4*22* polymorphism and pediatric asthma control. *J. Pediatr.* 2013; 162(6): 1222–1227.
51. Vijverberg S.J.H., Farzan N., Slob E.M.A. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12(1): 55–65.
52. Ferrante G., Fasola S., Malizia V. et al. A step forward precision medicine in childhood asthma. *Genes.* (Basel) 2022; 13(4): 599.
53. Park H.W., Dahlin A., Tse S. et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 664–669.
54. Farzan N., Vijverberg S.J., Hernandez-Pacheco N. et al. 17q21 variant increases the risk of exacerbations in asthmatic children despite inhaled corticosteroids use. *Allergy* 2018, Jun 9. <https://doi.org/10.1111/all.13499>.
55. Dahlin A., Sordillo J.E., McGeachie M. et al. Genome-wide interaction study reveals age-dependent determinants of responsiveness to inhaled corticosteroids in individuals with asthma. *PLoS One* 2020; 15(3): e0229241.
56. Hernandez-Pacheco N., Farzan N., Francis B. et al. Genome-wide association study of inhaled corticosteroid response in admixed children with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2019; 49(6): 789–798.
57. Hernandez-Pacheco N., Gorenjak M., Li J. et al. Identification of *ROBO2* as a potential locus associated with inhaled corticosteroid response in childhood asthma. *J. Pers. Med.* 2021; 11(8): 733.
58. Wang A.L., Lahousse L., Dahlin A. et al. Novel genetic variants associated with inhaled corticosteroid treatment response in older adults with asthma. *Thorax* 2023; 78(5): 432–441.
59. Hernandez-Pacheco N., Gorenjak M., Jurgec S. Combined analysis of transcriptomic and genetic data for the identification of loci involved in glucocorticosteroid response in asthma. *Allergy* 2021; 76(4): 1238–1243.
60. Mougey E.B., Feng H., Castro M. et al. Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of *OATP2B1* is associated with reduced plasma concentrations and poor response. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19(2): 129–138.
61. Dahlin A., Lima J.J. et al. Genome-wide association study identifies novel pharmacogenomic loci for therapeutic response to Montelukast in asthma. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129385.
62. Dahlin A., Litonjua A., Irvin C.G. et al. Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16(2): 151–157.
63. Zhao Y., Zhang X., Han C. et al. Pharmacogenomics of leukotriene modifiers: a systematic review and meta-analysis. *J. Pers. Med.* 2022; 12(7): 1068.
64. Israel E., Drazen J.M., Liggett S. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute’s Asthma Clinical Research Network. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 75–80.
65. Metzger N.L., Kockler D.R., Gravatt L.A. Confirmed 16ArgArg polymorphism in patients with uncontrolled asthma. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42(6): 874–881.
66. Hall I.P., Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1239–1245.
67. Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.I., Thomson N.C. Asthma and COPD. Basic mechanism and clinical management. 2nd edition. Elsevier, 2009.

68. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 963–972.
69. Turner S., Francis B., Vijverberg S. et al. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β_2 -receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1): 107–113.e5.
70. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert. Rev. Respir Med.* 2012; 6(2): 223–236.
71. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H. et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2-agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(3): 179–186.
72. Poon A.H., Tantisira K.G., Litonjua A.A. et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(5): 373–382.
73. Kim S.H., Ye Y.M., Lee H.Y. et al. Combined pharmacogenetic effect of *ADCY9* and *ADRB2* gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2011; 36(3): 399–405.
74. Himes B.E., Jiang X., Hu R. et al. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies *SPATS2L* as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): 1–10.
75. Duan Q.L., Du R., Lasky-Su J. et al. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. *Pharmacogenomics J.* 2013; 13(2): 130–136.
76. Drake K.A., Torgerson D.G., Christopher R.G. et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 370–378.
77. Israel E., Lasky-Su J., Markezich A. et al. Genome-wide association study of short-acting β_2 -agonists. A novel genome-wide significant locus on chromosome 2 near *ASB3*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 530–537.
78. Slob E.M.A., Richards L.B., Vijverberg S.J.H. Genome-wide association studies of exacerbations in children using long-acting beta2-agonists. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(6): 1197–1207.
79. Mak A.C.Y., White M.J., Eckalbar W.L. et al. Whole-genome sequencing of pharmacogenetic drug response in racially diverse children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1552–1564.
80. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (HRH1, HRH2, HRH3, HRH4) с развитием бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология* 2021; 31(6): 729–738.
81. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р. и др. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы. *Генетика* 2019; 12: 1424–1432.
82. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме β_2 -агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2020; 217(8): 92–94.
83. Ивашенко Т.Э., Желенина Л.А. Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансферазы (GST) при бронхиальной астме у детей. *Аллергология* 2003; 2: 13–16.
84. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Гришанова А.Ю. Экогенетический аспект полифакторных заболеваний. *Вестник ВОГиС* 2006; 10(3): 514–519.
85. Yim E.Y., Kang H.R., Jung J.W. et al. *CYP1A2* polymorphism and theophylline clearance in Korean non-smoking asthmatics. *Asia Pac Allergy* 2013; 3(4): 231–40. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.4.231.
86. Fung K., Gottesman M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys acta* 2009; 1794(5): 860–871.
87. Davidson E.J., Yang I.V. Role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(2): 132–138.
88. Gomez J.L. Epigenetics in Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2019; 19(12): 56.
89. Tsicopoulos A., de Nadai P., Glineur C. Environmental and genetic contribution in airway epithelial barrier in asthma pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 495.
90. Durham A.L., Adcock I.M. Basic science: Epigenetic programming and the respiratory system. *Breathe* 2013; 9: 278–288.
91. Stefanowicz D., Hackett T.L., Garmaroudi F.S. DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children. *PLoS One* 2012; 7(9): e44213.
92. Liang L., S. Willis-Owen A-G., Laprise C. et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549): 670–674.
93. Somnineni H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M. et al. TET1 methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 797–805.
94. De Vries A., Wlasiuk G., Miller S.J. et al. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 534–542.
95. Forno E., Wang T., Qi C. et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir Med.* 2019; 7: 336–346.
96. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H. et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4): 923–931.
97. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ метилирования генов гиста-

миновых рецепторов HRH1 и HRH2 у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов. *Биомика* 2022; 14(3): 258–263.

98. Edris A., den Dekker H.T., Melén E. et al. Epigenome-wide association studies in asthma: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2019; 49(7): 953–968.

99. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636.

100. Clifford R.L., Patel J.K., John A.E. et al. CXCL8 histone H3 acetylation is dysfunctional in airway smooth muscle in asthma: regulation by BET. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308(9): L962–L972.

101. Wawrzyniak P., Wawrzyniak M., Wanke K. et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(1): 93–103.

102. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Высочинская В.В. и др. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК. *Пульмонология* 2012; 4: 100–105.

103. Popescu F.D. Antisense- and RNA interference-based therapeutic strategies in allergy. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 840–853.

104. Guo J., Fu Y.C., Becerra C.R. Dissecting role of regulatory factors in NF-kappaB pathway with siRNA. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 780–788.

105. Rippmann J.F., Schnapp A., Weith A. et al. Gene silencing with STAT6 specific siRNAs blocks eotaxin release in IL-4/TNFalpha stimulated human epithelial cells. *FEBS Lett.* 2005; 579: 173–178.

106. Ulanova M., Marcet-Palacios M., Munoz S. et al. Involvement of Sykkinase in TNF-induced nitric oxide production by airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 431–437.

107. Vishnoi A., Rani S. MiRNA Biogenesis and regulation of diseases: an overview. *Methods Mol Biol* 2017; 1509: 1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-6524-3.

108. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 155–162.

109. Schembri F., Sridhar S., Perdomo C. et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(7): 2319–2324. doi: 10.1073/pnas.0806383106.

110. Rupani H., Sanchez-Elsner T. Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2013; 41(3): 695–705. doi: 10.1183/09031936.00212011.

111. Dissanayake E., Inoue Y. MicroRNAs in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 67.

112. Hammad M.H.R., Hamed D.H.E.D., Eldosoky M.A.E.R. et al. Plasma microRNA-21, microRNA-146a and IL-13 expression in asthmatic children. *Innate Immunity* 2018; 24: 171–179.

113. Hitasha R. MicroRNAs and respiratory diseases. *European Respiratory Journal* 2013; 41(3): 695–705.

114. Yu Z.W., Xu Y.Q., Zhang X.J. et al. Mutual regulation between miR-21 and the TGFβ/Smad signaling

pathway in human bronchial fibroblasts promotes airway remodeling. *J Asthma* 2019; 56(4): 341–349. doi: 10.1080/02770903.2018.1455859.

115. Trinh H.K.T., Pham D.L., Kim S.C. et al. Association of the miR-196a2, miR-146a, and miR-499 polymorphisms with asthma phenotypes in a Korean population. *Mol Diagn Ther* 2017; 21(5): 547–554. doi: 10.1007/s40291-017-0280-1.

116. Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В. и др. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2020; 30(3): 263–269.

117. Mattes J., Yang M., Foster P.S. Regulation of microRNA by antagomirs: a new class of pharmacological antagonists for the specific regulation of gene function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 8–12.

118. Stolzenburg L.R., Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem* 2018; 399: 219–234.

119. Lee H.Y., Choi J.Y., Hur J. et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Exp Lung Res* 2017; 43: 109–119.

120. DeBoever C., Tanigawa Y., Lindholm M.E. et al. Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study. *Nat Commun* 2018; 9: 1612.

121. Hernandez-Pacheco N., Pino-Yanes M., Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front Pediatr* 2019; 7: 1–19.

Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Карунас Александра Станиславовна – к. м. н., д. б. н., профессор Российской академии образования, зам. директора по научной работе Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Бабаджанова Гульнара Юсуповна – д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 411-45-00; e-mail: babadjanova@rambler.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д. б. н., член-корр. Российской академии образования; заслуженный деятель науки РФ; директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; зав. кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (347) 235-61-00; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)

2.2. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы

Н.М. Ненашева, Н.Г. Астафьева

2.2. Asthma: pathogenesis and phenotypes

Natal'ya M. Nenasheva, Natalia G. Astafieva

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием нижних дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Исследования последних лет, касающиеся эпидемиологии, естественной истории развития заболевания, патогенеза, наглядно продемонстрировали гетерогенность БА, которая проявляется разными клиническими и патобиологическими фенотипами заболевания. Умение распознать эти фенотипы БА, а также понимание молекулярно-биологических различий между ними имеет решающее значение для существующих методов лечения и разработки новых терапевтических стратегий, которые будут эффективны для пациентов с различными фенотипами заболевания.

Эпидемиология

БА — одно из наиболее распространенных заболеваний человека, известное уже более 3 000 лет. По имеющимся оценкам, в 2019 г. число пациентов с БА составило 262 млн человек, а смертность от этой патологии достигла 461 тыс. случаев [1]. Особенно резкий рост заболеваемости БА произошел во 2-й пол. прошлого века, с начала 1960-х гг. Крупные международные эпидемиологические исследования БА на основе стандартизованных методик-вопросников ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood* — Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии у детей) и ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey* — Европейское общество охраны респираторного здоровья), выполненные в период 1996—1997 гг., позволили обобщить данные о распространенности БА среди детей в 56 и взрослых — в 22 странах [2, 3]. В возрастной группе 13—14 летних распространенность симптомов БА варьировалась от 2,1—4,4% в Албании, Китае, Греции, Грузии, Индонезии, Румынии и России до 29,1—32,2% (более чем в 15 раз выше) в Австралии, Новой Зеландии, Республике Ирландия и Великобритании. Другие страны с низкой распространенностью симптомов БА были отмечены в основном в Азии, Северной Африке, Восточной Европе и Восточном Средиземноморье. В государствах Юго-Восточной Азии, Северной и Латинской Америки распространенность БА была высокой. Тенденции распространенности

симптомов БА у детей в возрасте 6—7 лет были такими же, как и у более старших, с преобладанием свистящего дыхания и колебаниями в разных странах от 4,1 до 32,1% [2]. Спустя 5—10 лет было проведено аналогичное исследование, получившее название ISAAC III и охватившее детей 13—14 лет из 56 стран и 6—7 лет — из 37. Ключевой целью этой работы стала оценка изменений в распространенности заболевания на протяжении времени [4]. В целом отмечался лишь небольшой рост распространенности БА с 13,2 до 13,7% у 13—14-летних и с 11,1 до 11,6% — у 6—7-летних детей [4].

Различия в распространенности симптомов, выявленные в исследовании ISAAC I, несколько сгладились. Возможно, это следствие урбанизации и внедрения «западного» образа жизни в развивающихся странах, что подтверждает «гигиеническую» гипотезу, объясняющую рост БА и других аллергических заболеваний за последние 50 лет. В настоящее время завершена фаза I исследования GAN (*Global Asthma Network*), в котором приняли участие более 450 тыс. детей (в возрасте 6—7 лет) или подростков (13—14 лет), а также их родителей или опекунов в 63 центрах из 25 стран, включая Россию (1 центр в Тюмени), за период 2015—2020 г. [5]. Сравнение с предыдущими исследованиями ISAAC с использованием тех же методов в тех же центрах из 14 стран показывает, что распространенность и тяжесть симптомов БА среди детей и подростков в среднем мало изменились с начала 2000-х гг. Текущая распространенность симптомов у подростков (13—14 лет) и детей (6—7 лет) составила 11,0 и 9,1% для БА, 13,3 и 7,7% для риноконъюнктивита и 6,4 и 5,9% для экземы/атопического дерматита соответственно. Распространенность БА, диагностированной когда-либо, оценивалась в 10,5 и 7,6%, поллиноза — в 15,2 и 11,1%, атопического дерматита — в 10,6 и 13,4% соответственно в указанных возрастных группах [5].

Исследование ECRHS проводилось в период 1991—1994 гг., его целью являлась международная оценка распространенности БА среди взрослых. Данные по распространенности симптомов заболевания были получены у 138 565 субъектов 20—44 лет из 22 стран, в основном европейских, но также включавших Океанию и Северную Америку [3]. Как

и в ISAAC, в ходе ECRHS была выявлена высокая распространенность зарегистрированных симптомов БА в англоязычных странах, а также в Западной Европе и низкая – в Восточной и Южной Европе [3, 6]. В целом свистящее дыхание отмечалось у 4,1–32% взрослых [3]. Результаты исследования GAN, выполненного во взрослой популяции, были опубликованы в 2022 г. [7]. В проекте участвовали 193 912 взрослых (из них 104 061 женщина; средний возраст – $38,0 \pm 7,5$ года) из 43 центрах в 17 странах, включая РФ (один центр в Тюмени). Общая распространенность текущего свистящего дыхания составила 6,6% (в диапазоне от 0,9 до 32,7%), когда-либо зарегистрированной БА – 4,4% (0,9–29,0%), когда-либо возникавшей сенной лихорадки – 14,4% (2,8–45,7%), экземы / атопического дерматита – 9,9% (1,6–29,5%). Показатели значительно различались как между странами, так и между центрами на территории одной страны.

Результаты эпидемиологических исследований, выполненных в РФ с использованием стандартизованных вопросников ISAAC и единой методологии, убедительно показали высокую распространенность БА в России среди детей как младшего возраста, так и подростков, сопоставимую с общемировыми показателями – в частности, на территории Северо-Восточной Европы. Так, частота текущих признаков БА (свистящее затрудненное дыхание за последние 12 мес.) в популяции школьников 13–14 лет составила в среднем 9,7%, варьируясь в разных регионах более чем в 2 раза [9].

Распространенность БА среди взрослого населения в России позволяют оценить эпидемиологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и Иркутске с использованием вопросников ECRHS и по унифицированной методологии [8, 10–12]. Результаты анкетного скрининга показали, что астмоподобные симптомы, в частности свистящее дыхание, отмечают 15–16% российских респондентов. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований по программе ECRHS, согласно которым симптомы БА среди взрослого населения большинства европейских стран выявляются в 12–17%, а их частота ниже в России только по сравнению с такими странами, как Англия, Австралия и Новая Зеландия [13].

В 2010–2011 гг. среди пациентов в возрасте ≥ 18 лет из 12 регионов России (таких городов, как Казань, Красноярск, Кемерово, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов и др.) было проведено эпидемиологическое исследование по международному протоколу GARD (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) [14]. В нем использовался специализированный опросник, который включал пункты, касающиеся симптомов БА, аллергического ринита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Цель заключалась в оценке распространенности симптомов хронических респираторных

заболеваний у респондентов и частоты основных факторов риска для хронических респираторных заболеваний в России. Спирометрическое исследование выполнялось у респондентов с подозрением на наличие хронического респираторного заболевания. В ходе работы было получено 7 164 заполненных анкеты (средний возраст респондентов – 43,4 года; 57,2% женщин). Распространенность симптомов БА составила 25,7%, аллергического ринита – 18,2%, хронического бронхита – 8,6%. На основании самооценки респондентов у 6,9% регистрировалась БА, у 6,5% отмечался аллергический ринит, у 22,2% – хронический бронхит. По результатам спирометрии распространенность ХОБЛ у пациентов с респираторными симптомами была оценена в 21,8% [14]. Итоги исследования показали: по сравнению с более ранними данными, распространенность хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска в РФ оказалась высокой. Для БА и аллергического ринита распространенность текущих симптомов оказалась выше, чем оцененная по самоощущениям на основании предыдущего диагноза.

Несмотря на то, что показатель распространенности симптомов БА является важным популяционным параметром заболевания, позволяющим проводить сравнительную оценку между отдельными странами и регионами, его недостаточно для полной эпидемиологической характеристики. Дело в том, что астмоподобные симптомы могут быть обусловлены и другими бронхообструктивными заболеваниями, в частности ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией. Такому подходу наиболее полно соответствует известный клинический постулат о том, что «все, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать БА до тех пор, пока не будет доказано обратное» [15]. Поэтому наиболее точно о распространенности БА в изучаемой популяции можно судить по таким показателям, как «текущая» и/или «диагностированная» БА [16]. Собственно, это подтвердило российское исследование GARD, где доля пациентов с диагностированной БА составила 6,9%. Критериями текущей БА в эпидемиологических исследованиях являются: 1) сочетание одного из симптомов БА с бронхиальной гиперреактивностью, подтвержденной в гистаминовом или метахолиновом тесте; 2) сочетание свистящего дыхания с ночными эпизодами БА, или приступами удушья, или приемом противоастматических препаратов.

Во многих странах, включая Россию, частота симптомов персистирующей БА, зафиксированных с помощью вопросников, в 1,5–6,0 раз превышает число диагностированных случаев БА. По данным Российского респираторного общества, эпидемиологические исследования позволяют судить о следующих показателях распространенности заболевания в РФ: 5,6–12,1% среди детей и 5,6–7,3% – среди взрослых. По оценкам экспертов, в России страдают БА ~ 10 млн человек. Однако цифры официальной статистики значительно ниже: по данным

Минздрава, приведенным в статье *Е.В. Быстрицкой* и *Т.Н. Биличенко* [17], в 2019 г. на территории РФ были официально зарегистрированы 1 592 596 больных БА, или 1%. Однако, даже по данным официальной статистики, за период с 2014 по 2019 г. в России отмечалось увеличение первичной заболеваемости всего населения БА на 12,2 % и общей заболеваемости БА – на 11,4% [17]. Наиболее высокие показатели общей заболеваемости БА всего населения России в период 2014–2019 гг. были зарегистрированы в Приволжском, Северо-Западном, Уральском и Сибирском федеральных округах. Среди детей в возрасте 15–17 лет общая заболеваемость БА была выше, чем среди детей в возрасте 0–14 лет и взрослых, но сохранялась на одном уровне в 2014 и 2019 г., а среди детского населения 0–14 лет отмечено снижение общей заболеваемости [17]. Безусловно, эти показатели не отражают истинного уровня распространенности БА в России, так как статистическая оценка заболеваемости базируется на показателях, определенных на основе обращаемости населения за медицинской помощью. По-прежнему существует проблема плохой осведомленности населения о симптомах БА и низкого уровня выявляемости заболевания врачами общей практики в учреждениях первичной медицинской помощи. Одной из причин гиподиагностики данного заболевания является недооценка легких и редких эпизодов, что приводит к поздней постановке диагноза, когда имеет место уже среднетяжелое или тяжелое течение. Как показывает практика, среди пациентов поликлиник преобладает среднетяжелая и тяжелая БА (до 90%). Однако в структуре заболевания легкая форма занимает ведущее место, на нее приходится от 50 до 75% случаев [18, 19]. У таких пациентов своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование БА, а знание распространенности заболевания в популяции позволяет определить потребность в медицинских ресурсах, рационально спланировать использование лекарственных средств и провести экономическое обоснование затрат.

Причины роста распространенности и факторы риска бронхиальной астмы

Существует несколько причин, объясняющих рост заболеваемости БА в последние 50 лет (табл. 1). Высокая распространенность БА в экономически развитых западных странах, по сравнению с разви-

вающимися, чаще всего объясняется т. н. *гигиенической гипотезой*, предложенной *D.P. Strachan* в 1989 г. [20]. Ее суть в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют иммунный ответ Th1-типа. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (т. н. западный образ жизни) привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону иммунного ответа Th2-типа, который определяет развитие аллергических реакций [21–23]. В поддержку данной концепции свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные защитному эффекту в отношении развития респираторных проявлений аллергии раннего контакта (внутриутробно и/или в раннем детстве) с сельскохозяйственными животными, а также употребление в пищу необработанного молока. Протективный эффект «фермерского образа жизни» связывают с высокой концентрацией эндотоксина из грамотрицательных бактерий и мурамовой кислоты – компонентами протеогликана клеточной стенки бактерий, найденных в жилых помещениях и постельных принадлежностях жителей ферм [24–26]. Маленькие дети, посещающие дошкольные учреждения или имеющие братьев и сестер, чаще контактируют с бактериальными и вирусными агентами, по сравнению со сверстниками, а риск аллергических респираторных заболеваний у них снижен. Подтверждение данной гипотезы было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Германии: среди детей, выросших в Западной Германии, уровень заболеваемости БА и поллинозом был заметно выше, по сравнению с детьми, выросшими в Восточной Германии, хотя последние жили в существенно худших условиях, включающих повышенный уровень поллютантов [27, 28]. Аналогичные различия в распространенности атопии и атопических заболеваний, в т. ч. БА, были получены для населения финской и российской территорий Карелии. Несмотря на одинаковые климатогеографические условия, распространенность атопии, атопических заболеваний и БА была в несколько раз выше среди популяции финской Карелии, по сравнению с российской ее частью [29]. Примечательно, что в исследовании, проведенном в 2007 г. – спустя 10 лет, эти различия сохранились [30].

Таблица 1. Причины роста распространенности бронхиальной астмы

Прямые	Косвенные
<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение контактов с бактериальными агентами в раннем детстве. • Изменение диеты и ожирение. • Уменьшение физической активности. • Сокращение времени пребывания на свежем воздухе. • Стресс. • Аэрополлютанты 	<ul style="list-style-type: none"> • Совершенствование знаний медицинских работников о бронхиальной астме. • Совершенствование диагностики бронхиальной астмы. • Образование пациентов

У европейских детей из исследований PARSIFAL и GABRIELA, выросших на сельских фермах, распространенность атопии и БА была ниже при повышенном воздействии микробов, чем у не подвергавшихся такому воздействию городских детей [31, 32].

Микрофлора человека

Одна из потенциальных связей между изменениями в гигиене современного человека и аллергическими заболеваниями заключается во влиянии «улучшенной» гигиены на врожденную микробиоту человека и на роль, которую эта микробиота играет в формировании нашей иммунной системы [33–37, 38]. Нарушение регуляции гомеостаза микробиоты или дисбиоз могут вызвать несколько факторов [39], в т. ч. использование антибиотиков в пренатальном или неонатальном периоде, кесарево сечение, потребление матерью диеты с низким содержанием клетчатки или искусственное вскармливание [40]. Дисбактериоз усугубляет течение БА за счет уменьшения количества Тreg-клеток и увеличения числа патологических Т-хелперных клеток Th2 и Th17 [41]. Наиболее часто цитируемым объяснением взаимосвязи БА и микробиоты является то, что раннее воздействие факторов, способствующих Th1-иммунитету, является необходимым, чтобы сдерживать активность Th2-иммунных реакций, характерных для внутриматочной среды и плода, особенно у лиц с отягощенной наследственностью по атопии. Исследования на животных подтверждают эту гипотезу [42–45]. Применение антибактериальных препаратов у мышей в период младенчества приводило к изменению иммунного ответа в сторону преобладания Th2-типа. Систематический обзор и метаанализ исследований по изучению влияния антибактериальных препаратов, применяемых в период младенчества у детей, на дальнейший риск развития синдрома свистящего дыхания и БА показал наличие этой взаимосвязи, по крайней мере, в половине исследований [46]. Популяционное исследование, проведенное в США ($n = 62\,576$), в котором оценили связь между воздействием антибиотиков в течение первого года жизни детей и последующим развитием БА, 3 фенотипов БА: транзиторных хрипов (начались и разрешились до 3 лет), БА с поздним началом (началась после 3 лет), и постоянная БА (началась до 3 лет и продолжается в 4–7 лет) [47]. Результаты показали, что применение антибиотиков в первый год жизни повышает риск ранней, с дебютом до наступления 3 лет, БА, а также синдрома транзиторных хрипов. Причем эффект был дозозависимым: применение 5 курсов антибактериальных препаратов в первый год жизни ребенка приводило к удвоению риска развития БА [47]. В проспективном когортном исследовании дети, получавшие антибиотики в период от рождения до 1 года, имели повышенный на 50% риск детской БА [48, 49]. Вероятным объяснением может быть нарушение нормальной микробиоты кишечника, а возможно, и респираторного тракта

в результате антибиотикотерапии в период младенчества, т. е. в тот период, когда иммунная система ребенка еще незрелая и микрофлора кишечника играет важную роль в ее становлении и иммунорегуляции [50].

Таким образом, взаимодействие между микробиотой и иммунной системой хозяина является одним из важных факторов в развитии БА. Полезные бактерии (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira* и *Akkermansia*) играют защитную роль в патогенезе БА, тогда как вредные (*Clostridium*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas*) могут вызывать усугубление симптомов [38]. Дисбактериоз, вызванный дисбалансом гомеостаза микробиоты, изменяет дифференцировку CD4+ Т-клеток, что приводит к обострению БА. Дисбактериоз можно исправить с помощью различных пробиотических продуктов, которые разрабатываются для облегчения симптомов БА [38]. Однако эти пробиотики по-прежнему играют вспомогательную роль в лечении заболевания. Для более или менее полной оценки микробиоты как потенциальной терапевтической мишени необходимо провести точное механистическое исследование, чтобы полностью выяснить влияние микробиоты и CD4+ Т-клеток на патогенез БА [38].

Изменение образа жизни и диеты населения, особенно крупных индустриальных городов, также рассматривается как одна из причин роста распространенности БА. Повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), а также избыточное поступление омега-6-полиненасыщенной жирной кислоты (содержащейся в маргарине, растительных маслах, мясных и молочных продуктах) и сниженное – омега-3-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы) могут быть факторами риска развития БА и других аллергических болезней [51, 52]. Недостаток физической активности приводит к увеличению веса и снижению функции легких [53]. Сокращение времени пребывания на свежем воздухе и преобладание времени пребывания внутри помещений, обычное для жителей крупных городов, приводит к увеличению экспозиции с бытовыми аллергенами. Существенна роль стресса как дополнительного адьювантного фактора в развитии БА [53], а также значение техногенных аэрополлютантов (озона – O_3 , диоксиды азота и серы – NO_2 , SO_2 , продукты сгорания дизельного топлива и др.), которые вызывают повреждение респираторного эпителия, повышение бронхиальной гиперреактивности (БГР), облегчают проникновение аллергенов через слизистые оболочки респираторного тракта [54, 55].

Факторы риска бронхиальной астмы

Несмотря на терапевтические возможности и достижения в лечении, продолжающийся рост распространенности БА свидетельствует о том, что основные причины заболевания еще плохо изучены.

Исследование факторов риска и защитных факторов оказалось затруднено из-за множества взаимосвязанных причин. Следует отметить, что существует значительная степень совпадения между факторами риска возникновения БА у детей и взрослых. Кроме того, в большинстве случаев заболевание, начавшееся в детстве, персистирует во взрослом возрасте.

Генетика

Уже давно установлена сильная генетическая основа БА. У монозиготных близнецов конкордантность по БА составляет ~ 50%. Исследования по методике полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) в обширных группах детей и взрослых выявили значительные ($p < 10^{-8}$) однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), связанные с БА, которые были воспроизведены в исследованиях [56]. Эти результаты подчеркивают важность генетических вариантов в генах, признанных ответственными за развитие БА, таких как *HLA-DQ*, *SMAD3*, *TSLP*, *IL1RL1/IL18R1* и *IL33*. Тем не менее индивидуальный вклад этих генетических вариантов обычно скромнен (отношение шансов (ОШ) ~ 1,2) даже для наиболее реплицируемых локусов. По оценкам, комбинированный риск для всех этих генетических вариантов предсказывает примерно 10% наследуемости и распространенности БА. Локус *gasdermin B/ orosomucoid like 3* (GSDMB-ORMDL3) на хромосоме 17q21 наиболее последовательно реплицируется при генетических исследованиях БА. Вовлеченные гены обуславливают аномалии функции эпителиального барьера, что способствует развитию БА. В продолжительном исследовании родителей и детей *Avon* этот генетический локус представлял наибольший риск персистирующих хрипов у детей с относительным риском (ОР), равным 1,6 [57]. Однонуклеотидный полиморфизм в области ch17q21 также оказался воспроизводимо связан с тяжелыми острыми приступами БА, требующими приема пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) и/или госпитализации [58]. Хорошо известно, что эпигенетические модификации регулируют экспрессию цитокинов и факторов транскрипции, ответственных за дифференцировку Т-клеток. Кроме того, эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, могут влиять на детскую БА посредством регуляции уровней иммуноглобулина (Ig) E и других генов БА (*ALOX15*, *CAPN14* и *POSTN*) [59, 60].

Аллергены

Термины «аллергия» и «атопия» используются для описания IgE-опосредованных заболеваний, при которых люди с атопией предрасположены к выработке IgE-антител против распространенных аллергенов окружающей среды и имеют одно или несколько атопических / аллергических заболеваний (например, экзему / атопический дерматит, пищевую аллергию, БА и аллергический ринит). Взаимодействие генетической предрасположенности и воздействия

факторов окружающей среды играет важную роль в формировании иммунной системы, особенно в раннем возрасте, когда новорожденные переходят от ограниченного воздействия окружающей среды в период внутриутробного развития к колонизации их кожи, легких и кишечного тракта грибами и бактериями, формирующими их микробиом. Все чаще признается, что время и путь воздействия влияют на развитие аллергических заболеваний [61, 62]. Нарушенный кожный барьер представляет собой важный путь проникновения аллергенов, бактерий, вирусов, загрязнителей воздуха и химических веществ из окружающей среды, что приводит к чрескожной сенсibilизации, атопическому дерматиту и/или БА у восприимчивых детей [63, 64].

Связь между сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам и возникновением БА хорошо известна. Значительно повышенный риск БА возникает при сенсibilизации к аэроаллергенам в возрасте до 5 лет [65]. Внутридомашние аллергены, включая клещей домашней пыли, тараканов, домашних животных, мышей и грибов, представляют наибольший интерес из-за возможности высокой экспозиции в детском возрасте. В педиатрическом когортном исследовании сенсibilизация к клещам домашней пыли (КДП) в возрасте 1–2 года была предиктором 3,3- и 6,4-кратного шанса возникновения хрипов при последующем наблюдении в подростковом возрасте [66]. Две другие когорты детей из группы риска продемонстрировали значительную взаимосвязь «доза–реакция» между воздействием КДП и связанной с ним атопической БА [67]. В немецком когортном исследовании, где изучался спектр молекулярной сенсibilизации к главным и второстепенным белкам аллергенов КДП у детей с рождения и до 20 лет, показано, что лица, развившие самый широкий спектр сенсibilизации к КДП (ABC), имели значительно более высокий риск развития аллергического ринита и БА [68]. Раннее появление IgE-сенсibilизации, наличие поллиноза у родителей и более высокая концентрация КДП в домах, были связаны с более широкой полимолекулярной структурой сенсibilизации IgE и соответственно более высоким риском развития БА. Кроме того, IgE к аллергену Der p 1 или Der p 23 в возрасте ≤ 5 лет предсказывали развитие БА в школьном возрасте [68].

По данным отечественных авторов, частота клещевой аллергии при БА, составляет 46–76% у детей и 53–84% – у взрослых [69, 70–73]. Акарологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Иркутске, Владивостоке, показали, что в абсолютном большинстве квартир больных БА обнаруживаются в большом количестве пироглифидные клещи, среди которых доминируют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* [74, 75]. В недавней работе отечественных авторов, посвященной изучению акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсibilизации

к бытовым аллергенам, сравнивались результаты исследований 1989–1991 гг. (550 пациентов) и 2012–2014 гг. (502 пациента) с симптомами респираторной аллергии, проживающих в Москве [76]. Результаты показали, что уменьшилась частота выявления IgE-ат к аллергенам КДП (*D. pteronyssinus* – в 2 раза, *D. farinae* – в 1,8 раза) и почти в 4 раза возросла частота выявления IgE-антител к аллергенам кошки и собаки. Встречаемость *D. pteronyssinus* снизилась почти в 2 раза, а *D. farinae* – возросла в 2,6 раза; доля *D. pteronyssinus* от общей численности всех клещей практически не изменилась, а *D. farinae* – возросла в 1,6 раза [78]. В другом исследовании проанализировали сыворотки крови 2 546 пациентов, обратившихся в клинику-диагностическое отделение НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, с помощью метода RIDA AllergenScreen (Германия) определяли концентрацию и класс аллерген-специфических IgE. Таким образом, был проведен мониторинг изменений частоты клещевой сенсибилизации у пациентов с атопией ежегодно в течение 9 лет с 2009 по 2017 г. [79]. Авторы показали, что за последние 9 лет, несмотря на снижение численности клещей в помещениях, не выявлено уменьшение частоты сенсибилизации к КДП Der p и Der f. В Московском регионе 20% пациентов с атопическими заболеваниями по-прежнему имеют клещевую сенсибилизацию, причем процент аллергочувствительности к Der p выше, чем к Der f [77].

Воздействие аллергенов тараканов также является сильным индуктором сенсибилизации с порогом от 10 до 100 раз ниже, чем у других внутридомашних аллергенов [78]. Еще одним предиктором, даже более мощным, чем аллерген тараканов, является антиген мыши [79]. В России среди больных БА аллергия к тараканам определяется в 19,0–63,7% [80, 81].

Напротив, связь между аллергенами домашних животных и риском атопии противоречива. Из-за повсеместного распространения аллергенов кошек и собак, вопросы, основанные только на присутствии домашних животных в доме, могут быть недостаточными для измерения воздействия аллергенов [82]. Контакт с собакой и/или кошкой считается как фактором риска, так и защитным фактором развития аллергических симптомов, аллергической сенсибилизации или БА [83, 84]. Наличие собаки увеличивает разнообразие домашней пыли за счет введения дополнительных таксонов бактерий, по сравнению с домами с кошками или без домашних животных [85]. Защитный эффект в отношении риска аллергических заболеваний может зависеть от воздействия домашних животных в течение первого года жизни, что коррелирует со временем воздействия эндотоксина, которое дает наиболее значительный защитный эффект в отношении развития аллергии [86]. В шведской возрастной когорте наличие собак в течение первого года жизни приводило к снижению риска БА в возрасте 6 лет независимо от наличия этого заболевания у родителей [87]. С одной стороны,

данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска аллергических заболеваний в результате контакта с домашними животными [61], с другой – обнаружены достаточные доказательства связи между воздействием аллергенов собак и кошек и обострением БА, но только у лиц, сенсибилизированных к данным аллергенам [88]. Например, в США, где домашние животные распространены (в 36,5% домохозяйств есть собака, в 30,4% – кошка), примерно 1 700 тыс. приступов БА и 700 тыс. посещений отделений неотложной помощи при БА каждый год связаны с повышенным уровнем соответствующих аллергенов в спальнях сенсибилизированных пациентов [89].

В России эпидермальная аллергия при БА является достаточно распространенной и колеблется в пределах 22–58% в зависимости от региона, возраста пациентов, методов диагностики [8, 18, 80]. Отличительными особенностями аллергена кошек являются длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d I определяется в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет [90]. Примечательно, что около половины лиц, имеющих гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсибилизации вне собственного дома [91]. Высокие уровни Fel d I определяются в различных общественных заведениях: яслях, детских садах, школах, торговых центрах, кинотеатрах и даже в лечебных учреждениях. Доказано, что аллергены кошек и собак могут переноситься на одежде [92]. Особое внимание обращается на школы, где содержание аллергена кошек нередко сопоставимо с таковым в квартирах школьников или учителей, имеющих этих животных дома. В результате кошачьи аллергены в школах могут играть роль триггера для детей и подростков, больных БА.

Воздействие внутридомашних грибов, определяемое наличием видимых грибов/плесени, сырости и/или запаха плесени широко распространено и присутствует в 18–50% жилых помещений во всем мире. Старые здания (≥ 90 лет) и дома с влажной внутренней средой подвержены повышенному риску более высоких концентраций видов *Penicillium* и *Aspergillus* [93]. Грибковые профили в помещении различаются в зависимости от географического положения, времени года, скорости воздухообмена и взаимодействия с внешними источниками грибов, такими как виды *Cladosporium* и *Alternaria* [93]. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что воздействие грибов в помещении связано с БА, хрипами, аллергическим ринитом и экземой как у лиц с атопией, так и без атопии [93, 94]. Сенсибилизация к *Alternaria alternata* связана с увеличением заболеваемости БА независимо от сенсибилизации к другим аэроаллергенам. Воздействие *Alternaria alternata* увеличивает риск опасных для жизни обострений за-

болевания, возможно, за счет высвобождения IL-33 [95]. Сенсibilизация к плесени распространена среди пациентов с тяжелой БА, требующих многократных госпитализаций и назначения системных ГКС [43, 44]. Однако есть доказательства того, что воздействие плесени может быть защитным. Воздействие большего разнообразия грибов вскоре после рождения было связано со снижением риска хрипов и сенсibilизации к аэроаллергенам в более позднем детстве [96], аналогично вышеупомянутой защитной роли эндотоксинов.

Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих атопической БА, сенсibilизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных атопической БА, проживающих в Московском регионе РФ, имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсibilизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [18]. Среди пыльцевых аллергенов по частоте доминировала сенсibilизация к пыльце деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в т. ч. для Московского региона. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в 1 м³. Закономерно, что, чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы. Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 микрон, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных [97]. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5,00 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [84–86], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы [98–100], злаковых трав [99] и амброзии [101]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдающееся на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующие с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА, а также тяжелые приступы БА, связанные с грозой во время сезона палинации — «грозовая астма» [102]. Этот феномен объясняют тем, что перед грозой восходящий поток поднимает

пыльцевые зерна и споры плесневых грибов в облака, где происходит концентрация пыльцы, намокание и разрыв пыльцевых зерен с высвобождением большого количества мелких респираторных частиц пыльцы в результате осмотического шока и воздействия электрических полей. Затем с нисходящими потоками респираторные частицы переносятся вниз. В течение первых 20–30 мин грозы или перед грозой пациенты, страдающие от аллергии на пыльцу, могут вдыхать их в высокой концентрации, что и вызывает астматические реакции, зачастую тяжелые. В этот период даже у пациентов с аллергическим ринитом без БА может развиваться астматический приступ [103]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и, собственно, являются причиной тяжелой БА, связанной с сезоном пыления. На рис. 1 представлен процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе карбоната натрия (Na₂CO₃), полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии [101]. Авторами исследования было отмечено, что ~ 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [101].

Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимым сезонным аллергеном является пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав, прежде всего амброзии и полыни. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсibilизации и БА среди жителей больших городов, по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопных газов, O₃, NO₂ и SO₂, табачного дыма [73]. Атмосферные поллютанты могут повышать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и БА) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление.

Аэрополлютанты

Большая частота БА среди жителей промышленных городов связывается с высоким уровнем загрязнения воздушной среды техногенными поллютантами (рис. 2). Монооксид углерода (CO), оксид азота (NO), SO₂ и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) являются основными поллютантами, поскольку они непосредственно выбрасываются в атмосферу. При этом O₃, который производится

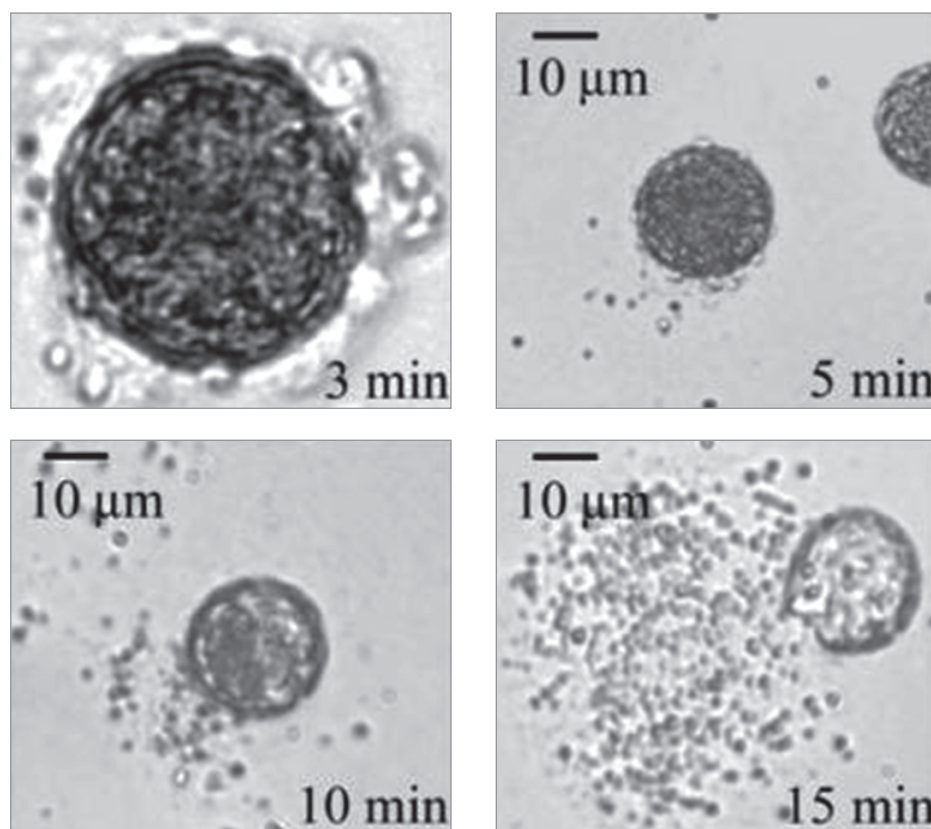


Рис. 1. Процесс образования субчастиц пылицы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии (по Bacsi A. et al., 2017 [61])

с помощью реакции солнечного света с воздухом, содержащим углеводороды и NO_2 , классифицируется как вторичный поллютант. O_3 реагирует непосредственно с некоторыми углеводородами, например альдегидами, и таким образом начинает их удаление из воздуха. Однако все эти продукты сами по себе являются ключевыми компонентами смога. Твердые частицы (ТЧ) могут либо непосредственно поступать в воздух (первичные ТЧ) или быть сформированы в атмосфере из газообразных источников (вторичные ТЧ), в основном из SO_2 , NO , аммиака (NH_3) и неметановых летучих органических соединений (ЛОС) (рис. 2).

При нарастании суммарного загрязнения атмосферного воздуха до средней интенсивности в 2 раза увеличивается распространенность аллергических заболеваний органов дыхания [104]. Близкие результаты получены при сравнении распространенности БА среди жителей сельской местности (отсутствие промышленных предприятий) и промышленного города. Распространенность БА среди городского населения (как детского, так и взрослого) оказалась в 1,6–1,8 раза выше, чем в сельской местности [71]. Многие исследования демонстрируют корреляцию между повышенной концентрацией внешних / внедомашних поллютантов и обострениями БА [105–107]. Воздействие поллютантов приводит к усилению оксидативного стресса и воспаления в нижних дыхательных путях, повреждает мелкие бронхи, повышает чувствительность к аллергенам, а сами аллергены делают более агрессивными, нарушает нормальное развитие легких у детей. Недав-

ние исследования, сфокусированные на влиянии аэрополлютантов на заболеваемость БА, показали, что близкое проживание к автотрассам и вероятное воздействие респираторных твердых частиц и NO_2 связаны с высоким риском развитием БА в будущем, причем как у детей, так и у взрослых [106, 108–111]. Вдыхаемые ТЧ и продукты сгорания дизельного топлива неблагоприятно влияют на бронхиальный эпителий, способствуя окислительному стрессу, который связан с ключевыми патофизиологическими проявлениями БА. Если коротко, то воздействие продуктов сгорания дизельного топлива вызывает каскад событий, включая транслокацию в ядро фактора транскрипции NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2), и индукцию антиоксидантов (например, гемоксигеназы-1) для детоксикации клетки и ограничения окислительного повреждения [112]. Также было показано, что воздействие твердых частиц разрушает эпителиальные плотные контакты дозозависимым образом, а ослабление окислительного стресса восстанавливает нормальную барьерную функцию эпителия [113, 114]. Таким образом, при окислительном стрессе, вызванном ТЧ, может нарушаться целостность эпителиальных барьеров. В результате аэроаллергены проникают в легкие, что облегчает поглощение антигенпрезентирующими клетками (АПК) и способствуя аллергической сенсibilизации. Многочисленные исследования продемонстрировали повышение уровня аллерген-специфического IgE после совместного воздействия аллергена и продуктов сгорания дизельного топлива [115, 116].

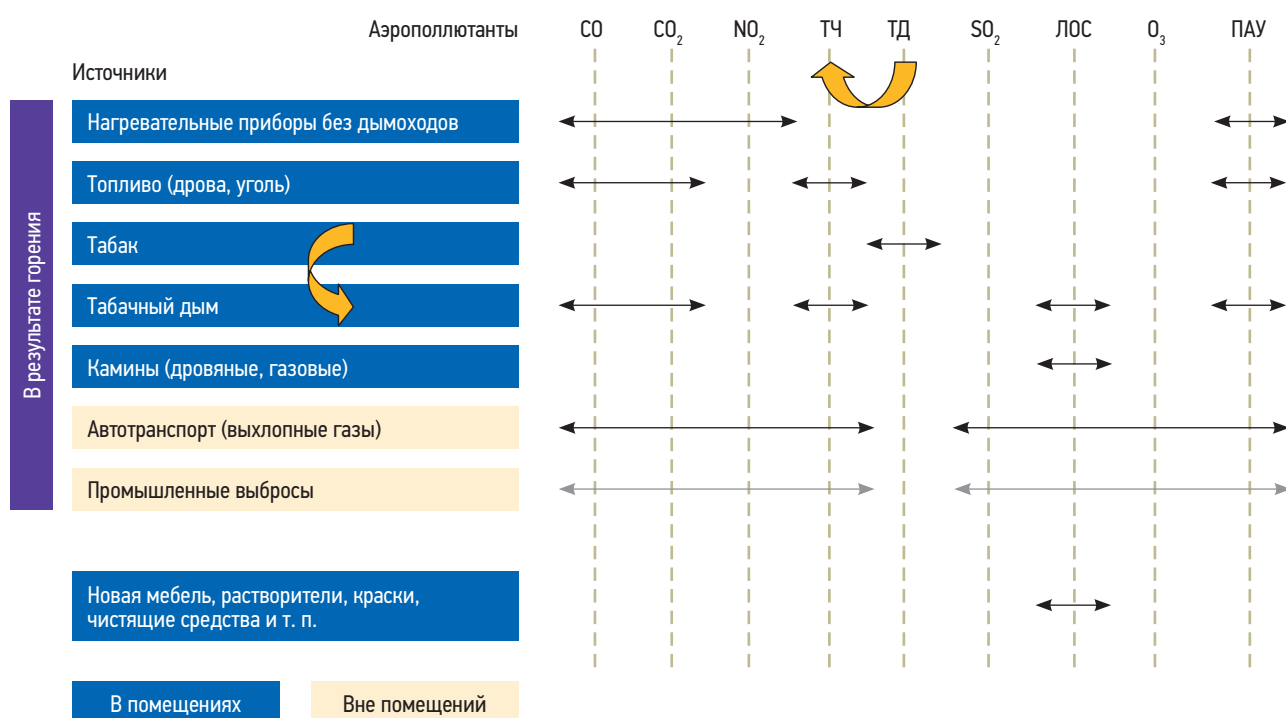


Рис. 2. Наиболее частые антропогенные аэрополлютанты и их источники (по WAO White Book on Allergy, 2011 [117])

Примечание: ТЧ – твердые частицы; ТД – табачный дым; ЛОС – летучие органические соединения; ПАУ – полициклические ароматические углеводороды.

В крупном промышленном регионе безусловно возникает необходимость изучения влияния аэрополлютантов на частоту развития симптомов и распространенности БА. С этой целью специалисты Уральского гидрометеорологического центра (Екатеринбург) определялась загрязненность атмосферного воздуха по концентрации примесей NO₂, SO₂, CO, формальдегида и фенола [12]. Оценивали среднесуточные и максимальные часовые концентрации аэрополлютантов и их предельно допустимые концентрации. Данное исследование показало, что одним из провоцирующих факторов в развитии астматических приступов у больных является выброс в атмосферу вредных примесей (максимальные концентрации аэрополлютантов), а не общий фон загазованности воздуха. Установлено, что средние и максимальные концентрации NO₂ и максимальные концентрации двуокиси серы способствуют развитию симптомов БА [12].

В Российском исследовании GARD изучалась взаимосвязь между факторами риска – прежде всего,

такими аэрополлютантами, как табачный дым, профессиональные вредности (пыль на рабочем месте) и продукты горения биотоплива, – и развитием хронических респираторных заболеваний [14]. Как видно из табл. 2, контакт с профессиональными вредностями повышает риск развития БА в 2 раза, а контакт с продуктами горения биотоплива – в 1,4 раза.

Курение

Результаты исследований свидетельствуют, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от таковой в популяции в целом и составляет от 20 до 35% случаев [118–122]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных БА составляет от 22 до 43% [119, 123], то общее число курящих в этой когорте достигает почти 1/2 всех взрослых пациентов. Несмотря на высокую распространенность курения, такие больные БА, как правило, исключаются из рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивается эффективность различных ингаляционных препаратов

Таблица 2. Взаимосвязь между факторами риска и хроническими респираторными заболеваниями

	Риск возникновения симптомов, ОШ (95%-ный ДИ)		
	Профессиональные вредности	Курение	Продукты горения биотоплива
Бронхиальная астма	1,979 (1,737–2,254); $p < 0,0001$	1,116 (0,992–1,255); $p = 0,0633$	1,431 (1,268–1,614); $p < 0,0001$
Хронический бронхит	2,584 (2,168–3,080); $p < 0,0001$	2,617 (2,189–3,129); $p < 0,0001$	1,677 (1,415–1,988); $p < 0,0001$
Аллергический ринит	1,327 (1,167–1,509); $p < 0,0001$	0,760 (0,671–0,860); $p < 0,0001$	0,979 (0,871–1,100); $p = 0,7161$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – статистическая значимость.

у больных БА. Активные курильщики и/или пациенты со стажем курения > 10 лет также не были приняты к участию в большинстве недавних рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось изучение эффективности биологических препаратов у пациентов с тяжелой БА [124]. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно. Прежде всего это токсическое действие NH_3 , SO_2 , NO_2 , цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием оксидативного стресса [122, 125]. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация клетками Клара химических соединений, прежде всего токсических веществ табачного дыма. Табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (IL-8, IL-6, лейкотриена В₄, простагландина (PG) E₂, эотаксина-1 и др.), приводит к повышению проницаемости эпителия и повышению количества нейтрофилов в слизистой бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой дыхательных путей у курящих больных БА [126–128]. Сигаретный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах курящих пациентов с БА. Этот механизм, по-видимому, оказывает наибольшее влияние на развитие сниженного ответа на ГКС или даже стероидной резистентности у курящих больных БА, поскольку молекулярной основой торможения экспрессии воспалительных генов под действием ГКС является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции [129, 130].

Курение сигарет также подавляет фракцию NO в выдыхаемом воздухе (FeNO), являющуюся важным маркером активности БА. Кроме того, у курящих пациентов с БА может быстро снижаться функция легких и развиваться стойкая обструкция дыхательных путей вследствие ремоделирования дыхательных путей [131]. Множество исследований абсолютно бесспорно подтверждают плохой контроль БА и большую частоту обострений у таких больных [132–135]. Клиническое исследование, включившее 147 лиц с БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов, по сравнению с некурящими или бросившими курить; при этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов [136]. В исследовании отечественных авторов [137] показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (в среднем 55 vs 44,3%), у которых достоверно чаще определялись респираторные жалобы, повышенный уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе и котинина в моче. На течение БА негативно влияет не только

активное, но и пассивное курение. Курение родителей ассоциировано с более частыми обострениями БА у детей, потребностью в неотложной помощи и интубации [138, 139]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи [140–142]. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю заболевания и сокращению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [122, 143].

В одном из исследований сравнили течение БА у 100 взрослых больных, имеющих выраженную экспозицию с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов без таковой. Оказалось, что частота визитов в отделение неотложной помощи, обострения заболевания, потребность в ГКС и число пропущенных рабочих дней были существенно выше ($p < 0,01$) у пассивных курильщиков с БА [144].

Собрана большая доказательная база исследований, касающихся влияния курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Подтверждено, что курение беременных приводит к снижению функции легких у детей и связано с заболеваниями, сопровождающимися свистящим дыханием как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста [145–148]. У таких детей значимо чаще развивается БА, они более подвержены респираторным инфекционным заболеваниям, по сравнению со сверстниками. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции IgE, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопролиферативный ответ у новорожденного [149]. Это влияние может быть обусловлено развитием оксидативного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде [150]. Поэтому мерами первичной профилактики у детей, имеющих высокий риск развития аллергических заболеваний, являются:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес. жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение является бесспорным фактором риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Обширное проспективное исследование, включившее 2 609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что у детей и подростков с анамнезом курения ≥ 300 сигарет в год имели риск развития БА был в 3,9 раза выше, чем у некурящих. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «не аллергики», по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что регулярные курильщики, имевшие контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери) имели самый высокий риск БА (отношения шансов (ОШ) – 8,8; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 3,2–24,0) [151].

В популяционном исследовании *R. Piipari et al.* [152] изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщики) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания среди активных курильщиков встречались значительно чаще (ОШ – 1,33; 95%-ный ДИ – 1,00–1,77), по сравнению с никогда не курившими. Среди бывших курильщиков заболеваемость БА была тоже в 1,5 раза выше (ОШ – 1,49; 95%-ный ДИ – 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития БА выше в 2,43 и 2,38 раза у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу, что курение может быть причиной БА у взрослых с особым риском развития у женщин.

Интересна выявленная взаимосвязь между курением, в частности возрастом его начала, и разными фенотипами заболевания. Показано, что БА, начавшаяся до начала курения, как правило, является атопической, а после начала активного курения – чаще ассоциирована с низкими показателями функции легких [153]. Следует заметить, что специфическим эффектам курения при различных фенотипах БА пока не уделялось должного внимания, поэтому необходимы дополнительные исследования, которые позволили бы уточнить влияние курения на различные фенотипы БА.

За последние 5 лет во всем мире значительно возросло потребление электронных сигарет. Уровни токсических продуктов в их парах ниже, чем в дыме обычных сигарет [154]. Однако пока имеются ограниченные данные о безопасности использования такой формы доставки табака. Известно, что пары электронных сигарет могут вызывать окислительный стресс и воспаление в дыхательных путях, а также усугублять или вызывать ринит, БА, экзему и аллергические симптомы [155]. В эпидемиологических исследованиях выявлено более широкое использование электронных сигарет среди пациентов с БА [156]. По данным метаанализа, опубликованного *S. Xian* и *Y. Chen*, существует тесная связь между использованием электронных сигарет и наличием у пациента БА (ОШ – 1,27; 95%-ный ДИ – 1,17–1,37) [157]. В исследовании, проведенном в Калифорнии (США), было продемонстрировано, что при использовании такой формы доставки табака увеличивается частота обострений заболевания. Применение электронных сигарет было связано с повышенными шансами возникновения более частых симптомов БА (ОШ – 1,69). У мужчин, употребляющих электронные сигареты, симптомы БА возникали чаще по сравнению с мужчинами, не использовавшими подобные устройства (ОШ – 1,90) [158].

Воздействие никотинсодержащей жидкости для электронных сигарет у «астматических» мышей повышало уровень эозинофилов в дыхательных путях, а также цитокинов Th2 и усиливало БГР [154, 159]. Токсичность компонентов, уникальных для элек-

тронных сигарет, вероятно, вызывает уникальные респираторные и, возможно, аллергические эффекты и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, как активное, так и пассивное курение способствует заболеваемости БА, увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию. Влияние электронных сигарет на течение БА хотя и хуже изучено, но также не оставляет сомнений в их негативном влиянии на контроль заболевания.

Респираторные вирусы

Хорошо известно, что вирусные инфекции дыхательных путей инициируют большинство обострений как у детей школьного возраста, так и у взрослых с астмой. Действительно, по оценкам, более 80% обострений БА связаны с вирусными инфекциями [160]. Многие вирусы были идентифицированы как триггеры обострений, включая риновирусы, респираторно-синцитиальные (РС) вирусы, метапневмовирусы, парагриппа, вирус гриппа, коронавирус, энтеровирус, бокавирус и аденовирус [161]. В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии и течении БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (гриппа и парагриппа, рино- и метапневмовирусами, РС-вирусами), являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей и развития БА [162, 163]. Многочисленные исследования связывают детскую риновирусную (РВ) инфекцию с развитием бронхиальной обструкции и свистящими хрипами [163, 164]. Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) у младенцев является наиболее частой причиной острого бронхоолита и хрипов. Заражение РСВ в раннем возрасте связывают с активацией иммунитета 2-го типа и аллергической сенсibilизацией [165]. В дополнение к противовирусным воспалительным реакциям вирусные инфекции также влияют на микробиом. Бактериальный рост *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* также связан с бронхообструкцией и развитием свистящих хрипов [166]. В некоторых исследованиях ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [167].

Вместе с тем одним из факторов, осложняющим понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА, являются противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающие связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием БА. У некоторых детей синдром сви-

ствящего дыхания, развившийся в возрасте до 3 лет, сохраняется к 6 годам. Однако персистирующий синдром свистящего дыхания возникает не у всех детей. Кроме этого, есть дети, у которых он проявляется ближе к 6 годам, но не формируется в возрасте до 3 лет. Следовательно, склонность к свистящему дыханию может быть преходящей и причины могут быть различные в разные возрастные периоды [168]. Например, среди факторов, связанных с развитием синдрома свистящего дыхания в раннем возрасте (до 3 лет) — маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные со свистящим дыханием после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень IgE в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [169]. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции нижних дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а скорее демаскируют предрасположенность к Th2-иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА [170, 171]. На рис. 3 представлена вероятная схема развития свистящего дыхания и БА в результате вирусной респираторной инфекции.

Исследования показали, что у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, такими как БА или ХОБЛ, нарушены иммунные реакции на инфекции, что приводит к обострению заболеваний [172]. Недавние исследования свидетельствуют, что младенцы с недостаточным интерфероновым

ответом со стороны интерферонов (IFN) типа I и III более подвержены риску инфекций нижних дыхательных путей и хрипов в более позднем возрасте [173]. IFN I и III типа являются первой линией противовирусной защиты. Исследования также показывают, что интерфероны типа I необходимы для пролиферации и эффективной трансмиграции дендритных клеток в ответ на антиген и оптимального Th2-ответа *in vivo* [174, 175]. На овальбуминовой мышинной модели БА показано, что все изоформы IFN III типа облегчают аллергические заболевания дыхательных путей за счет снижения эозинофилии, снижения уровня цитокинов 2-го типа и модулирования функциональности дендритных клеток легких и CD4 + Т-клеток [176, 177]. Сходным образом в других исследованиях удалось выяснить, что IFN- λ 1 ингибирует развитие и ответы Th2-клеток в мононуклеарах периферической крови человека зависимым от IFN- γ образом [178, 179]. В совокупности эти работы демонстрируют, что IFN I и III типов регулируют адаптивные и врожденные иммунные клетки, которые имеют решающее значение для развития аллергических заболеваний.

Согласно многим исследованиям, защита организма от респираторных вирусов может быть нарушена у пациентов с БА отчасти из-за низкого уровня интерферонов в слизистой оболочке бронхов. Было показано, что бронхиальные эпителиальные клетки у детей и взрослых, страдающих БА, имеют недостаточную индукцию IFN I и III типов после инфекции РВ [180, 181], при этом уровень продукции IFN связан с тяжестью инфекции [182, 183]. Оказалось, что бронхиальные эпителиальные клетки пациентов с БА продуцируют меньше IFN I и III типов в ответ на вирусную нагрузку [165]. Как IFN- α , так и IFN- β были непосредственно связаны с более тяжелой респираторно-вирусной инфекцией в исследовании, в рамках которого блокировали активность IFN I типа у здоровых пациентов. Также эта работа показала, что у здоровых в остальных пациентов с нарушенным IFN типа I имитировалось то, что естественно наблюдается у пациентов с БА во время инфекции [182, 184]. Инфицированные гриппом мыши с аллергическим заболеванием дыхательных путей, вызванным КДП, и клетки первичного бронхиального эпителия, полученные от пациентов с легкой атопической БА и риновирусной инфекцией, продуцируют IL-33, который впоследствии подавляет продукцию IFN I типа [185]. Интересно, что недостаточный иммунный ответ на вирусную инфекцию наблюдался не только у при атопическом заболевании, связанном с T2-воспалением, но также у пациентов без признаков такового и тяжелой резистентной к терапии атопической БА [186–188].

В контексте БА и острых вирусных обострений было предложено несколько механизмов этого очевидного перекрестного ингибирования IFN I и III и T2-воспаления [189]. Показано, что IFN I типа ингибирует функцию врожденных лимфоидных кле-

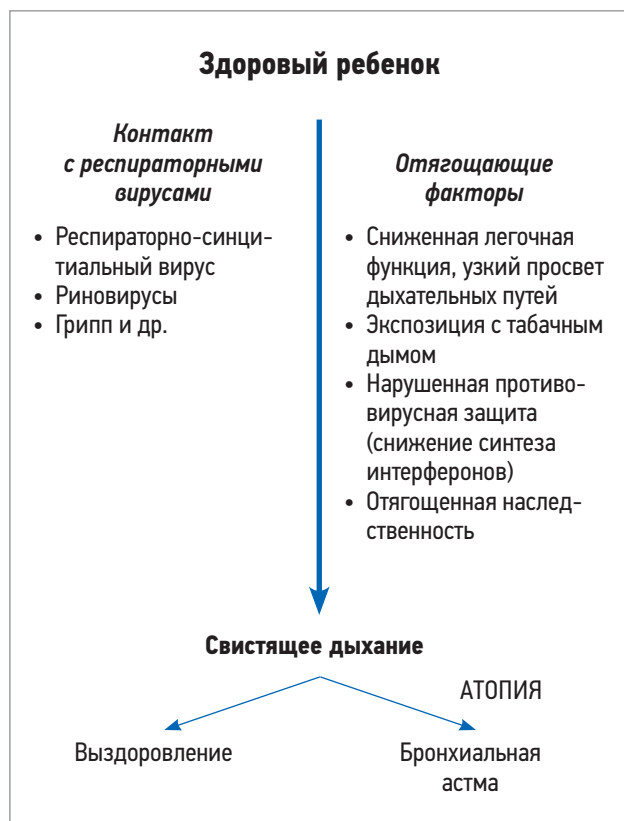


Рис. 3. Вероятная схема развития свистящего дыхания и бронхиальной астмы в результате вирусной респираторной инфекции

ток 2 (ILC2) в качестве механизма противодействия воспалению 2-го типа [190]. Кроме того, у пациентов с БА средней и тяжелой степени экспрессия *Toll*-подобного рецептора 7 (TLR7) на эпителиальных и врожденных иммунных клетках снижена, что, вероятно, опосредовано IgE и свидетельствует о дефекте распознавания вирусов и индукции IFN [191]. Перекрестное связывание и повышенная экспрессия высокоаффинного Fc-рецептора IgE (FcεRI) на плазматикоидных дендритных клетках у детей с атопической БА были связаны со снижением продукции IFN I и III типа в ответ на риновирус [192] и грипп [193]. И наоборот, гриппозная инфекция у мышей, лишенных рецептора IFN типа I, приводила к усилению воспаления 2-го типа и IgE [190]. Применение анти-IgE-антител приводило к увеличению продукции IFN I типа иммунными клетками при стимуляции *in vitro* посредством риновируса и транслировалось в клинический эффект предотвращения обострений БА, связанных с респираторными вирусными инфекциями [194].

Атипичные бактерии

Бактериальные инфекции, вызванные типичными возбудителями, не ассоциированы с развитием БА, в отличие от атипичных бактериальных инфекций, приводящих к атипичной пневмонии и связанных с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Оба возбудителя поражают эпителий дыхательных путей, вследствие чего зачастую развивается хроническое воспаление и активизируются локальные воспалительные реакции. Использование метода полимеразной цепной реакции позволило выяснить, что *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* значительно чаще находятся в эпителии дыхательных путей у пациентов с персистирующей стабильной БА по сравнению с здоровыми субъектами, причем при БА их наличие связано с ростом количества тучных клеток в слизистой дыхательных путей [195]. В других исследованиях обнаружена связь атипичных инфекций с обострением БА [196, 197]. Кроме того, продолжительное исследование показало, что сенсibilизация к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* повышает риск тяжелой БА и обострений БА в течение 20 лет после начала исследования [198]. Атипичные возбудители чувствительны к макролидным антибактериальным препаратам, что обуславливает продолжающиеся исследования эффективности таких лекарственных средств при БА. На сегодняшний день добавление азитромицина (3 раза в нед.) может быть рассмотрено для взрослых пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительнодействующими β₂-агонистами (ДДБА) после направления и обследования у врача-специалиста, уточнения наличия атипичных микобактерий, исследования электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QTc (следует перепроверить через 1 мес. лечения). Не-

обходимо учитывать риск повышения устойчивости к противомикробным препаратам [199]. Диарея чаще развивается при применении азитромицина 500 мг 3 раза в неделю [200]. Предлагается лечение в течение не менее 6 мес., так как видимой пользы не наблюдалось через 3 мес. в клинических исследованиях [200]. Доказательства этой рекомендации включают метаанализ 2 клинических исследований [201]. В которых участвовали взрослые с персистирующими симптомами БА. Авторы зарегистрировали снижение числа обострений БА среди тех, кто принимал средние или высокие дозы иГКС + ДДБА, причем независимо от профиля воспаления (эозинофильный или неэозинофильный), и у пациентов, лечение которых предполагало высокие дозы иГКС + ДДБА.

Профессиональные факторы

Воздействие профессиональных вредностей — значимый фактор риска БА для определенных групп пациентов. Форма заболевания, индуцированная экспозицией с профессиональными вредностями, составляет до 17% всех случаев БА, начавшейся во взрослом возрасте [151]. Во многих случаях профессиональная БА — аллергическая IgE-опосредованная, поскольку большинство профессиональных сенсibilизаторов представляют собой аллергены, способные вызвать специфический IgE-ответ. Профессиональные агенты, простые химические вещества с низкой молекулярной массой, являются ирритантами (соли никеля, платины, изотианаты, формальдегид и др.) и могут индуцировать развитие БГР и формирование БА. Однако, как и во всех других случаях, риск заболевания, связанного с профессиональными вредностями, повышен у лиц с атопией.

Смертность

Одной из важнейших проблем эпидемиологии БА является смертность. И хотя летальные исходы при этом заболевании редки, в 2019 г., как уже указывалось выше, было зафиксировано 461 тыс. таких случаев [1]. Международные тенденции смертности от БА служат барометром бремени заболевания и влияют на изменения в руководствах по ведению пациентов. Например, эпидемии смертности от БА в период с 1960-х по 1980-е годы были идентифицированы как вторичные по отношению к чрезмерному использованию высоких доз β₂-агонистов и отсутствием влияния на воспаление в бронхах. В период с 1985 по 2005 г. всплеск использования иГКС для лечения БА привел к постепенному снижению смертности от астмы. *Ebmeier et al.* сопоставили показатели смертности от астмы среди лиц в возрасте 5–34 лет из 46 стран с использованием онлайн базы данных ВОЗ о смертности и продемонстрировал снижение предполагаемого среднего глобального уровня смертности от БА на 57% (с 0,44 на 100 тыс. в 1993 г. до 0,19 на 100 тыс. в 2006 г.) [202]. Это отражается в снижении стандартизированных по возрасту по-

казателей лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) для БА на 42,8% в период с 1990 по 2015 г. [203], большая часть которых связана со снижением смертности. Однако сокращение количества лет, прожитых с инвалидностью (YLD), было намного меньшим. Кроме того, глобальные показатели смертности от БА за последнее десятилетие, по-видимому, стабилизировались без дальнейшего снижения с 2006 г., что указывает на необходимость новых стратегий для достижения дальнейшего снижения. Кроме того, отмечено, что у больных БА повышена смертность от всех причин [204].

Смертность от БА в России в 1980–90-х гг. составляла 4,0–4,8 на 100 тыс. больных, а в 2007 г. — 0,25 на 100 тыс. (535 случаев), что соответствует тенденциям последнего десятилетия в отношении смертности от БА.

Молекулярные и клеточные основы патогенеза бронхиальной астмы

В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой — факторы внешней среды. Собственно, их взаимодействие и приводит к формированию заболевания. Патогенез БА представляет собой сложный и все еще не полностью известный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. БА — гетерогенное заболевание, при котором идентификация фенотипов может привести к лучшему ответу как на неспецифическую, так и на специфическую таргетную терапию. Термин «фенотип», под которым понимают наблюдаемые характеристики организма, возникающие в результате взаимодействия его генотипа с окружающей средой, стал популярен лишь недавно. В то же время БА уже давно признана гетерогенным заболеванием, при этом первые клинически определенные фенотипы — внутренняя (эндогенная) и внешняя (экзогенная) астма — были описаны *F. Rackemann* в 1940-х гг. [205]. Эта концепция используется и в настоящее время для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической форм заболевания. В нашей стране достаточно долго популярной была классификация БА, предложенная *А.Д. Адо* и *П.К. Булатовым*, также основанная на этиологической концепции: в ее рамках выделялись инфекционно-аллергическая и неинфекционно-аллергическая (атопическая) астма [206]. В конце 1970-х гг. *M. Turner-Warwick* выделил субгруппы БА, основываясь на концепции функциональных нарушений: «хрупкая астма» (*brittle asthma*); «необратимая астма» (*irreversible asthma*) и «астма с выраженным утренним снижением легочной функции» (*the morning dipper*) [207]. Однако более всего к современному пониманию фенотипов БА приблизился *Г.Б. Федосеев*, который еще

в 1979 г. представил стратегию терапии БА с учетом следующих клинко-патогенетических вариантов [208]: атопического, инфекционно-зависимого, аутоиммунного, дисгормонального, дизовариального, холинергического, нервно-психического, аспиринового и выраженного адренергического дисбаланса. Следует отметить, что многие из этих этих вариантов находят свое место и сейчас.

За последние 20 лет были предприняты значительные усилия для изучения клеточных и молекулярных механизмов фенотипов БА. Термин «молекулярное фенотипирование» относится к идентификации специфических молекулярных путей в отношении клинически различимых признаков или фенотипов БА. Эндотип — это состояние, которое определяется особым функциональным или патобиологическим механизмом (или реакцией на лечение) [209]. Сложное взаимодействие между иммунными ответами 1-го и 2-го типов способствует возникновению различных биологических фенотипов БА. Основные иммуновоспалительные механизмы БА включают эндотипы с высоким Т2-воспалением (Т2-БА), низким Т2-воспалением (не-Т2-БА) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [210–213]. В соответствии с этой концепцией в основе аллергической БА, поздней эозинофильной БА, аспириин-индуцированного респираторного заболевания лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление. В то же время воспалительная основа БА, ассоциированной с ожирением, БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом не обусловлена Т2-воспалением [213]. Как следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Т2-профиля не столь значима.

Роль респираторного эпителия при бронхиальной астме

Неповрежденный барьер слизистой оболочки имеет решающее значение для поддержания гомеостаза дыхательных путей. Несмотря на существование множественных клинических фенотипов, при большинстве форм БА наблюдается нарушение регуляции эпителиального барьера. Астматический эпителий характеризуется ростом количества базальных и бокаловидных клеток и снижением числа терминально дифференцированных реснитчатых клеток, что часто сопровождается утолщением базальной мембраны и отслоением эпителия с образованием телец Креола, состоящих из скоплений отслоившегося эпителия (даже при легких формах заболевания) [214–216].

Нарушение эпителиальных плотных контактов типично для БА с выраженной потерей Е-кадгерина и клаудина [217, 218]. Лежащий в основе внеклеточный матрикс, который поддерживает гомеостаз и восстановление эпителия, также подвергается

значительному ремоделированию, характеризующемуся повышенным отложением компонентов временного матрикса, таких как гликопротеины фибронектин, периостин, тенасцин-С28 и др. Эпителиально-мезенхимальный переход был предложен как механизм, лежащий в основе эпителиальной дедифференцировки и постоянного ремоделирования. Однако это остается предметом дискуссий из-за отсутствия маркеров, точно определяющих этот процесс при БА [219]. Мукоцилиарный клиренс, который зависит от взаимодействия между подслизистыми железами, бокаловидными и реснитчатыми клетками, и нормальная барьерная функция астматического эпителия при БА также нарушены. Существуют глубокие изменения в относительных пропорциях и вязкости муцинов MUC5AC и MUC5B, которые, в свою очередь, способствуют обструкции дыхательных путей и подавлению липоксина [220, 221]. Нарушения баланса сфинголипидов с повышенным уровнем церамидов также были зарегистрированы в астматическом эпителии дыхательных путей.

T2-астма

Доминирование T2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. T2-астма, T2-воспаление, T2-ассоциированные болезни — понятия, недавно вошедшие в обиход специалистов: аллергологов-иммунологов, пульмонологов, дерматовенерологов и оториноларингологов. Происхождение этих терминов обусловлено недавними достижениями в понимании механизмов БА и некоторых связанных с ней заболеваний (аллергического ринита, хронического полипозного риносинусита, атопического дерматита) — сложных, гетерогенных с различными, но взаимосвязанными иммуно-воспалительными путями, постоянно модифицируемыми под влиянием множества внешних и внутренних факторов [222, 223]. Повторное воздействие аллергенов у генетически предрасположенных лиц индуцирует развитие Th2-клеток, которые продуцируют IL-4, -5 и -13. Эти цитокины 2-го типа могут также продуцироваться альтернативными механизмами с участием ILC2. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе T2-БА [212].

Патогены, включая бактерии, вирусы и грибки, а также аллергены и поллютанты, могут вызывать повреждение эпителия, в котором важную роль играют протеазы, кодируемые этими агентами. Повреждение эпителия приводит к повышенной экспрессии и высвобождению аларминов: IL-33, IL-25 и стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), которые стимулируют клетки ILC2 к продукции IL-5

и IL-13 (рис. 4). Тканевые резидентные тучные клетки и базофилы, рекрутированные с периферии или полученные в результате дифференцировки предшественников *in situ*, также могут генерировать эти цитокины. IL-5, высвобождаемый из циркулирующих Th2-клеток, и другие факторы роста, такие как IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), стимулируют дифференцировку эозинофилов, пролиферацию в костном мозге, которые затем рекрутируются в дыхательные пути под влиянием эозинофильных хемокинов. Тучные клетки также продуцируют простагландин D2 (PGD2), который связывает родственный ему рецептор CRTH2 на клетках Th2, ILC2, вызывая высвобождение цитокинов. IL-4 и IL-13, продуцируемые этими различными типами клеток, увеличивают выработку слизи за счет экспрессии генов муцина, включая MUC5AC.

Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях — характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА. Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда — поздним развитием заболевания и наличием сопутствующих назальных полипов. Большая часть пациентов с этим типом воспаления дыхательных путей хорошо отвечают на ИГКС, заболевание протекает у них в легкой или среднетяжелой степени. Больные тяжелой эозинофильной БА характеризуются сниженным ответом или полным его отсутствием на лечение ГКС. Пациенты с тяжелой эозинофильной БА имеют неконтролируемое заболевание с частыми и тяжелыми обострениями. В результате длительной персистенции эозинофильного воспаления в дыхательных путях пациентов с тяжелой БА развиваются необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов, которые включают: бокаловидноклеточную гиперплазию желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз. Эти изменения коррелируют с тяжестью БА и, наряду с частыми обострениями, приводят к прогрессирующему снижению функции легких. Традиционная терапия, включая ИГКС, практически не оказывает влияния на этот процесс [225].

Аллергическая T2-астма

IgE-обусловленные реакции составляют основу патогенетического механизма во многих, если не в большинстве случаев БА. В фазе сенсибилизации дендритные клетки захватывают ингаляционные аллергены, процессируют их до линейных пептидов и представляют наивным CD4+ T-клеткам в реги-

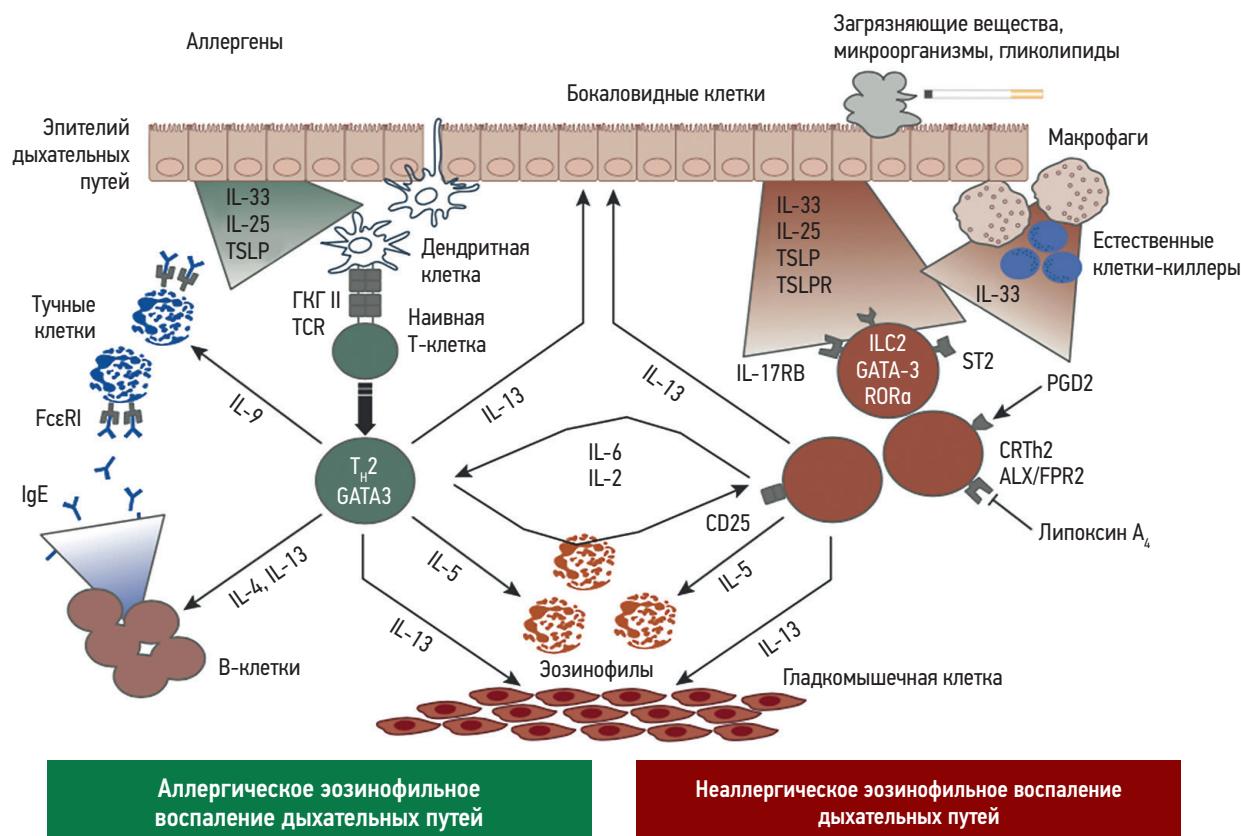


Рис. 4. Роль врожденных и приобретенных клеток иммунной системы и цитокинов в развитии эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы (по Brusselle G.G., 2013 [224])

Примечание: ALX/FPR2 – рецептор липоксина A₄; CRTh2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на Th2-клетках; FcεRI – высокоаффинный рецептор IgE; GATA-3 – GATA-связывающий белок 3; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; IL-17RB – IL-17 рецептор B; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; ГКГ II – главный комплекс гистосовместимости II; PGD2 – простагландин D2; RORα – орфанный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты α; TCR – T-клеточный рецептор; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TSLPR – рецептор тимусного стромального лимфопоэтина.

ональном лимфоузле, превращая их в Th2, которые обуславливают переключение В-клеток на синтез аллерген-специфических IgE (рис. 5) [226]. Последние, образующиеся в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии лиц, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к IgE (FcεRI) тучных клеток. Это приводит к сенсibilизации клеток и слизистой оболочки дыхательных путей. При последующем контакте с АГ он связывается со специфическими к нему IgE на поверхности тучной клетки и базофилов, приводя к их активации и высвобождению биологически активных медиаторов (гистамина, триптазы, цистеин-лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов). Эти медиаторы вызывают отек слизистой дыхательных путей и бронхokonстрикцию – ключевые симптомы раннего аллергического ответа. События, вызванные медиаторами тучных клеток и базофилов во время раннего ответа, приводят к выработке и высвобождению цитокинов, таких как IL-3, -4, -5 и -13, хемокины и ГМ-КСФ, которые рекрутируют нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, Т-клетки и макрофаги в область воспаления (рис. 5) [226]. Этот процесс, известный как поздний аллергический/астматический ответ, развивается спустя часы после контакта

с аллергеном и способствует гиперсекреции слизи, воспалению дыхательных путей и развитию БГР – основного клинического маркера БА. Поздний ответ может переходить в хронический воспалительный, вызываемый повторным воздействием специфического аллергена, стимулирующего аллерген-специфические Th2 и тучные клетки. Последние, в свою очередь, способствуют дополнительной продукции IgE и росту эозинофилии. IgE регулирует экспрессию FcεRI на тучных клетках и базофилах: высокий уровень IgE в сыворотке крови приводит к высокой экспрессии рецепторов и активации клеток в ответ даже на небольшой антигенный стимул [226]. Помимо запуска и поддержания аллергического воспаления в нижних дыхательных путях IgE через FcεRI плазмоцитоидных дендритных клеток редуцирует продукцию IFN I типа, снижая анти-вирусный иммунитет. Участие IgE в формировании аллергического воспаления осуществляется через активацию не только FcεRI, но и низкоаффинного рецептора (CD23, или FcεRII), расположенного преимущественно на В-лимфоцитах. Взаимодействуя с FcεRII на В-клетках, IgE активирует их способность захватывать аллерген и, таким образом, усиливать аллергическую реакцию, через FcεRII IgE

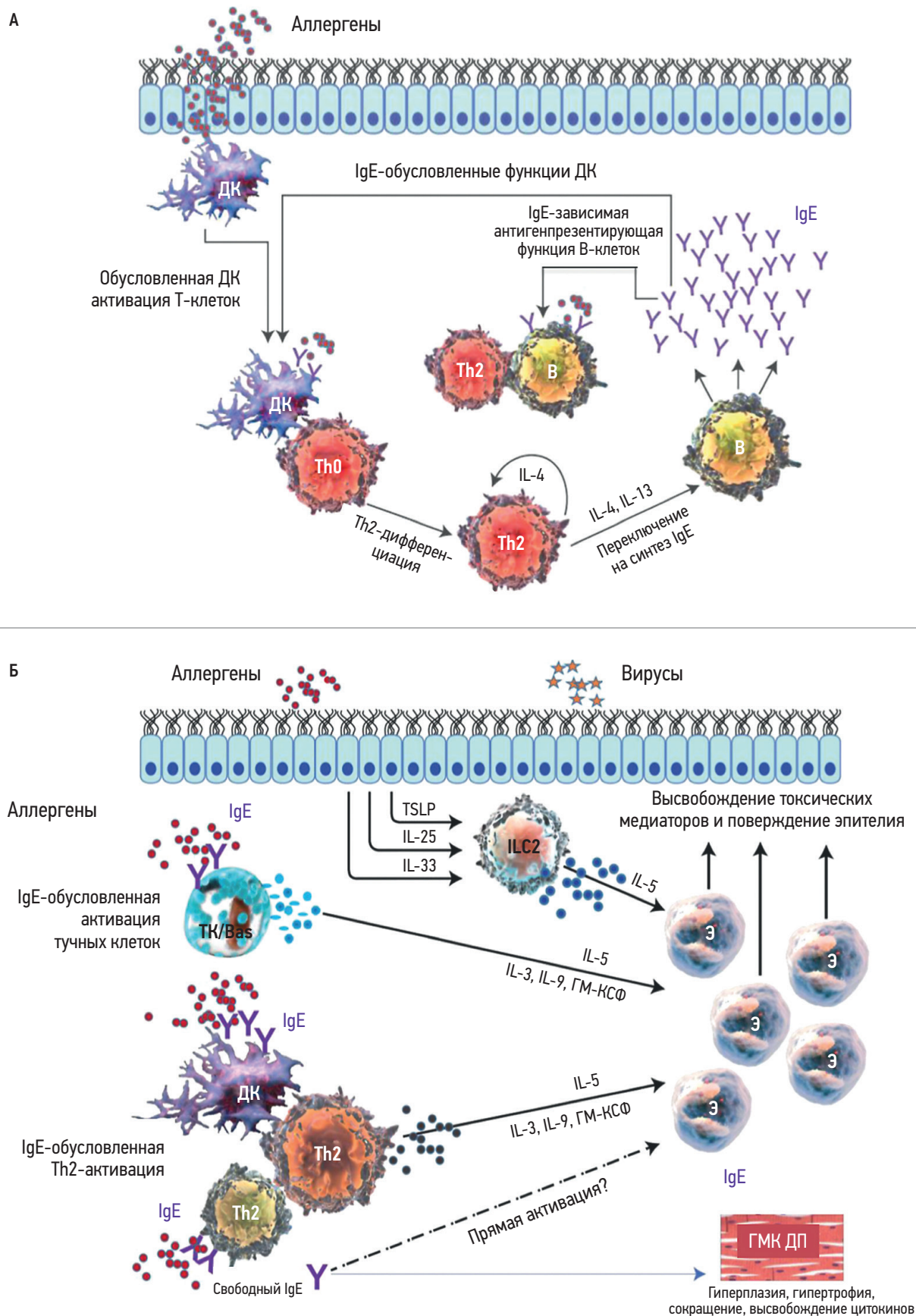


Рис. 5. Роль иммуноглобулина Е в аллергическом каскаде (по Matucci A. et al., 2018 [228]): А – фаза сенсibilизации от распознавания антигенов к синтезу IgE; Б – эффекторная фаза раннего и позднего ответа

Примечание: ДК – дендритные клетки; Th – Т-хелпер; IL – интерлейкин; ТК – тучные клетки; Б – базофилы; В – В-клетки; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; Э – эозинофилы; GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор; ГМК ДП – гладкомышечные клетки дыхательных путей).

способствует выживаемости, повышает миграцию эозинофилов, индуцирует высвобождение фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и процесс ремоделирования [227]. Таким образом, активация аллергического каскада IgE при постоянной стимуляции аллергеном приводит к возникновению хронического аллергического воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА, при этом IgE является ключевым поддерживающим элементом этого порочного круга.

Однако роль IgE не исчерпывается только описанным процессом. Важным аспектом его патогенетического участия является влияние на процесс ремоделирования, обусловленный наличием Fc ϵ RI и Fc ϵ RII на гладкомышечных клетках дыхательных путей, причем не только косвенно — за счет индукции и поддержания эозинофильного воспаления, но и непосредственно. В исследованиях *in vitro* на гладкомышечных клетках из биопсийного материала стенки бронхов больных БА по сравнению с контролем (здоровые субъекты) было показано, что IgE дозозависимо повышает депозицию экстрацеллюлярного матрикса и общего коллагена (особенно значимо — коллагена I и III типов) у пациентов с БА [229, 230]. В этих же исследованиях было продемонстрировано, что IgE дозозависимо повышает депозицию фибронектина и более значимо стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в образцах больных БА, по сравнению со здоровыми лицами. Важно, что IgE влиял на процесс ремоделирования изолированно, без присутствия аллергена, и добавление последнего не привело к усилению действия. При этом предварительная (30–60 мин) обработка клеток анти-IgE-антителами (омализумабом) уменьшает эти процессы у больных БА [229, 230]. Проведенные *in vitro* работы были подтверждены клиническим исследованием, показавшим, что добавление омализумаба к обычной терапии БА в течение 16 нед. привело к значительному уменьшению толщины стенки дыхательных путей [231]. В другом исследовании сообщалось, что лечение омализумабом в течение 1 года позволило уменьшить толщину ретикулярной базальной мембраны, а также инфильтрацию эозинофилами слизистой бронхов у пациентов с БА [232].

Аллергический фенотип T2-БА обычно проявляет себя в детстве (до 12 лет), и большинство пациентов хорошо отвечают на терапию ГКС. Зачастую такая БА ассоциирована с другими заболеваниями, связанными с T2-воспалением, такими как аллергический ринит, атопический дерматит / экзема и эозинофильный эзофагит.

Неаллергическая T2-астма

Другим четко определенным подфенотипом T2-БА является поздняя эозинофильная T2-БА с началом во взрослом возрасте, обычно связанная с заболеванием околоносовых пазух, полипозом носа, иногда с АИРЗ (аспирин-индуцированным респираторным заболеванием) и гораздо реже — с аллергией.

Несмотря на сходное повышение T2-биомаркеров, многие факторы отличают БА, дебютировавшую во взрослом возрасте, от начавшейся в детском возрасте. Этот фенотип возникает как внутренняя (эндогенная) БА и идентифицируется в большинстве кластеров, включающих воспалительные переменные [233, 234]. В отличие от БА с ранним началом, данный субфенотип менее чувствителен к кортикостероидам и часто требует лечения системными ГКС (сГКС). Вместе с тем реже встречаются острые тяжелые обострения, требующие инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (за исключением реакции на нестероидные противовоспалительные препараты у восприимчивых пациентов). Необходимо отметить, что T2-воспаление при этом фенотипе подтверждается сильным ответом на блокаду IL4R α , как клинически, так и биологически в ткани назального полипа, где наблюдается заметное снижение хемокинов T2 [235]. Важно отметить, что IL-5 является критическим цитокином для этого фенотипа. По крайней мере в 2 исследованиях отмечена большая эффективность ингибирования пути анти-IL-5 у пациентов с этим эозинофильным фенотипом T2-БА, дебютировавшем во взрослом возрасте, по сравнению с заболеванием, начавшемся в детстве [236, 237]. Высокая степень чувствительности к анти-IL-5/5R (в отношении БА) и блокада IL-13 посредством анти-IL-4R α -терапии подтверждают предполагаемую механистическую связь с клетками ILC2.

Относительно недавно выявленные ILC представляют собой уникальную группу врожденных иммунных клеток, не имеющих аллерген-распознающих рецепторов, характерных для T- и B-лимфоцитов, и играющих важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза, прежде всего, слизистых оболочек. Эти клетки быстро продуцируют цитокины в ответ на такие сигналы со стороны эпителиальных клеток, как IL-25, -33, -1 β и TSLP. По аналогии с T-клетками, продуцирующими различные цитокины и определяющими их тип (тип 1 — Th1, тип 2 — Th2, тип 3 — Th17 и Th22), ILC также подразделены на 3 типа по профилю цитокинов и функциональной активности: ILC1, ILC2 и ILC3 — по сути, копии соответствующих типов T-клеток [238]. Так, ILC1 продуцируют IFN- γ и TNF- α , ILC2 — те же цитокины, что и Th2 (IL-5, -9, -13), а ILC3 — IL-17A, IL-22, GM-CSF и TNF- α . Выявление ILC2 в легких, где они могут активно продуцировать IL-5 и IL-13 в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий, привело к новому пониманию механизма, лежащего в основе БА (рис. 4). Во многих экспериментах продемонстрирована важная роль ILC2 в аллергической БА. Причем экспозиция сенсибилизированных мышей с *Alternaria alternata* приводила к росту уровня IL-33, обусловленного ILC2, и формированию стероид-резистентной БГР [239]. Респираторные вирусы стимулируют продукцию IL-25 и IL-33 эпителиальными клетками дыхательных путей, что,

в свою очередь, приводит к активации ILC2 с последующей продукцией IL-5 и IL-13, развитием эозинофильного воспаления и БГР. Таким образом, респираторные вирусы, стимулируя ILC2, могут приводить к развитию БА или ее обострению. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что ILC2, ILC3, а также Th17 могут играть важную роль в формировании стероид-резистентной БА [238].

Хотя считается, что тучные клетки и/или базофилы также задействованы в механизмах развития поздней эозинофильной Т2-БА, особенно в отношении АИРЗ, концентрации специфического сывороточного IgE часто бывают низкими. Лейкотриены также играют значимую роль при этом фенотипе БА. У этих пациентов они вырабатываются в большом количестве, а ингибирование 5-липоксигеназы или применение ингибиторов рецепторов цис-лейкотриенов улучшает исходы, особенно у пациентов с чувствительностью к аспирину. Эпителиальный и эозинофильный / Т2-связанный фермент 15 липоксигеназа-1 (15LO1) также представляется важным для этого фенотипа. Недавнее исследование РНК-секвенирования отдельных клеток подтверждает первичную связь с эпителиальными клетками полипов верхних дыхательных путей / носа. Эти данные по мРНК были подтверждены на уровне белка, где 15LO1 был необходим для экспрессии эозинофильного хемокина эотаксин-3/CCL26 [240, 241]. В метаанализе полногеномных исследований был идентифицирован полиморфизм кодирующего одиночного нуклеотида (SNP) в 15LO1, связанный с мутацией потери функции, сильно защищающей от развития полипов [242]. Наконец, у некоторых пациентов с фенотипом поздней Т2-БА были идентифицированы локальные аутоантитела в мокроте, но связь с системными аутоиммунными реакциями неясна [243].

Тяжелая Т2-астма

У некоторых пациентов отмечается выраженная активность Т2-воспаления, несмотря на применение высоких доз иГКС. В этих случаях на Т2-реакции могут влиять дополнительные иммунные пути, различные источники клеток и воспаление более дистальных отделов легких. Исследования дистальных отделов легких при Т2-БА немногочисленны. Тем не менее в эпителиальных клетках дистальных отделов дыхательных путей были зарегистрированы повышенная экспрессия генов Т2-цитокинов [244]. В исследовании ATLANTIS было отмечено, что дисфункция мелких бронхов присутствует у всех пациентов с БА, но особенно выражена при тяжелой форме [245]. Малые дыхательные пути недоступны для большинства иГКС с крупными частицами и достижимы только для сГКС, что определяет частое назначение таких препаратов при тяжелой форме заболевания. Также выявлено усиленное воспаление ткани мелких дыхательных путей, в т. ч. наличие

тучных клеток в их внутренних и наружных стенках у пациентов с БА высокой тяжести [246].

У пациентов с очень тяжелой БА и зависимостью от сГКС при видеоторакоскопической биопсии тканей были выявлены неказеозные гранулемы в дистальном отделе легкого в подмножестве, без связи с эозинофильным гранулематозом с полиангитом. Наличие гранул предполагает другой иммунный ответ в дополнение к стойкому Т2-воспалению и наличию тучных клеток [247]. Традиционно БА связывают с аллергическим, а не с аутоиммунным воспалением, однако выяснилось, что многие из этих очень тяжелых пациентов имеют личную или семейную историю аутоиммунного заболевания, чем подтверждается потенциальное участие аутоиммунитета.

Сообщалось также, что путь IL-6 активируется в связи с повышенной эозинофилией в крови и инфильтрацией Т-клетками и/или макрофагами дыхательных путей у пациентов с более тяжелой степенью заболевания и склонностью к обострению, наряду с усилением врожденных иммунных путей (IL-1 β , Toll-подобные рецепторы – TLR) [248]. Важно отметить, что авторами не получены подтверждения роста системного IL-6 при этом сложном фенотипе Т2-БА, в отличие от исследований, демонстрирующих связь ожирения, БА и повышенного уровня IL-6 в сыворотке.

У некоторых пациентов с тяжелой Т2-БА также доказан очень высокий уровень экспрессии генов Т2-воспаления в мокроте, связанного с пожилым возрастом, ухудшением функции легких и более тяжелым течением заболевания [249]. Этот «ультравысокий» Т2-фенотип наблюдался в связи с увеличением количества дендритных клеток CD11b+/CD103-/IRF4+ в мокроте. Остается неясным, влияют ли они антиген-зависимым путем на этот фенотип и связанную с ним тяжесть заболевания [213].

Как известно, три из существующих биологических препаратов, направленных на Т2-воспаление, показали эффективность при тяжелой, зависимой от сГКС БА, подтверждая важную роль Т2-иммунитета при этом фенотипе. Между тем некоторые из наиболее тяжелых пациентов остаются невосприимчивыми к таргетным методам лечения, несмотря на повышение традиционных Т2-биомаркеров [250–252]. Индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), основной фермент, способствующий образованию NO в дыхательных путях человека, повышается под действием IFN- γ , а также IL-4 и IL-13. Таким образом, можно предположить, что рост уровня FeNO может быть вызван не только Т2-воспалением [253]. Многие дополнительные факторы вызывают эозинофилию крови – можно предположить, что и другие факторы, не связанные с Т2, могут повышать эти биомаркеры. Это подтверждает необходимость выявления более специфических биомаркеров Т2-воспаления, особенно с учетом того, что для его подавления используются дорогостоящие биологические препараты.

Биомаркеры T2-астмы

Биомаркер является измеримым показателем, с помощью которого можно оценить нормальные или патологические биологические процессы либо фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство [254]. Действительный, валидный, биомаркер соответствует нескольким ключевым критериям:

- позволяет различать состояние болезни и здоровья в силу высоких положительных и отрицательных прогностических значений;
- дает возможность судить о прогнозе заболевания и клинических результатах;
- меняется с прогрессированием заболевания и «нормализуется» при успешном лечении;
- надежен и воспроизводим в клинических условиях с небольшими или отсутствующими ежедневными колебаниями;
- легко определим в условиях реальной практики и эффективен с точки зрения стоимости [255].

В последние годы предпринимались постоянные усилия по выявлению биомаркеров, применимых в клинической практике для лечения БА. Однако было описано лишь несколько биомаркеров, указывающих на БА с высоким уровнем T2-воспаления (IgE, эозинофилы в крови и/или мокроты, FeNO и периостин), причем их применение в диагностике, прогнозе и терапии до сих пор остается неоднозначным [212].

Эозинофилы мокроты

При T2-БА (как аллергического, так и неаллергического фенотипа) выявляется повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови. У больных БА, не получавших ИГКС, признаком эозинофильной БА считают количество эозинофилов $> 3\%$ от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [256]. Индуцированная мокрота — это неинвазивный метод, который позволяет количественно определить паттерн воспалительных клеток в дыхательных путях пациентов с БА [257]. Чтобы получить образцы для анализа мокроты, пациенты ингалируют 3%-ный гипертонический раствор хлорида натрия в течение 20 мин. Откашливаемую все это время мокроту центрифугируют, окрашивают и анализируют путем количественного определения числа различных типов клеток в образце [257].

Результаты многочисленных исследований подтверждают важную роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА. Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа заболевания считают определение эозинофилов в мокроте. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью ($> 80\%$) и специфичностью (95%) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА [258]. Рост количества эозинофилов (в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ),

или в слизистой бронхов) связан с неадекватным контролем симптомов [258] и у многих пациентов является патогномичным признаком тяжелой неконтролируемой БА. Увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях и периферической крови ассоциируется с увеличением частоты обострений заболевания, высоким бременем симптомов и нарушением функции легких: выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в провокационном тесте с метахолином; эозинофилия мокроты часто коррелирует с уровнем FeNO [259]. Напротив, поддержание низкого числа эозинофилов сопровождается меньшим числом обострений и госпитализаций.

Количество эозинофилов в индуцированной мокроте может быть использовано в качестве маркера адекватности проводимой противовоспалительной терапии. Установлено, что коррекция объема терапии противовоспалительными средствами на основании показателей содержания эозинофилов мокроты привело к значимому сокращению количества тяжелых обострений БА и госпитализаций по этому поводу, по сравнению со стандартной терапией (на основании рекомендаций Британского торакального общества) [260]. Вместе с тем следует отметить, что дозы ИГКС и оральных ГКС в группах, получавших лечение, базирующееся на 2 разных подходах (с коррекцией по эозинофилии мокроты и по выраженности симптомов, соответствующих британским национальным рекомендациям), статистически значимо не отличались.

Руководство GINA (*Global Initiative for Asthma* — Глобальная инициатива по БА) рекомендует использовать количество эозинофилов в мокроте пациентов с БА (особенно тяжелой или плохо контролируемой) для корректировки лечения ГКС в центрах, которые имеют опыт работы с этой методикой [261]. Определение эозинофилии мокроты является не только подтвержденным биомаркером для кортикостероидной, но и для биологической терапии [262]. Моноклональные антитела против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) улучшали качество жизни и снижали частоту обострений у пациентов с эозинофилией мокроты $> 3\%$ [263, 264]. Дупилумаб, таргетная терапия против IL-4R α , которая модулирует путь IL-4/IL-13, также улучшает контроль над БА и функцию легких у больных БА с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$) [265]. Однако получение индуцированной мокроты — технически трудоемкий процесс, недоступный в условиях рутинной клинической практики (требуется лаборатория и обученный персонал), что существенно ограничивает ценность эозинофилии мокроты в качестве биомаркера.

Эозинофилы крови

Определение уровня эозинофилов в крови не имеет диагностического значения при БА, но может служить суррогатным прогностическим

биомаркером для выбора терапии у пациентов с БА, в основе которой лежит воспаление 2-го типа, т. е. с аллергической и эозинофильной. Исследование, проведенное на обширной когорте в Великобритании, показало, что у пациентов с количеством эозинофилов в крови > 400 клеток в 1 мкл значительно чаще возникали серьезные обострения БА (ОШ – 1,42), острые респираторные симптомы (ОШ – 1,28), а шансы на достижение общего контроля над БА снижались (ОШ – 0,4), чем у лиц с количеством эозинофилов ≤ 400 клеток в 1 мкл [266]. Другое исследование показало, что эозинофилия в крови (> 400 клеток в 1 мкл) является фактором риска обструкции дыхательных путей у пациентов с БА (даже у тех, у кого нет симптомов) и предсказывает прогрессивное снижение функции легких независимо от статуса курения [267].

Содержание эозинофилов в крови может предсказать ответ на терапию ГКС. У детей с atopической БА и эозинофилией ≥ 300 клеток в 1 мкл ежедневное использование иГКС связано с увеличением числа дней контроля над БА и снижением частоты обострений [267]. Данные предыдущих исследований показали, что количество эозинофилов в крови может быть полезным для мониторинга ответа на пероральные ГКС: корректировка дозы для поддержания уровня эозинофилов в крови < 200 клеток в 1 мкл была успешной в предотвращении обострений, улучшении контроля над БА и в результате позволила использовать меньшую дозу преднизолона [268]. Повышение дозы иГКС связано с уменьшением эозинофилии в крови [269], но исследования о подборе дозы иГКС на основании мониторинга эозинофилов в крови с целью поддержания контроля над БА на данный момент отсутствуют.

С учетом сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения эозинофилов в крови. При этом пороговым значением в настоящее время считают показатель ≥ 150 клеток в 1 мкл, который является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной тяжелой БА. В недавнем исследовании показано, что у курящих и некурящих пациентов с БА зрелого возраста диагностическая точность определения эозинофилов в крови и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов [270]. Пороговое значение эозинофилов в крови $< 0,09 \times 10^9 / л$ было ассоциировано с отсутствием эозинофилии дыхательных путей у 92% пациентов, в то время как значение $\geq 0,41 \times 10^9 / л$ связано с содержанием эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ от общего количества лейкоцитов у 95% пациентов [270]. Поэтому в обычной практике эозинофилия крови может рассматриваться как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с БА.

Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-БА: моноклональных антител против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб), против рецептора IL-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов IL-4/IL-13 (дупилумаб) [271–274]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток в 1 мкл для большинства биологических препаратов, за исключением дупилумаба (≥ 150 , но $\leq 1\,500$ клеток в 1 мкл, а для стероидозависимой БА – независимо от уровня эозинофилов в крови) и реслизумаба (400 клеток в 1 мкл). Во многих исследованиях отмечалась следующая тенденция: чем выше уровень эозинофилов крови, тем лучше ответ на биологические препараты, по сравнению с пациентами без эозинофилии крови.

Измерение фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе

NO играет ключевую роль в биологии легких в качестве бронходилататора и медиатора воспаления и вырабатывается в легких во время превращения аминокислоты L-аргинин в L-цитруллин под действием фермента – NO-синтазы. Оксид азота образуется в эпителии дыхательных путей в результате индуцибельной активации NO-синтазы в процессе аллергического воспаления [275]. Уровень FeNO < 25 ppb (частей на миллиард) является нормальным у взрослых, а уровень > 50 ppb рассматривается как повышенный. Эксперты Американского торакального общества (ATS) рекомендуют интерпретировать значения FeNO от 25 до 50 ppb (20–35 ppb у детей) с осторожностью и со ссылкой на клинический контекст [276]. Определение FeNO, выступающего суррогатным маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях, – относительно простой, быстрый, неинвазивный и воспроизводимый метод. Эксперты ATS и Европейского респираторного общества стандартизовали метод измерения FeNO с целью применения в лечении БА [277]. В клинических исследованиях показано, что высокий уровень FeNO (> 47 ppb) связан с эозинофильным воспалением в дыхательных путях, хорошим ответом на иГКС и является прогностическим фактором обострений БА [278, 279]. У больных БА эозинофилия мокроты зачастую прямо коррелирует с содержанием FeNO. Его определение может использоваться для выявления низкой приверженности к стероидной терапии, поскольку этот биомаркер очень чувствителен к иГКС. Это же его свойство можно использовать для выявления пациентов, рефрактерных к ГКС-терапии, для которых целесообразно подобрать другой вид лечения вместо эскалации доз иГКС. Несмотря на то, что FeNO является признанным и воспроизводимым маркером БА, результаты клинических исследований по оценке этого маркера для подбора терапии БА довольно противоречивы.

В рандомизированном исследовании 118 пациентов с БА не было показано разницы в частоте обострений и дозе иГКС на протяжении года терапии на основании измерений FeNO и традиционного клинико-функционального подхода [280]. Еще 2 исследования тоже не показали разницы в частоте обострений БА, хотя в одном из них доза иГКС была снижена [279], а в другом выраженность БГР у детей снизилась [281]. В последнем случае терапию подбирали в соответствии с уровнем FeNO. Было показано снижение частоты обострений в группе беременных с БА, которым дозу иГКС подбирали на основании уровня FeNO, по сравнению с традиционным назначением иГКС на основании клинико-функциональных параметров [282]. Пациенты с повышенным уровнем FeNO проявили больший эффект от терапии омализумабом. Именно FeNO стал лучшим предиктором ответа на омализумаб среди других биомаркеров [283]. Пациенты с тяжелой БА и уровнем FeNO ≥ 50 ppb проявляли лучший ответ на меполизумаб [284] или бенрализумаб [285]. Наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдалось у пациентов с высоким профилем 2 биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), что свидетельствует о целесообразности применения комплекса биомаркеров у больных тяжелой БА. Более того, при лечении дупилумабом происходило постепенное снижение уровня FeNO [273].

Периостин

Периостин – матриксный протеин, которые секретируется эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на воздействие IL-13, стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, а также снижает эластичность бронхиального эпителия. Периостин ассоциирован с развитием фиброза и коррелирует с выраженностью эозинофильного воспаления в дыхательных путях, видимо, являясь важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [286]. Экспрессия периостина усилена в дыхательных путях пациентов с БА и может быть измерена в сыворотке крови пациентов. Повышение его уровня в сыворотке крови связано с более выраженной и зачастую фиксированной обструкцией дыхательных путей [287, 288] и более заметным снижением функции легких [289, 290]. В ряде исследований пациенты с плохо контролируемой БА, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значимо больший эффект в ответ на анти-IL-13-препараты лебрикизумаб и тра-loкинумаб, что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против IL-13 будет наиболее эффективной. В настоящее время применение этого биомаркера ограничено необходимостью установить и валидировать пороговые (высокие и низкие) уров-

ни периостина в крови и стандартизовать методику определения этого биомаркера. Кроме того, специфичность периостина в отношении БА может быть под вопросом, если учесть его роль при поражении почек, метастатических опухолях, переломах костей и остеопорозе.

Иммуноглобулин E

К IgE относятся антитела, опосредующие реакции гиперчувствительности 1-го типа и играющие ключевую роль в патогенезе аллергической БА. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами к нему на тучных клетках и базофилах, в конечном итоге приводя к продукции T2-цитокинов и развитию эозинофильного воспаления в дыхательных путях. При этом действие IL-4 является ключевым звеном в переключении синтеза B-лимфоцитами иммуноглобулинов на класс IgE [291]. Сывороточный IgE также тесно связан с риском развития БА [292]. Исследования, проведенные на педиатрических когортах больных, показали, что более высокий сывороточный IgE связан с атопией (повышенной чувствительностью к аэроаллергенам), БГР, утолщением бронхиальной стенки и более тяжелой БА [293]. Значительная обратная связь ранее была обнаружена между общим сывороточным IgE и ОФВ₁/ФЖЕЛ в общей популяции, независимо от статуса курения и БА [294]. Общий сывороточный IgE не предсказывает ответ на омализумаб несмотря на то, что эта молекула является не только лекарственной мишенью, но и основой для расчета его дозы. Выше уже отмечалось, что клиническая эффективность омализумаба в виде снижения частоты обострений продемонстрирована у больных, сочетающих высокий уровень сывороточного IgE с повышенным уровнем FeNO, сывороточного периостина и эозинофилией крови. Проспективное исследование показало, что снижение уровня свободного сывороточного IgE по сравнению с исходным уровнем после 16–32 нед. лечения омализумабом было связано со снижением числа обострений БА в последующие 2 года наблюдения [295].

Таким образом, клиническая значимость определения общего уровня IgE в сыворотке крови ограничена его низкой специфичностью по отношению к БА и другим аллергическим заболеваниям. Что касается определения специфических sIgE, то это основной этап специфического аллергологического обследования, направленного на определение причинно-значимого аллергена, и, стало быть, sIgE – важный диагностический биомаркер аллергической БА.

Не-T2- или T2-низкая астма

Определение фенотипа без T2 или с низким уровнем T2-воспаления определяются отсутствием T2 признаков и биомаркеров в противоположность наличию/активации признаков других иммунных ответов. К сожалению, этот подход сильно зависит

от определений, используемых для определения признаков Т2-иммунного ответа. Измерение эозинофилии мокроты, эозинофилов крови или FeNO с большей вероятностью выявит повышенный уровень Т2, поскольку будет собрано больше измерений или проанализированы биомаркеры. Кроме того, использование пороговых значений ≥ 3 по сравнению с $\geq 1,5\%$ для эозинофилов мокроты или FeNO > 19 по сравнению с > 25 или даже > 35 частей на миллиард дает очень разные проценты пациентов с Т2-высоким и Т2-низким воспалением. Таким образом, процент БА, которая существует при отсутствии какого-либо повышения Т2-биомаркера или даже гранулоцитарного воспаления в течение определенного периода времени, в настоящее время неизвестен. НеТ2-БА обычно ассоциируется с более поздним началом заболевания, длительным течением болезни иногда применением высоких доз кортикостероидов, более легким и стабильным течением заболевания и, вероятно, чаще всего с ожирением [296, 297]. Функция легких, как правило, лучше, часто с меньшей обструкцией, измеренной по ОФВ₁/ФЖЕЛ, что, возможно, способствует меньшему бронхолитическому ответу, обычно наблюдаемому у этих пациентов [298]. У пациентов может быть выраженная симптоматика, но, как правило, меньше угрожающих жизни обострений [233, 299]. Чаще всего они плохо реагируют на кортикостероиды, даже при системном введении. Несмотря на это, их часто лечат этими препаратами в течение длительного периода времени, что только усугубляет ожирение и метаболическую дисфункцию [213].

БА, связанная с ожирением

Ожирение в сочетании с БА ухудшает симптомы и функцию легких у большинства пациентов, а характеристики, связанные с этим признаком, влияют на фенотип БА. Вместе с тем, у многих пациентов с тяжелой БА ожирение связано с персистирующим Т2-воспалением. Это персистирующее Т2-воспаление лечится повышением доз ГКС, как правило, с умеренными улучшениями, но с повышением аппетита, снижением уровня физической активности и увеличением веса. У этих пациентов ожирение является помехой, а не причиной заболевания [296, 297]. Не очень ясно, усугубляет ли ожирение Т2-воспаление или скорее запускает другой метаболический или иммунный путь, который аддитивно или синергетически взаимодействует с Т2-воспалением?

Однако, существует иная группа пациентов с БА и ожирением: как правило, это женщины с поздним началом БА и незначительными/отсутствием признаков Т2 воспаления [300, 301]. У них наблюдаются выраженные симптомы, умеренное снижение ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также малая обратимость обструкции бронхов после β_2 -агонистов. Все больше данных указывают на метаболическую дисфункцию

у этих пациентов, которая отслеживается по уровням С-реактивного белка и IL-6 в крови [302]. Изменения в микробиоме кишечника могут дополнительно способствовать этой метаболической дисфункции [303]. Гипертония и диабет, низкая функция легких и обострения более вероятны у пациентов с ожирением и повышенным уровнем IL-6. Таким образом, IL-6 может быть биомаркером метаболической дисфункции. Необходимы исследования, которые позволили бы определить, улучшает ли клинический сценарий специфическая блокада этого пути у пациентов БА с повышенным уровнем IL-6.

Другие возможные механизмы не Т2-БА с ожирением включают различные механические аномалии, такие как преждевременное закрытие мелких дыхательных путей в связи с увеличением жировой ткани. Интересно, что окружность талии связана с абсолютной ФЖЕЛ, но не с закрытием дыхательных путей, вызванным метахолином, в то время как индекс массы тела имеет более тесную связь [304]. Связанное с ожирением снижение ФЖЕЛ во время провокации метахолином, которое, как считается, вызвано закрытием дыхательных путей, может быть не реактивной бронхоконстрикцией в традиционном понимании, а скорее компрессионным, метаболическим или даже связанным с утомлением процессами. Учитывая отсутствие Т2-воспаления, маловероятно, что такие пациенты будут реагировать на современные противоастматические препараты. Скорее всего, ответ будет плохим также на ГКС и β_2 -агонисты. Эффективной терапией для них, по-видимому, в первую очередь является снижение массы тела. Таким образом, некоторые фенотипы ожирения можно рассматривать как вызванное ожирением торакальное заболевание с вторичными эффектами дыхательных путей, в отличие от первичного процесса дыхательных путей, более традиционно связанного с БА [213].

Нейтрофильная астма

Нейтрофильная БА продолжает рассматриваться в качестве клеточного фенотипа [305], который остается одним из наиболее часто изучаемых, о чем свидетельствуют обзорные статьи [306]. Однако специфичность этого фенотипа остается неясной. Тяжелая БА, отличная от 2-го типа, зачастую характеризуется нейтрофилией дыхательных путей [307]. Эта воспалительная картина может быть вызвана несколькими агентами, включая бактериальные и вирусные инфекции, курение сигарет, загрязнители воздуха и профессиональные химикаты. Такие триггеры окружающей среды активируют врожденные иммунные рецепторы, включая TLR и рецепторы распознавания образов (PRR), экспрессируемые на поверхности как эпителиальных, так и иммунных и воспалительных клеток дыхательных путей. Стимуляция TLR приводит к активации иммунных ответов, управляемых Th1- и Th17-лимфоцитами [308]. В частности, дифференцировка клеток Th17 требует скоординированного вмешательства транс-

формирующего фактора роста- β , а также IL-1 β , -6 и -23. Кроме того, взаимодействия PRR с молекулярными паттернами, связанными с опасностью (DAMP), и молекулярными паттернами, связанными с патогенами (PAMP), активируют инфламмасому NLRP3 (семейство рецепторов, подобных домену олигомеризации, связывающему нуклеотиды, пирриновый домен, содержащий 3 активации) [309]. Последний состоит из внутриклеточного мультибелкового комплекса, ответственного за стимуляцию каспазы-1 – протеазы, которая превращает предшественник IL-1 β в биологически активный цитокин, играющий важную роль в фиксации иммунофенотипа Th17. Этот воспалительный путь также вовлечен в патофизиологию бронхиальной гиперреактивности, связанной с ожирением. При тяжелой БА нейтрофильному воспалению дыхательных путей и поляризации Th17 также способствует нетоз – процесс, вызываемый инфекционными или неинфекционными стимулами. В данном случае нетоз состоит в высвобождении нейтрофильных ловушек (NET) – каркасных структур, которые состоят из внеклеточной ДНК, гистонов и зернистых белков, вытесняемых нейтрофилами; таким образом, формируются безъядерные элементы, называемые цитопластами [310]. После дифференцировки и активации лимфоциты Th17 играют центральную роль в индукции, сохранении и усилении нейтрофильной БА. Действительно, как Th17-лимфоциты, так и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3) секретируют IL-17A и IL-17F, которые избыточно экспрессируются в биоптатах бронхов у некоторых пациентов с тяжелой БА. В связи с этим следует отметить, что большое количество ILC3 присутствуют в жидкости БАЛ у пациентов с тяжелой БА [311]. Действуя на уровне бронхиальных эпителиальных клеток, субэпителиальных фибробластов дыхательных путей и моноцитов/макрофагов, IL-17A и IL-17F значительно увеличивают выработку мощных хемотактантов нейтрофилов, таких как CXCL8 (IL-8) и CXCL1 (GRO- α). IL-17-зависимая нейтрофильная БА часто связана с фармакологической резистентностью к ГКС, подавляющим апоптотическую гибель нейтрофилов и продлевающим их выживание [312]. Помимо Th17-клеток, в тяжелой нейтрофильной БА также играют роль (незначительную) IL-12-управляемая дифференцировка и активация Th1-клеток [313]. Фактически количество клеток Th1 и продукция цитокина Th1 IFN- γ увеличиваются при тяжелой БА [313].

При тяжелой форме заболевания также часто является смешанный нейтрофильно-эозинофильный эндотип. Действительно, линии клеток Th2/Th17, высвобождающие как IL-4, так и IL-17A, обнаружены в образцах крови, полученных от пациентов с БА [314]. Более того, в жидкости БАЛ, взятой у пациентов с тяжелой БА, присутствуют двойные положительные клоны Th2/Th17, секретирующие большое количество IL-4 и IL-17 [315]. В частно-

сти, эти Т-лимфоциты БАЛ могут характеризоваться одновременной экспрессией 2 транскрипционных факторов – GATA3 и ROR γ t; первый необходим для фиксации клеток Th2, второй – для поляризации Th17 [316].

Малогранулоцитарная БА является еще одним фенотипом/эндотипом, по-видимому, характеризующимся диссоциацией между ограничением воздушного потока и воспалением бронхов, на что указывает отсутствие соответствующей гранулоцитарной инфильтрации стенок дыхательных путей [297]. Поэтому была выдвинута гипотеза, что малогранулоцитарная БА является следствием структурных изменений гладкомышечных клеток дыхательных путей [297]. Однако даже при существенном отсутствии эозинофилов и нейтрофилов нельзя однозначно исключить участие воспалительных механизмов [313]. Действительно, другие типы воспалительных клеток, такие как тучные клетки, могут проникать в слой гладкомышечных клеток дыхательных путей, тем самым высвобождая медиаторы, участвующие в ограничении воздушного потока, ремоделировании дыхательных путей и ГРБ [317].

T2-ассоциированные заболевания

Исследования последних лет показывают, что T2-воспаление лежит в основе целого ряда заболеваний, причем не только респираторного тракта, но и кожи, гастроинтестинального тракта. Атопический дерматит, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит (ХПРС), T2-БА, эозинофильный эзофагит, эозинофильная ХОБЛ в большинстве своем имеют сходный тип воспаления и объединяются под названием T2-ассоциированных заболеваний. Хорошо известен такой феномен, как атопический марш, демонстрирующий взаимосвязи между аллергическими заболеваниями. Атопический дерматит, развивающийся в младенчестве или раннем детском возрасте, предвещает развитие БА и аллергического ринита и является отправной точкой для последующего формирования респираторной аллергии. Анализ 13 проспективных когортных исследований, включавшие в т. ч. наблюдение за детьми с рождения, показал, что у детей с атопическим дерматитом в раннем детстве риск развития БА в 2,14 раза выше, чем у детей без такового [318]. В другом исследовании распространенность АР и БА у 2 270 детей с диагностированным атопическим дерматитом составила почти 66%, т. е. к 3-летнему возрасту эти дети имели симптомы аллергического ринита либо БА или обоих заболеваний, причем их наличие коррелировало с плохим контролем дерматита [319]. По данным исследований, у ~ 45% больных атопическим дерматитом в дальнейшем развивается БА, а у 30–40% – аллергический ринит [320]. В настоящее время атопический дерматит представляется системным заболеванием, преимущественно обусловленным активностью Т-хелперов 2-го типа, при котором отмечена высокая распространенность

сопутствующих атопических состояний, в особенности у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением [321]. Нарушение целостности кожного барьера в силу генетических факторов (дефекты в гене филаггрина) или факторов окружающей среды, в т. ч. из-за расчесывания, приводит к облегченному проникновению аллергенов в кожу и активации иммунного ответа. Дендритные клетки презентуют аллергены наивным Т-клеткам, в результате чего те дифференцируются в Th2-клетки, продуцирующие T2-цитокины (IL-4, -5 и -13), и способствуют продукции аллерген-специфических IgE, связывающихся на поверхности эффекторных клеток с рецепторами. Кроме того, появляются Т-клетки памяти, специфичные к аллергену, которые могут мигрировать в другие органы-мишени. Таким образом, происходит сенсibilизация пациента к аллергену, и повторное взаимодействие с данным аллергеном может сопровождаться развитием различных

атопических заболеваний (рис. 6). Эпителиальная дисфункция характерна для 2-го типа воспаления и T2-ассоциированных болезней. При атопическом дерматите это многофакторная основная характеристика, включающая генетические факторы, такие как мутации филаггрина [322]. Дисфункция кожного барьера приводит к гиперстимулированным повреждающим иммунным реакциям, которые еще больше разрушают эпителий, создавая порочный круг. В последнее время было продемонстрировано, что IL-13 нарушает плотные контакты кожи и бронхиальный эпителий при атопическом дерматите и БА соответственно [323, 324]. Зрелые полипы у пациентов с ХПРС (отек стромы, отложение фибрина, потеря эпителиальных клеток) также представляют сниженную экспрессию молекул адгезии в сравнении со здоровой слизистой оболочкой [325].

Эпителий является не только пассивным физическим барьером, но и мощным модулятором

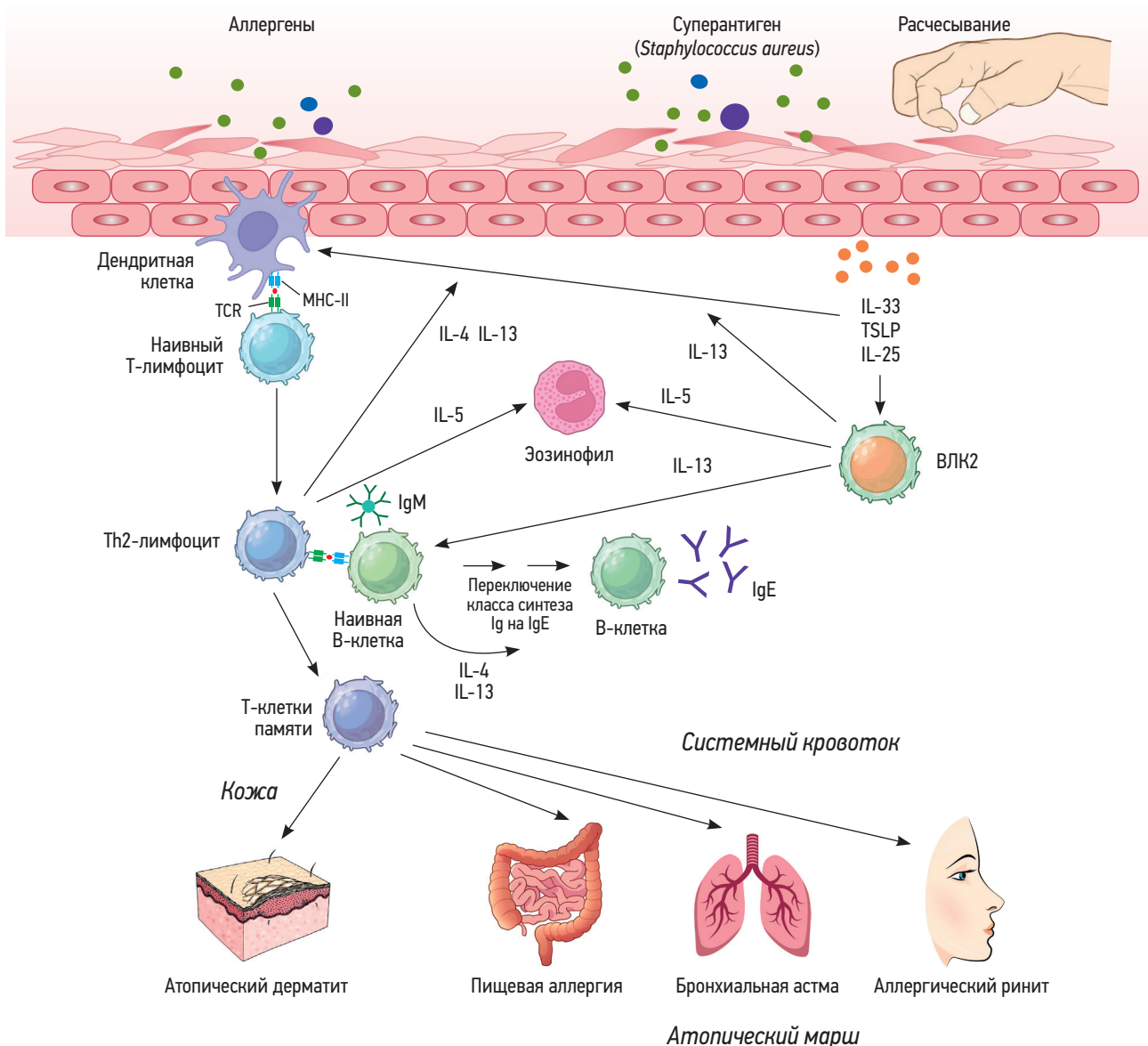


Рис. 6. Иммунологические механизмы атопического марша

иммунных реакций, прежде всего через секрецию аларминов (IL-25, IL-33, TSLP). TSLP из семьи IL-7 активирует клетки Лангерганса и преобразовывает их в про-Th2-фенотип при atopическом дерматите [326, 327]. И наоборот, стимуляция рецептора TSLP увеличивает секрецию IL-4 CD4+ Т-клетками [328]. TSLP из носовых полипов индуцирует более высокий уровень секреции IL-5 тучными клетками *ex vivo*, что показывает его важную роль в верхних дыхательных путях. Более высокая эпителиальная экспрессия TSLP обнаружена в бронхиальных биоптатах пациентов с БА, по сравнению со здоровыми добровольцами, и коррелирует с тяжестью заболевания [328]. Другим цитокином, секретируемым в основном эпителием, является IL-25, который гиперэкспрессируется в бронхиальной слизистой оболочке и дерме после воздействия на эпителий соответствующих аллергенов и триггеров, а также образуется в избытке в носовых полипах у пациентов с ХПРС [330, 331]. Примечательно, что рост продукции IL-25 в полипах связан с чувствительностью к ГКС [332, 333]. У пациентов с БА высокая экспрессия IL-25, определяемая в бронхиальной биопсии, связана с более высокой эозинофильной инфильтрацией, эозинофилами в мокроте и крови [334]. IL-33, член IL-1-семейства цитокинов, также участвует в воспалительной реакции 2-го типа. Этот цитокин вырабатывается не только эпителиальными клетками, но и клетками гладкой мускулатуры бронхов [335]. IL-33 вызывает сильную активацию врожденного иммунитета дыхательных путей 2-го типа, что приводит к эозинофильной инфильтрации [336]. В модели БА, воспроизведенной на мышах, с оценкой сокращения бронхов *ex vivo* стимуляция IL-33 коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей [337]. Генетические исследования при ХПРС также выявили связь между IL-33 и назальным полипозом [338]. Таким образом, цитокины-алармины про-T2 активируют Th2 и ILC2, приводя к гиперпродукции T2-цитокинов (IL-4, -5 и -13), формированию аллергической сенсibilизации и развитию преимущественно эозинофильного воспаления в тканях. T2-цитокины еще больше нарушают эпителиальные барьеры, приводя к формированию порочного круга «нарушение барьерной функции – нейроиммунная дисрегуляция – T2-воспаление».

Существуют четкие ассоциации между T2-ассоциированными заболеваниями. Они могут быть развивающимися последовательно или сопутствующими, например ХПРС и БА или atopический дерматит, аллергический ринит и БА. Учитывая общность патофизиологических механизмов, закономерно предположить, что уникальное таргетное лечение, нацеленное на иммунитет 2-го типа, способно привести к общему улучшению всех сопутствующих T2-заболеваний. Существуют доказательства этого, подкрепляемые сопутствующим улучшением состояния пациентов с БА и хроническим риносинуситом, БА и аллергическим ринитом, atopическим дерматитом

и БА. Другим интересным и пока нерешенным вопросом является потенциал терапии atopического дерматита в младенчестве с использованием специфического T2-лечения в том, что касается возможности сократить число респираторных заболеваний 2-го типа во взрослом возрасте. До сих пор нет данных, подтверждающих долгосрочный болезнь-модифицирующий эффект биопрепаратов при T2-заболеваниях. Возможным объяснением этого может быть нацеливание на конкретный цитокиновый путь без действия на общий иммунный T2-ответ, что наблюдается при аллерген-специфической терапии и приводит к болезнь-модифицирующему эффекту. Однако возможность лечить несколько заболеваний, воздействуя на общие патогенетические механизмы привлекательная цель для достижения в будущем. Но пока еще не хватает доказательств в поддержку таких стратегий. Междисциплинарная оценка пациентов, чтобы улучшить правильное распознавание и стратегию терапии различных заболеваний, опосредованных 2-м типом воспаления, является первым шагом к достижению этой цели. Безусловно, необходимы рандомизированные клинические, а также прагматические исследования, в которых оценивался бы междисциплинарный подход в сравнении со стандартным.

Литература

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222. <https://www.thelancet.com/gbd/summaries>.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998; 12: 315–335.
3. Janson C, Anto J, Burney P et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*. *Eur Respir J*. 2001; 18(3): 598–611.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
5. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102866. doi: 10.1183/13993003.02866-2021.
6. Pearce N, Sunyer J, Cheng S et al: Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. *Eur Respir J* 2000; 16(3): 420–426.
7. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in

17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J* 2022; 60: 2102865. doi: 10.1183/13993003.02865-2021.

8. Черняк Б.А. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и эффективность дифференцированных лечебных программ бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1999.

9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. М., 2012.

10. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992.

11. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Аллергология* 2002; 2: 10–15.

12. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области. *Пульмонология* 2001; 2: 50–55.

13. Burney P.G. The Burden of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7(49): 326–328.

14. Chuchalin A, Khaltayev N., Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD* 2014; 9 963–974.

15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 1993 (National Institutes of Health Publ. 95 – 3659, January 1995). Bethesda, 1995. 1–176.

16. Burney P.G., Laitinen L.A., Perdrizet S. et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an International comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940–945.

17. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2022; 32(5): 651–660. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660.

18. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.

19. Dusser D, Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation. *Allergy*. 2007; 62: 591–604.

20. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259–1260.

21. Liu A.H. Hygiene theory and allergy and asthma prevention. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007; 21: 2–7.

22. Castro M., Kraft M. *Clinical Asthma*. Mosby Elsevier, 2008, 516 p.

23. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18(10): 1076–1083. doi: 10.1038/ni.3829.

24. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358(9288): 1129–1133.

25. Klintberg B, Berglund N, Lilja G et al. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1151–1157.

26. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 860–865. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.012.

27. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1): 358–364.

28. Nicolai T, von Mutius E: Pollution and the development of allergy: the East and West Germany story. *Arch Toxicol Suppl* 1997; 19: 201–206.

29. von Hertzen L, Makela, MJ, Petays T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 151–157.

30. Laatikainen T., von Hertzen L, Koskinen JP, et al. Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase. *Allergy* 2011; 66(7): 886–92.

31. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(8): 701–709.

32. Birzele LT, et al. Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy* 2017; 72(1): 109–119. doi: 10.1111/all.13002.

33. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56(5): 661–667.

34. Bjorksten B, Sepp E, Julge K et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516–520.

35. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E et al. Distinct patterns of neonatal gutmicroflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 129–134.

36. Vebo HC, Sekelja M, Nestestog R, et al: Temporal development of the infant gut microbiota in immunoglobulin E-sensitized and nonsensitized children determined by the GA-map infant array. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(8): 1326–1335.

37. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 948–955, e1–3.

38. Jiung Jeong and Heung Kyu Lee. The Role of CD4+ T Cells and Microbiota in the Pathogenesis of Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(21): 11822. Published online 2021 Oct 31. doi: 10.3390/ijms222111822.

39. Tiffany C.R., Bäuml A.J. Dysbiosis: From fiction to function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2019; 317: G602–G608. doi: 10.1152/ajpgi.00230.2019.

40. Hufnagl K., Pali-Schöll I., Roth-Walter F., Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42: 75–93. doi: 10.1007/s00281-019-00775-y.
41. Demirci M., Tokman H.B., Uysal H.K., Demiryas S., Karakullukcu A., Saribas S., Cokugras H., Kocazeybek B.S. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol. Et. Immunopathol.* 2019; 47: 365–371. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.009.
42. Oyama N, Sudo N, Sogawa H et al: Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 107(1): 153–159, 2001.
43. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, et al: Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun* 2005; 73(1): 30–38.
44. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al: *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121(8): 3088–3093.
45. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J: Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(6): 561–569.
46. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Europ Resp J* 2011; 38: 295–302.
47. Mei-Sing Ong, Dale T. Umetsu, Kenneth D. Mandl. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Asthma Allergy and Immunol* 2014; 112: 441–445.
48. Patrick D.M., Sbihi H., Dai D.L.Y. et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: Evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 1094–1105. doi: 10.1016/S2213–2600(20)30052-7.
49. Stokholm J., Thorsen J., Blaser M.J. et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12. doi: 10.1126/scitranslmed.aax9929.
50. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739–1745.
51. Eder W., Ege M., von Muttius E. The asthma epidemic. *N. Engl J. Med* 2006; 355: 2226–2235.
52. Schaub B., von Muttius E. Obesity and asthma, what are the link? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 185–193.
53. Kilpelainen M, Koskenvuo M., Helenius H, Terho E. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 256–263.
54. Janssen NA, Brunekreef B, van Vliet P et al. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergen sensitization, bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1512–1518.
55. Guarneri M., Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581–1592.
56. Ober C. Asthma genetics in the post-GWAS era. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: S85–S90.
57. Granell R., Henderson A.J., Timpson N. et al. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 685–694.
58. Tavendale R., Macgregor D.F., Mukhopadhyay S., Palmer C.N. A polymorphism controlling *ORMDL3* expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 860–863.
59. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A. et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 69–80.
60. Liang L., Willis-Owen S.A.G., Laprise C., et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520: 670–674.
61. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(1): 1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.
62. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(1): 3–13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
63. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017; 278(1): 116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
64. Johansson E, Hershey GKK. Contribution of an impaired epithelial barrier to the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(2): 118–119. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.008.
65. Rubner F.J., Jackson D.J., Evans M.D. et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 501–507.
66. Lodge C.J., Lowe A.J., Gurrin L.C., et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 782–788.
67. Celedon J.C., Milton D.K., Ramsey C.D., et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 144–149.
68. Posa D., Perna S., Resch Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2): 541–549.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
69. Суровенко Т.Н. Сенсibilизация к клещам домашней пыли и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме: дисс. ... докт. мед. наук. Владивосток, 2005.

70. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы. Диагностика и лечение. Saarbrücken, Germany, Palmarium Academic Publishing, 2012.
71. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С. Изучение специфического IgE-ответа на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены у больных бронхиальной астмой. *Иммунология* 1996; 4: 39–41.
72. Ильина Н.И. Аллергопатология в различных регионах по результатам клинико-эпидемиологических исследований: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
73. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тярленкова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. *Пульмонология* 1999; 1: 42–49.
74. Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервазиева В.Б. Сравнительное изучение популяций клещей домашней пыли и экспозиции клещевых аллергенов (Der I, Der II) в квартирах больных с атопией. *Пульмонология* 1994; 4: 19–24.
75. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология* 2003; 1: 11–15.
76. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Мокроносова М.А. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсибилизации к бытовым аллергенам у атопических больных. *Иммунология*. 2016; 37(1): 25–28.
77. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М. Значение клещей домашней пыли в развитии атопиию *Российский аллергологический журнал*. 2018; 3: 30–34.
78. Matsui E.C., Wood R.A., Rand C. et al. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 87–92.
79. Ownby D.R. Will the real inner-city allergen please stand up? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 836–837.
80. Черняк Б.А. Эпидемиология бронхиальной астмы // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
81. Федоскова Т.Г. Сенсибилизация к аллергенам тараканов у больных атопической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к домашней пыли: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1996.
82. Liccardi G., Salzillo A., Calzetta L. et al. Can the presence of cat/dog at home be considered the only criterion of exposure to cat/dog allergens? A likely underestimated bias in clinical practice and in large epidemiological studies. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 61–64.
83. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008; 63(7): 857–864. doi: 10.1111/j.1398–9995.2008.01732.
84. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H et al. Does Pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS One* 2012; 7(8): e43214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043214>.
85. Fujimura KE et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(2): 410–412.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
86. Ownby DR, Johnson CC. Dogs, cats, and asthma: will we ever really know the true risks and benefits? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6): 1591–1592. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.021.
87. Tove Fall, Cecilia Lundholm, Anne K Örtqvist et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(11): e153219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3219.
88. Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015; 123(1): 6–20. doi: 10.1289/ehp.1307922.
89. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A. et al. Sensitization and exposure to pets: the effect on asthma morbidity in the US population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1): 101–107.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.019.
90. Brompt X., Charpin D., Haddi E. et al. Cat removal and Fel d I levels in mattresses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87(2): 595–596.
91. Hoppe Astrad, Musken H., Bergmann K. Ch. Allergische Erkarnkungen durch Katzenallergen. *Allergologie* 1995; 18(2): 65–74.
92. Berge M., Munir A.K., Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9(1): 25–30.
93. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(1): 110–122. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002.
94. Thacher JD, Gruziova O., Pershagen G. et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy.* 2017; 72(6): 967–974. doi: 10.1111/all.13102.
95. Snelgrove R.J., Gregory L.G., Peiro T. et al. Alternaria-derived serine protease activity drives IL–33-mediated asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 583–592 e6.
96. Tischer C., Weigl F., Probst A.J. et al. Urban dust microbiome: impact on later atopy and wheezing. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124: 1919–1923.
97. Osborne N. et al. Pollen exposure and hospitalization due to asthma exacerbations: daily time series in a European city. *Int J Biometeorol* 2017; 61: 1837–1848.
98. Schappi GF, Taylor PE, Staff IA et al. Immunologic significance of respirable atmospheric starch granules containing major birch allergen Bet v 1. *Allergy* 1999; 54: 478–83.
99. Grote M, Vrtala S, Niederberger V et al. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immu-

- nogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1140–1145.
100. Taylor PE, Flagan RC, Miguel AG et al. Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1591–1596.
101. Bacsı A, Choudhury BK, Dharajiya N et al. Sub-pollen particles: carriers of allergenic proteins and oxidases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(4): 844–850.
102. Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1750–1756.
103. D'Amato G., Chong-Neto H.J., Ortega O.P.M. et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020; 75(9): 2219–2228. doi: 10.1111/all.14476.
104. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017; 389(10082): 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
105. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T et al: Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol* 164(6): 505–517, 2006.
106. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007; 357(23): 2348–2358.
107. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, Zhong NS. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action. *Lancet* 2016; 388(10054): 1939–1951. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31597-5.
108. Modig L, Toren K, Janson C et al: Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1261–1267.
109. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al: Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6): 596–603.
110. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(3): 309–318.
111. Bowatte G, Lodge C, Khibbs L et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(1): 122–129.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.008.
112. Li N, Georas S, Alexis N, et al. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(2): 386–396. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.023.
113. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1736–1751. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.005.
114. Zhao R, Guo Z, Zhang R, et al. Nasal epithelial barrier disruption by particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ via tight junction protein degradation. *J Appl Toxicol* 2018; 38(5): 678–687. doi: 10.1002/jat.3573.
115. Brandt EB, Myers JMB, Acciani TH et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 295–303.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.043.
116. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70(3): 245–256. doi: 10.1111/all.12561.
117. Pawankar R, Holgate S, Canonica GW, Lockey R. WAO White Book on Allergy, 2011, 238 p.
118. Peters JM, Avol E, Navidi W et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 760.
119. Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000; 15: 470–477.
120. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: Diagnostic and management challenges. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016, 22, 53–58. doi: 10.1097/MCP.0000000000000221.
121. Kim S.Y., Sim S., Choi H.G. Active and passive smoking impacts on asthma with quantitative and temporal relations: a Korean Community Health Survey. *Sci. Rep.* 2018; 8: 8614. <http://www.nature.com/articles/s41598-018-26895-3>.
122. Bellou V., Gogali A., Kostikas K. Asthma and tobacco smoking. *J. Pers. Med.* 2022; 12: 1231. <https://doi.org/10.3390/jpm12081231>.
123. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999; 36: 257–264.
124. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI et al. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(6): 570–579.
125. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология* 2006; 5: 122–26.
126. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917–22.
127. Thomson NC, Chaudhuri R and E. Livingston. Asthma and cigarette smoking. *Eur Resp J* 2004; 24: 822–833.
128. St-Laurent J, Bergeron C, Pagé N et al. Influence of smoking on airway inflammation and remodel-

- ling in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 1582–1589. doi/10.1111/j.1365-2222.2008.03032.x.
129. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 392–396.
130. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
131. Graff S, Bricmont N, Moermans C et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir. Med.* 2020, 175, 106202.
132. Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Нагорнов Ю.С. и др. Бронхиальная астма и табакокурение. *Пульмонология* 2011; 12.
133. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM et al. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1048–53.
134. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226–33.
135. Tupper OD, Ulrik CS. Long-term predictors of severe exacerbations and mortality in a cohort of well-characterised adults with asthma. *Respir. Res.* 2021, 22, 269. doi: 10.1186/s12931-021-01864-z.
136. Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1170–1178.
137. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков. *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 3: 108–115.
138. Leson S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children. *J Asthma* 1995; 32: 285–94.
139. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: From risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020, 396, 854–866. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4.
140. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2002; 122: 409–415.
141. Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 802–806.
142. Shen M, Liu X, Li G, Li Z and Zhou H. Lifetime Smoking and Asthma: a Mendelian Randomization Study. *Front. Genet.* 2020; 11: 769. doi: 10.3389/fgene.2020.00769.
143. Gerald LB, Gerald JK, Gibson L et al. Changes in environmental tobacco exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest* 2009; 135: 911–916.
144. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106: 746–749.
145. Neuman A, Hohmann C, Orsini N et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(10): 1037–1043.
146. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case–control studies. *Thorax* 1998; 53: 204–212.
147. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM et al. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Paediatrica* 2005; 94: 553–558.
148. Lannero E, Wickman M, Pershagen G et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.
149. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 898–904.
150. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 775–778.
151. Gilliland FD, Islan T, Berthane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094–1100.
152. Piipari R, Jaakkola JJK, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 734–739.
153. Raheerison C, Baldi I, Tunon De Lara J, Tyard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 84–92.
154. Cooke A, Fergeson J, Bulkhi A, Casale TB. The electronic cigarette: the good, the bad, and the ugly. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(4): 498–505. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.022.
155. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014; 109(11): 1801–1810. doi: 10.1111/add.12659.
156. Clapp PW, Jaspers I. Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(11): 79. doi: 10.1007/s11882-017-0747-5.
157. Xian S, Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin Respir J.* 2021; 15(5): 457–466. doi: 10.1111/crj.13346.
158. Entwistle MR, Valle K, Schweizer D, Cisneros R. Electronic cigarette (e-cigarette) use and frequency of asthma symptoms in adult asthmatics in California. *J Asthma.* 2021; 58(11): 1460–1466. doi: 10.1080/02770903.2020.1805751.
159. Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-cigarette cartridge solution aggravates allergen-induced airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. *Toxicol Res.* 2014; 30(1): 13–18. doi: 10.5487/TR.2014.30.1.013.
160. Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway

- disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(Suppl. 2): S115–32. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503–151AW.
161. Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66: 458–68. doi: 10.1111/j.1398–9995.2010.02505.x.
162. Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39: 391–401. doi: 10.1016/j.iaac.2019.03.007.
163. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 895–906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
164. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 61–74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5.
165. Edwards MR, Strong K, Cameron A et al. Viral infections in allergy and immunology: how allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 909–20. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.02.
166. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341. doi: c4978. doi: 10.1136/bmj.c4978.
167. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills T et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1499–505.
168. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Murrey and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th Edition. Elsevier, 2016: p. 713–730.
169. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al: Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133–138.
170. Martinez FD, Stern DA, Wright AL et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(6 Pt 1): 915–920.
171. Shadman KA, Wald ER: A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 11(11): 1455–1467, 2011.
172. Rich H., Antos D., Melton N., et al. Insights Into Type I and III Interferons in Asthma and Exacerbations. *Front Immunol* 2020; 11: 574027. doi: 10.3389/fimmu.2020.574027.
173. Holt PG, Mok D, Panda D, Renn L et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1176–82. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.035.
174. Webb LM, Lundie RJ, Borger JG et al. Type I interferon is required for T helper (Th) 2 induction by dendritic cells. *EMBO J* 2017; 36: 2404–18. doi: 10.15252/embj.201695345.
175. Rouzaut A, Garasa S, Teijeira A et al. Dendritic cells adhere to and transmigrate across lymphatic endothelium in response to IFN- α . *Eur J Immunol* 2010; 40: 3054–63. doi: 10.1002/eji.201040523.
176. Won J, Gil CH, Jo A, Kim HJ. Inhaled delivery of interferon-lambda restricts epithelial-derived Th2 inflammation in allergic asthma. *Cytokine* 2019; 119: 32–36. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.010.
177. Li Y, Gao Q, Yuan X, Zhou M et al. Adenovirus expressing IFN- λ 1 (IL-29) attenuates allergic airway inflammation and airway hyperreactivity in experimental asthma. *Int Immunopharmacol* 2014; 21: 156–162. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.022.
178. Jordan WJ, Eskdale J, Srinivas S et al. Human interferon lambda-1 (IFN-lambda1/IL-29) modulates the Th1/Th2 Response. *Genes Immun* 2007; 8: 254–61. doi: 10.1038/sj.gene.6364382.
179. Srinivas S, Dai J, Eskdale J, Gallagher GE, Megjugorac NJ, Gallagher G. Interferon-lambda1 (interleukin-29) preferentially down-regulates interleukin-13 over other T helper type 2 cytokine responses in vitro. *Immunology* 2008; 125: 492–502. doi: 10.1111/j.1365–2567.2008.02862.x.
180. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with Rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937–47. doi: 10.1084/jem.20041901.
181. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1307–14. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.005.
182. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12: 1023–1026. doi: 10.1038/nm1462.
183. Zhu J, Message SD, Mallia P et al. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 114–25.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.003.
184. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J et al. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1506–14.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.044.
185. Ravanetti L, Dijkhuis A, Dekker T et al. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1355–70.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.051.
186. Edwards MR, Regamey N, Vareille M et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 797–806. doi: 10.1038/mi.2012.118.
187. Simpson JL, Carroll M, Yang IA et al. Reduced antiviral interferon production in poorly controlled asthma is associated with neutrophilic inflammation

- and high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 2016; 149: 704–13. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.018.
188. Cerps SC, Menzel M, Mahmutovic Persson I, Bjermer L, Akbarshahi H, Uller L. Interferon- β deficiency at asthma exacerbation promotes MLKL mediated necroptosis. *Sci Rep* 2018; 8: 4248. doi: 10.1038/s41598-018-22557-6.
189. Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 185–94. doi: 10.1189/jlb.3RU0315-099R.
190. Duerr CU, Fritz JH. Regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Cytokine* 2016; 87: 1–8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.018.
191. Shikhagaie MM, Andersson CK, Mori M et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 184–96. doi: 10.1111/cea.12176.
192. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 489–95. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.023.
193. Gill MA, Bajwa G, George TA et al. Counter-regulation between the Fc ϵ RI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184: 5999–6006. doi: 10.4049/jimmunol.090119.
194. Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476–85. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
195. Martin RJ, Kraft M, Chu HW et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(4): 595–601.
196. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9): 1078–1089.
197. Wilson NG, Hernandez-Leyva A, Kau AL. The ABCs of wheeze: asthma and bacterial communities. *PLoS Pathog*. 2019; 15: e1007645. doi: 10.1371/journal.ppat.1007645.
198. Sintobin I, Siroux V, Holtappels G et al. Sensitisation to Staphylococcal Enterotoxins and asthma severity: a longitudinal study in the EGEA cohort. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900198. doi: 10.1183/13993003.00198-2019.
199. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 309–317.
200. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659–668.
201. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019; 54.
202. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet* 2017; 390: 935–945.
203. Collaborators GBDCRD Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5: 691–706.
204. Ali Z., Dirks C.G., Ulrik C.S. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013; 143: 1649–1655.
205. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947; 3: 601–606. doi: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
206. Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. В кн.: Материалы к V межобластной научной конференции терапевтов. Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания / под ред. П.К.Булатова. Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1969. 258–265.
207. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73–78.
208. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1982.
209. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372: 1107–1119, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
210. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB 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. 25.
211. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019; 46: 101301.
212. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология* 2019; 29(2): 216–228.
213. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Sally E. Wenzel Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev* 2020; 100(3): 983–1017. doi: 10.1152/physrev.00023.2019.
214. Honkova L, Uhlik J, Berankova K, Svobodova T, Pohunek P. Epithelial basement membrane thickening is related to TGF- β 1 expression in children with chronic respiratory diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 593–599.
215. Zhou C, Yin G, Liu J, Liu X, Zhao S. Epithelial apoptosis and loss in airways of children with asthma. *J Asthma*. 2011; 48: 358–65.

216. Wilson SJ, Rigden HM, Ward JA, Laviolette M, Jarjour NN, Djukanovic R. The relationship between eosinophilia and airway remodelling in mild asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1342–1350.
217. Heijink IH, Kies PM, Kauffman HF, Postma DS, van Oosterhout AJ, Vellenga E. Down-regulation of E-cadherin in human bronchial epithelial cells leads to epidermal growth factor receptor-dependent Th2 cell-promoting activity. *J Immunol.* 2007; 178: 7678–85.
218. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 72–81. e1.
219. Robert P. Schleimer and Sergejs Berdnikovs. Etiology of Epithelial Barrier Dysfunction in Type 2 Inflammatory Diseases. *Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1752–1761. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
220. Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC et al. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B protein in airway mucus in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1296–1299.
221. Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F et al. The polymeric mucin MUC5AC is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun* 2015; 6: 6281.
222. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(3): 249–256.
223. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int.* 2016; 65(3): 243–252.
224. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine* 2013; 19(8): 977.
225. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma European Respiratory Society Monograph 2011; 51: 310.
226. Froidure A., Mouthuy J., Durham S.R., Chanez P., Sibille Y., Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016; 47: 304–319. doi: 10.1183/13993003.01824-2014.
227. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C.T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling. *PLoS One* 2013; 8(2): e56015. doi: 10.1371/journal.pone.0056015.
228. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respiratory Research* 2018; 19: 113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0.
229. Roth M., Zhao F., Zhong J., Lardinois D., Tamm M. Serum IgE Induced Airway Smooth Muscle Cell Remodeling Is Independent of Allergens and Is Prevented by Omalizumab. *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0136549. doi: 10.1371/journal.pone.0136549.
230. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520–528. doi: 10.1159/000334701.
231. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 475–484.
232. Fang L., Wang X., Sun Q., Papakonstantinou E., S'ng C., Tamm M., Stolz D., Roth M. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20: 875. doi: 10.3390/ijms20040875.
233. Modena BD, Tedrow JR, Milosevic J, Wenzel SE. Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1363–1372. doi: 10.1164/rccm.201406-1099OC.
234. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A et al. British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Network Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014; 9: e102987. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
235. Jonstam K, Swanson BN, Mannent L, Bachert C. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2019; 74: 743–752. doi: 10.1111/all.13685.
236. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800936. doi: 10.1183/13993003.00936-2018.
237. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43: 39–45. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
238. Kim H.Y., Umetsu D., Dekruyff R. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur J Immunol.* 2016; 46(4): 795–806.
239. Doherty TA, Khorram N, Chang JE et al. STAT6 regulates natural helper cell proliferation during lung inflammation initiated by *Alternaria*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L577–588.
240. Li Z, Zeng M, Deng Y, Wenzel SE. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1228–1241. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.037.
241. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature* 2018; 560: 649–654. doi: 10.1038/s41586-018-0449-8.
242. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nat Genet* 51: 267–276, 2019. doi: 10.1038/s41588-018-0314-6.
243. Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, Nair PK. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1269–1279. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.033.

244. Singhanian A, Rupani H, Jayasekera N et al. Altered Epithelial Gene Expression in Peripheral Airways of Severe Asthma. *PLoS One* 2017; 12: e0168680. doi: 10.1371/journal.pone.0168680.
245. Postma DS, Brightling C, Baldi S et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30051-7.
246. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 299–309. doi: 10.1164/rccm.201002-0295OC.
247. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 501–507. doi: 10.1164/rccm.201203-0476OC.
248. Jevnikar Z, Östling J, Ax E et al. Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes Study Group. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 577–590. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.02.
249. Peters MC, Kerr S, Dunican EM et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program 3. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 104–113.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009].
250. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
251. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
252. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
253. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Wenzel SE. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrate stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1175–1185. doi: 10.1038/mi.2014.6.
254. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur Respir Rev* 2017. doi: 10.1183/16000617.0064-2017.
255. Pavord I, Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy* 2017; 47: 148–160.
256. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res* 2016; 2(2): 00100–2015. doi: 10.1183/23120541.00100-2015.
257. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017. doi: 10.1007/s11882-017-0739-5.
258. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015; 1(1): pii: 00024–2015. doi: 10.1183/23120541.00024-2015.
259. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(1): 97–108. doi: 10.1183/09031936.00118014.
260. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715–1721. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
261. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf.
262. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017. doi: 10.1007/s11882-017-0739-5.
263. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–84.
264. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
265. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455–66.
266. Hancox RJ, Pavord ID, Sears MR. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J* 2018. doi: 10.1183/13993003.02536-2017.
267. Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 11–19.
268. Wark PA, McDonald VM, Gibson PG. Adjusting prednisone using blood eosinophils reduces exacerbations and improves asthma control in difficult patients with asthma. *Respirol* 2015; 20: 1282–1284.
269. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: the forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 93–95.
270. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(3): 688–696. doi: 10.1183/09031936.00012415.
271. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–556.
272. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO):

a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–27.

273. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–96.

274. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016; 150: 789–98.

275. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 335–40.

276. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602–15.

277. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.

278. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 44: 212–221.

279. Cowan JO, Brassett KP et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 453–459.

280. Shaw D.E, Berry MA, Thomas M et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 231–237.

281. Pijnenburg M W, Bakker E M, Hop W C. et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831–836.

282. Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 983–90. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60971-9.

283. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 804–811.

284. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.

285. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–90.

286. Jia G, Erickson RW, Choy DF et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 647–54.

287. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eo-

sinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma* 2018; 12: 1–8.

288. James A, Janson C, Malinovschi A et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy* 2017; 72: 1753–1760.

289. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 305–312.

290. Kanemitsu Y, Ito I, Niimi A et al. Osteopontin and periostin are associated with a 20-year decline of pulmonary function in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 472–474.

291. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Vancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(1): 35–50.

292. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271–277.

293. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382–389.

294. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 98–102.

295. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy* 2016; 71: 1472–1479.

296. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508–515.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.

297. Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1287–1294. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.

298. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: comparison with different sputum phenotypes. *Allergy* 2017; 72: 1761–1767. doi: 10.1111/all.13184.

299. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1028–1036.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.

300. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of

- asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486–1493.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
301. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
302. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 574–584. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
303. Shore SA, Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-metabolome interactions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 609–617. doi: 10.1165/rcmb.2016-0052PS.
304. Peters U, Subramanian M, Chapman DG et al. BMI but not central obesity predisposes to airway closure during bronchoconstriction. *Respirology* 2019; 24: 543–550. doi: 10.1111/resp.13478.
305. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
306. Nair P., Surette M.G., Virchow J.C. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *Lancet Respir Med* 2021; 9(5): 441–443. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00023-0.
307. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* 2017; 38: 942–954.
308. Chang H.S., Lee T.H., Jun J.A. et al. Neutrophilic inflammation in asthma: Mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev. Respir. Med.* 2017; 11: 29–40.
309. Brusselle G.G., Provoost S., Bracke K.R. et al. Inflammasomes in respiratory disease: From bench to bedside. *Chest* 2014; 145: 1121–1133.
310. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Bruggermann T.R. et al. Neutrophil cytoplasmic induce TH17 differentiation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2018; 3: eaao4747.
311. Yu S., Kim H.Y., Chang Y.J., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Innate lymphoid cells and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 133: 943–950.
312. Saffar A.S., Ashdown H., Gounni A.S. The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival. *Curr. Drug Targets* 2011; 12: 556–562.
313. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020; 75: 311–325.
314. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V. et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4+ T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 222–230.
315. Irvin C., Zafar I., Good J. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1175–1186.
316. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184: 1469–1485.
317. Bradding P., Walls A.F., Holgate S.T. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117: 1277–1284.
318. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565–569.
319. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 68–73.
320. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research.* 2011; 3(2): 67–73.
321. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(12): 2717–2744.
322. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65(7): 911–918.
323. Sugita K, Altunbulakli C, Morita H et al. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019; 74(12): 2534–2537.
324. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1): 300–310.e11.
325. Meng J, Zhou P, Liu Y et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One.* 2013; 8(12): e82373.
326. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3(7): 673–680.
327. Nakajima S, Igyarto BZ, Honda T et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 1048–1055.e6.
328. Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Waki M, Tokura Y. TSLP directly interacts with skin-homing Th2-cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015; 135(12): 3017–3024.
329. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 104–111.e9.
330. Corrigan CJ, Wang W, Meng Q et al. Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 116–124.

331. Shin HW, Kim DK, Park MH et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(6): 1476–1485.e7.

332. Hong HY, Chen FH, Sun YQ et al. Local IL-25 contributes to Th2-biased inflammatory profiles in nasal polyps. *Allergy* 2018; 73(2): 459–469.

333. Hong H, Chen F, Sun Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(5): 1890–1892.

334. Cheng D, Xue Z, Yi L et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(6): 639–648.

335. Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183(8): 5094–5103.

336. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage-CD25⁺ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol*. 2012; 188(3): 1503–1513.

337. Barlow JL, Peel S, Fox J et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4): 933–941.

338. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy* 2010; 65(5): 616–622.

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: nenashevanm@ramapo.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Астафьева Наталья Григорьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (8452) 22-38-19; e-mail: astang@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7691-4584>)

2.3. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение

Н.П. Княжеская, Д.Г. Солдатов, А.С. Белевский, Д.С. Фомина

2.3. Asthma: clinical diagnosis and treatment

Nadezhda P. Knyazheskaya, Dmitry G. Soldatov, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и известных заболеваний. Термин «астма» впервые был введен древнегреческим врачом *Гиппократом* в IV в. до н. э. В переводе с греческого языка это слово означает «удушьё». Гиппократ искал ответ не только на вопросы, почему возникает БА, но и как можно ее лечить. Он считал, что заболевание развивается из-за различных явлений, таких как сырость, холод и другие факторы внешней среды [1]. В X–XI вв. не менее известный врач *Ибн Сина* описал БА как хроническую болезнь, сопровождающуюся внезапными приступами удушья, которые своим спастическим характером похожи на приступы эпилепсии. В XVI–XVII веках бельгийский ученый и врач *Ян Банниста ван Гельмонт* отметил, что БА провоцируется пылью и жареной рыбой, а также провел параллель между астматическими приступами и дерматитом как различными проявлениями аллергической реакции. Кроме того, ван Гельмонт заметил, что симптомы БА часто возникали после вдыхания домашней пыли. Он также предположил, что патологические процессы, связанные с БА, происходят в бронхах. Как показало время, блестящая догадка ван Гельмонта была абсолютно верной. В 1698 г. *Джон Флойер* впервые определил бронхоконстрикцию как причину появления свистящего дыхания. Ему также принадлежат описания приступов БА и их связи с потенциальными триггерами. В конце XIX в. *Генри Хайд Солтер* утверждал, что частые и тяжелые приступы удушья не могут существовать долго без нанесения необратимого повреждения легких, известного в настоящее время как ремоделирование дыхательных путей. В 1-й пол. XX в. *Фрэнсис Ракеманн* впервые обратил внимание на гетерогенность БА. Он описал 2 клинических астматических фенотипа: внешний, предположительно вызванный аллергенами и характеризующийся более ранним началом заболевания, и внутренний, обусловленный эндогенными факторами самого организма и проявляющийся в более зрелом возрасте [2].

Во 2-й пол. XX в. БА стала одной из самых серьезных проблем здравоохранения. Пути совершенствования научных представлений об этом заболевании охватывали изучение различных его аспектов: распространенность в различных группах населения,

исследование фенотипов и эндотипов, влияние замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей с аллергической сенсibilизацией дыхательных путей. Таким образом, в настоящее время предлагаются новые и перспективные подходы к диагностике и лечению БА.

Определение бронхиальной астмы

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариательной обструкцией дыхательных путей.

Первые попытки сформулировать определение БА основывались на клинической картине приступов заболевания и включали описание затрудненного и учащенного дыхания, приступообразного кашля. По мере совершенствования представлений стали актуальными и другие признаки БА. Прежде всего, это касается бронхиальной гиперреактивности (БГР), которую можно определить как повышенную чувствительность нижних дыхательных путей к различным раздражителям, проявляющуюся развитием бронхоспазма. Другой важной особенностью БА явилась характерная патоморфологическая картина заболевания по типу эозинофильного воспаления, выявленного при изучении биоптатов бронхов [3]. Это нашло отражение в одном из наиболее полных определений БА, опубликованном Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) в 2007 г.: «БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором играют роль многие клетки и клеточные элементы, в т. ч. тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и эпителиальные клетки. У восприимчивых лиц воспаление вызывает повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, тяжести в груди, кашель, особенно в ночное время или рано утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но обратимой обструкцией, спонтанно или за счет лечения. Воспаление также вызывает БГР по отношению к различным стимулам» [4].

Это определение, несмотря на описание основных особенностей заболевания, оказалось не-

достаточно точным с точки зрения комплексного описания всех эндо- и фенотипов заболевания. Согласно определению, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным (или отличительным) функциональным или патофизиологическим механизмом. Фенотип – совокупность характеристик организма, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Предложенное определение соответствует фенотипам аллергической или эозинофильной неаллергической БА, проявляющимся при Т2-воспалительном эндотипе [5]. Но описание этого Т2-эндотипа, характерного для большинства пациентов с БА, оказалось недостаточно точным. На сегодняшний день выделяют не только эозинофильный, но и неэозинофильный эндотип БА (рис. 1). Таким образом, в патогенезе БА определяются Т2- и не Т2-эндотипы астмы. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов [6–8]. Наличие нескольких эндотипов БА нашло свое отражение в определении данного заболевания как гетерогенного.

Также определение 2007 г. сохранило определенные проблемы в трактовке БГР. Например, даже у пациентов с неожиданными и тяжелыми приступами удушья все показатели проходимости дыхательных путей вне симптомов могут быть нормальными. У пациентов с сезонными проявлениями заболевания БГР может быть нормальной в течение

большой части года. Напротив, БГР часто встречается у людей без БА, но, например, с аллергическим ринитом. У других пациентов отмечается эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов и хронический кашель, поддающиеся терапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС), однако у них нет ни обструкции воздушного потока, ни БГР. Особый интерес вызывают пациенты с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки на фоне обратимой обструкции и БГР, у которых отсутствуют какие-либо доказательства эозинофильного воспаления в биоптатах бронхов. У некоторых пациентов с тяжелой формой БА в слизистой оболочке бронхов наблюдается преобладание нейтрофилов, а не эозинофилов. Скорее всего, этот вид воспаления относится к не Т2-эндотипу заболевания. В то же время у этих пациентов не исключено и эозинофильное, или, так называемое, смешанное клеточное воспаление [6, 8].

Признание того факта, что БА является сложным многофакторным заболеванием, привело к фокусированию определения на его гетерогенности и воспалительном характере, особенностях симптоматики и функциональных нарушений, которые обуславливают различную выраженность проявлений. Так, в GINA (*Global Initiative for Asthma* – Глобальная инициатива по БА) 2014 г. дано следующее определение БА: «гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется по наличию в анамнезе

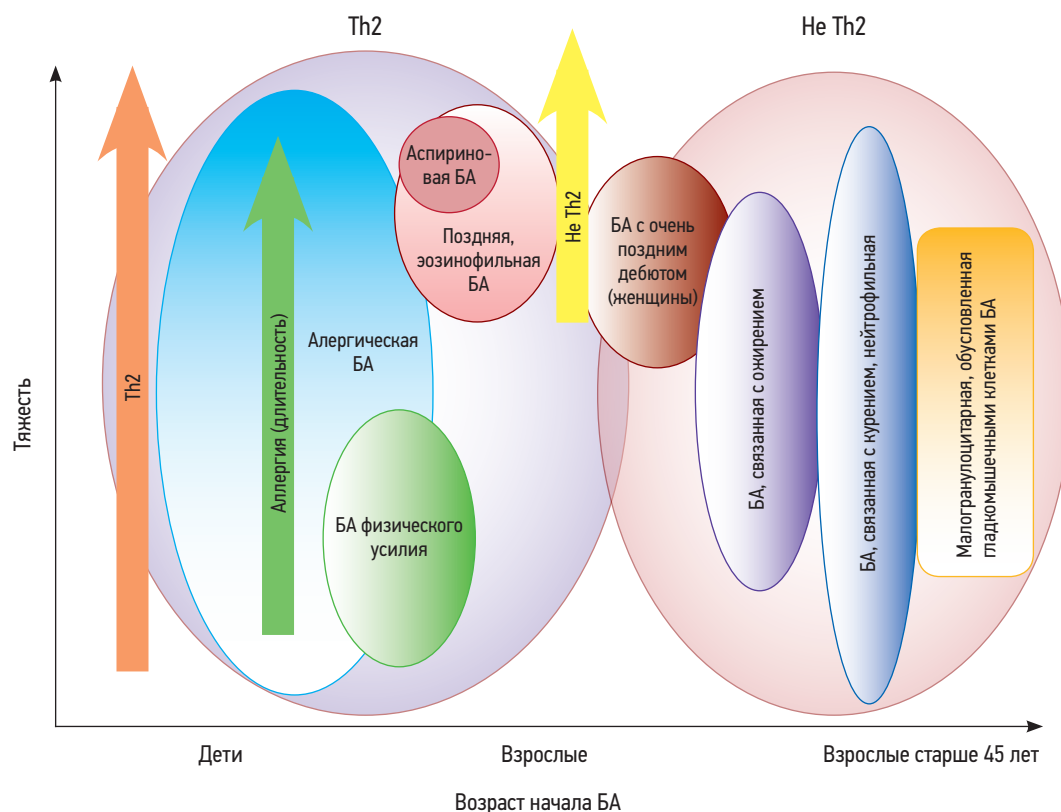


Рис. 1. Гетерогенность бронхиальной астмы: эндотипы и фенотипы (по Wenzel S.E., 2012 [6])
Примечание: БА – бронхиальная астма.

симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируют по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей» [9]. Это определение с фокусом на пациентов сохраняется и в GINA 2023 г. [10].

Классификация бронхиальной астмы

В настоящее время применяют несколько классификаций БА: по фенотипам, генотипам, эндотипам, по степени тяжести, уровню контроля симптомов.

Особенности эндотипов и фенотипов БА были рассмотрены выше. Ниже в таблице приведены наиболее часто встречающиеся **фенотипы**, выделяемые в GINA 2023 г.

Классификация БА по степени тяжести зависит от того, в какой момент диагностировано заболевание. Типы впервые выявленной БА представлены

в табл. 2, а ранее диагностированной БА, по поводу которой пациент получает терапию, – в табл. 3.

В качестве удобных инструментов для определения **уровня контроля симптомов БА** на фоне проводимой терапии используются опросники. Российское респираторное общество рекомендует использовать валидированные опросники АСТ (*Asthma Control Test*) и АСQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*). Оценка результатов осуществляется по сумме баллов (максимальное количество по АСТ – 25 баллов, по АСQ-5 – 35 баллов), что позволяет квалифицировать течение БА в спектре от полностью контролируемого до абсолютно неконтролируемого.

Клинический диагноз

Диагноз БА часто ставится в амбулаторных условиях на основании детально собранного анамнеза болезни, физикального обследования пациента и оценки функции легких.

Таблица 1. Основные фенотипы БА и их особенности

Основные фенотипы БА	Особенности
Аллергическая	IgE-опосредованная, частый дебют в детстве, семейный анамнез, системные аллергические проявления, хороший ответ на ИГКС
Неаллергическая	Основной триггер – воспаление (эозинофильное, нейтрофильное, смешанное или малогранулоцитарное)
С поздним дебютом	Дебют во взрослом возрасте, чаще у женщин. Обычно аллергия отсутствует. Хуже поддается лечению ИГКС, чем аллергическая БА
С фиксированной обструкцией дыхательных путей	Длительный анамнез БА, ремоделирование бронхиальной стенки
У пациентов с ожирением	«Поздняя астма», выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением
Трудная для лечения БА	Неконтролируемая, несмотря на лечение ступеней IV или V по GINA; трудная для лечения из-за модифицируемых факторов (неправильная техника ингаляции и т. д.)
Тяжелая БА	Неконтролируемая, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний

Примечание: БА – бронхиальная астма; IgE – иммуноглобулин E; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; GINA – Глобальная инициатива по БА (*Global Initiative for Asthma*).

Таблица 2. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести при впервые выявленном заболевании

Характеристики*	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в нед.	Чаще 1 раза в нед., но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в мес.	Не чаще 2 раз в мес.	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;	Частые ночные симптомы
Обострения	Короткие	Могут снижать физическую активность и нарушать сон	Могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели ОФВ ₁ или ПСВ, % _{долг.}	≥ 80	≥ 80	60–80	≤ 60
Разброс значений ОФВ ₁ или ПСВ, % _{долг.}	< 20	20–30	> 30	> 30

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; * – достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести пациента к более высокой степени тяжести.

Таблица 3. Классификация по степени тяжести при ранее диагностированной бронхиальной астме, по поводу которой пациент получает терапию

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)	Получаемое лечение
Легкая БА	Хорошо контролируется терапией ступеней I и II	Низкие дозы иГКС + КДБА по потребности или низкие дозы иГКС или АЛТР
БА средней степени тяжести	Хорошо контролируется терапией ступени III	Низкие дозы иГКС + ДДБА
Тяжелая БА	Требует терапии ступеней IV и V для того, чтобы сохранить контроль, или остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень V)	Средние или высокие дозы иГКС + ДДБА, тиотропия бромид или фиксированная комбинация иГКС+ ДДБА + ДДАХ, таргетная терапия и/или сГКС

Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики.

Диагноз БА должен включать:

- этиологию (если установлена);
- степень тяжести;
- уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение БА;
- при наличии – обострение с указанием его степени тяжести.

Пример описания диагноза: бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести контролируемое течение. Аллергический ринит круглогодичный, легкое течение. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.

Существуют заболевания похожих на БА, при которых проявляются некоторые или все астматические симптомы. К таковым относятся дисфункция или паралич голосовых связок, назальный затек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, застойная сердечная недостаточность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром обструктивного апноэ сна, эозинофильные заболевания легких, саркоидоз, патологические синдромы в связи с гипои гипервентиляцией, а также некоторые психосоматические заболевания, которые необходимо принимать во внимание при постановке диагноза БА [10–11].

Жалобы пациентов

Большинство пациентов с БА предъявляют жалобы на эпизоды кашля, одышки, чувство стеснения в грудной клетке и/или свистящего дыхания, которой слышит сам пациент (табл. 4). Эти симптомы могут длиться от нескольких минут до нескольких дней. Кашель является частой жалобой при БА; он может быть сухим или продуктивным, усиливаться ночью или при физической нагрузке и/или может развиваться после воздействия аллергенов [18–22]. Одышка и свистящее дыхание (как правило, на выдохе) могут быть результатом воздействия аллергенов шерсти домашних животных, плесени, клещей домашней пыли или других агентов, а также холодного воздуха, химических испарений и иных аэрополлютантов, инфекции, физических упражнений [23–29]. Кроме того, некоторые пациенты описывают стеснение в груди как при стягивании ремнем (или тяжесть в груди). Максимальная выраженность симптомов наблюдается при обострении БА, для которого характерны также приступы экспираторного удушья [30, 31].

Особого внимания заслуживает динамика симптомов заболевания за последнее время. Обычно она оценивается в течение последних 4 нед. при помощи описанных ранее опросников.

Таблица 4. Жалобы больных бронхиальной астмой вне обострения

Свистящее дыхание	Высокотональные звуки в грудной клетке, ощущаемые самим пациентом преимущественно на выдохе; влияние различных триггеров (аллергенов, инфекции и т. д.); часто – ухудшение ночью или рано утром
Чувство заложенности, тяжести в груди, эпизоды удушья	Влияние различных триггеров (аллергены, инфекции и т. д.); часто – ухудшение ночью или рано утром
Кашель	Чаще приступообразный непродуктивный или малопродуктивный (иногда до рвоты); возможно отделение вязкой стекловидной мокроты в конце приступа непродуктивного кашля
Одышка	Экспираторная, эпизодическая, при физической нагрузке, воздействии аллергенов, холодного воздуха
Общая слабость, недомогание, повышенная потливость	
Повышение температуры тела	

Анамнез

БА может возникнуть в любом возрасте, но, как правило, первые признаки заболевания появляются в детстве [11]. К факторам риска относятся случаи заболевания БА в семье, а также личная или семейная история атопии (атопический дерматит, сезонный аллергический ринит, конъюнктивит) [12–15]. Кроме того, БА может развиваться у пациентов, отмечающих непереносимость ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также подверженных воздействию химических токсинов или аллергенов в окружающей среде [16, 17] (табл. 5).

Профессиональный анамнез

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам профессиональной БА. Если у пациентов симптоматика улучшается в выходные дни, во время отпуска или каникул и обостряется при выходе на работу, это позволяет предположить вероятность астмы, связанной с профессиональной деятельностью и/или усугубляемой ею. Профессиональная БА формируется из-за причин и условий, относящихся к конкретной производственной среде, в то время как усугубляемая профессиональной деятельностью БА определяется как обострение существующего заболевания в конкретной рабочей среде [32]. Почти 15% всех случаев БА у взрослых людей могут быть отнесены к профессиональной деятельности [33]. В сборе анамнеза воздействия производственных факторов врач должен быть ориентирован на выявление агентов, которые присутствовали на момент постановки диагноза либо ухудшения симптомов БА. Выделяют 2 основных типа профессиональной БА: 1) с сенсibilизацией к профессиональным аллергенам; 2) вызванную раздражающими веществами. Причинные агенты подразделяются на вещества с низкой молекулярной массой (химические вещества) и с высокой молекулярной массой (обычно белки) [33]. Также существует синдром реактивной дисфункции дыхательных путей – форма БА, вызываемой однократным воздействием высоких концентраций агрессивного газа, пара или дыма [33–36].

Физикальный осмотр

Физикальный осмотр должен включать в себя обследование головы, шеи, груди и кожи. Наличие хрипов при нормальной дыхании и/или длительная фаза выдоха позволяют предположить наличие БА. Усиление хрипов (форсированный выдох) не является специфичным, однако предполагает обструкцию дыхательных путей [38]. Но нередко результаты физикального обследования оказываются в норме. Помимо дыхательных расстройств, у пациентов с БА часто наблюдаются признаки сопутствующих аллергических заболеваний, а также признаки воспаления верхних дыхательных путей и/или носовые полипы, а также увеличение миндалин. Нередко при осмотре кожных покровов у пациентов выявляют признаки атопического дерматита, экземы и крапивницы, которые также являются аргументом в пользу диагноза БА [39–40].

Исследование функции легких

Два основных проявления БА – изменчивость симптомов в ответ на воздействие факторов окружающей среды и ограничение воздушного потока – имеют решающее значение при постановке диагноза БА и проведения дифференциального диагноза с другими обструктивными заболеваниями легких.

Спирометрия (исследование функции внешнего дыхания) является важной частью как первичной диагностики БА, так и суждения об эффективности проводимой терапии. Наиболее важными показателями функции внешнего дыхания являются объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). При низких значениях ОФВ₁ пациенты находятся в группе значительно более высокого риска потребности в неотложной помощи [41, 42]. Низкий ОФВ₁ до применения бронходилататоров является сильным предиктором снижения контроля БА, а после их применения – маркером будущего риска [38, 39]. В то же время следует отметить, что при легкой форме заболевания ОФВ₁ часто находится в пределах нормальных значений и может не претерпевать серьезных изменений на фоне терапии бронходилататорами [43–45].

Таблица 5. Анамнестические факторы риска развития БА

Наследственный анамнез	Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников
Аллергологический анамнез	Атопические заболевания в анамнезе. Предшествующий контакт с известными или подозреваемыми аллергенами, наличие домашних животных, прием лекарственных средств
Трудовой анамнез (профессиональные факторы)	Вдыхание пыли, дыма, оксида углерода, сернистого ангидрида, оксидов азота и других химических соединений
Образ жизни	Хобби (контакт с красками, лаками, растворителями и др.), климатические факторы (сырой, холодный климат и др.), особенности диеты
Провоцирующие или вызвавшие обострение факторы	Контакт с аллергенами, аэрополлютантами, вирусная инфекция, нервно-эмоциональный стресс, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, другое заболевание и т. д.

При БА результаты тестирования функции легких демонстрируют отклонения от нормы (увеличение сопротивления дыхательных путей и снижение максимальной скорости выдоха). Уменьшение ФЖЕЛ предполагает наличие воздушной ловушки, в то время как уменьшение $ОФВ_1$ и соотношение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) указывает на увеличение сужения дыхательных путей [46].

Снижение объема выдоха может быть легко обнаружено при проведении пикфлоуметрии у амбулаторных больных, а снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) ассоциировано с тяжестью БА. Однако измерения ПСВ не стандартизированы и не могут быть соотнесены с другими измерениями функции легких [24]. В настоящее время рекомендуется проводить измерения ПСВ для ежедневного мониторинга амбулаторных пациентов с БА, с трудом поддающейся терапии. В этом случае показатели ПСВ нужно сравнивать с исходными значениями у конкретного пациента, полученными на бессимптомном этапе при хорошем контроле [47–49].

Спирометрия

Стандартизированным показателем бронхиальной обструкции является снижение $ОФВ_1$. Этот показатель позволяет объективно судить о функции легких, а его измерение не зависит от воли пациента. При проведении теста с бронходилататором увеличение показателей $ОФВ_1$ на $> 12\%$ и 200 мл указывает на обратимость бронхиальной обструкции и предполагает (но не позволяет диагностировать) БА [50]. Для проведения точных измерений требуется прекращение приема бронходилататоров короткого действия по крайней мере на 6 ч, а длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) – на 12 ч. К сожалению, этот метод является недостаточным в диагностике легкой БА, поскольку между приступами показатели $ОФВ_1$ могут быть нормальными или иметь незначительные отклонения от нормы. Абсолютное значение $ОФВ_1$ зависит от ФЖЕЛ, а также отражает состояние малых дыхательных путей. Таким образом, интерпретация показателя $ОФВ_1$ требует также одновременной оценки ФЖЕЛ. Относительное снижение $ОФВ_1$ у пациентов с БА, как правило, более выражено, чем уменьшение ФЖЕЛ. В результате соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при БА обычно $< 70\%$, но в некоторых случаях может быть и выше. Следует также отметить, что и при тяжелых формах БА это соотношение может фактически увеличиваться, как так воздушные ловушки увеличивают остаточный объем и уменьшают ФЖЕЛ [50, 51].

У некоторых пациентов с БА бронхоспазм развивается при глубоком вдохе. Механизм такого «вызванного спирометрией бронхоспазма» неизвестен, но некоторые данные свидетельствуют о том, что это может быть отчасти связано с выраженным воспалением и ремоделированием дыхательных путей [51].

Одним из методов измерения обструкции дыхательных путей является форсированный экспиратор-

ный поток, измеряемый между 25% и 75% ФЖЕЛ. По данным исследований, у пациентов с высоким риском развития БА этот показатель может информативен в прогнозировании БГР. В случае бессимптомного течения БА у детей и молодых пациентов этот показатель является достаточно чувствительным [52, 53]. Важно знать, что использование данного параметра ограничено в связи с отсутствием стандартизированных значений, а главное, зависит от дыхательных маневров, что вызывает большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [54, 55].

Бодиплетизмография и диффузионная способность легких

Бодиплетизмография является важным методом исследования функции дыхания, позволяющим выявить изменения в дистальных отделах бронхов и установить наличие изменений воздухоносных путей диаметром < 2 мм. При бодиплетизмографии можно оценить все основные объемы и емкости легких, в т. ч. те, которые не определяются при рутинной спирографии. Перечислим основные показатели функции внешнего дыхания, определяемые при бодиплетизмографии.

- Общая емкость легких (ОЕЛ): увеличение этого показателя является основным проявлением гипервоздушности легких.
- Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) – объем воздуха, который остается в легких после обычного выдоха, и остаточный объем легких (ООЛ). Измерение ООЛ имеет большую клиническую значимость, повышение его часто сопровождается обструктивными заболеваниями легких, при которых из-за отека бронхиальной стенки, спазма гладкой мускулатуры, воспалительной инфильтрации увеличивается время выдоха, снижается опустошение альвеол и возникают условия для появления «воздушных ловушек». При легком течении БА наблюдается изолированное увеличение этого показателя, в дальнейшем повышается и ОЕЛ.
- Бронхиальное сопротивление (R_{aw}). Этот показатель в большей степени отражает сужение крупных дыхательных путей. Измерение бронхиального сопротивления – хороший способ диагностики обструктивных нарушений у тренированных людей, у которых увеличены скоростные показатели и объемы легких по отношению к средней норме даже при наличии обструкции [56–58].

У пациентов с БА в результате динамической гиперинфляции ООЛ, ФОЕ и ОЕЛ могут быть повышены. По этой причине бодиплетизмография может рассматриваться в качестве предпочтительного метода для оценки объема легких при тяжелых формах БА [58–59].

Диффузионная способность легких – количество газа в мл, проходящее через легочную мембрану за 1 мин при разнице парциального давления газа

по обе стороны мембраны 1 мм рт. ст. Этот показатель представляет собой биофизическую характеристику проницаемости аэрогематического барьера легких для респираторных газов. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) – это маркер передачи угарного газа в легких, который снижается при большинстве хронических заболеваний легких из-за измененного альвеолярного капиллярного объема и/или неправильного распределения вдыхаемого газа ввиду обструкции воздушного потока. Измерение DL_{CO} у больных легочными заболеваниями обычно выполняется после спирометрии и/или бодиплетизмографии. Как правило, это исследование проводят у пациентов как с обструктивными, так и рестриктивными заболеваниями, главным образом для диагностики эмфиземы или фиброза легочной паренхимы [59–60]. Однако у пациентов с БА DL_{CO} обычно имеет нормальные или повышенные значения. Если обструкция воздушного потока не является значительной, эти данные могут оказаться полезными в дифференциальной диагностике БА и других заболеваний легких [58, 61].

Исследование гиперреактивности бронхов

БГР является характерным признаком БА. Выявить гиперреактивность можно, проводя спирометрические исследования с фармакологическими препаратами и медиаторами воспаления. У пациентов с нормальными показателями функции легких и подозрением на БА проводят провокационные тесты, в результате которых развивается бронхоспазм. Наиболее часто в клинической практике используется тест с метахолином: аэрозольный метахолин ингалируют в удваивающихся концентрациях до тех пор, пока $ОФВ_1$ не падает более чем на 20%. Концентрация, которая вызывает снижение в 20%, помечается как PC_{20} (провокационная концентрация, приводящая к 20%-ному снижению $ОФВ_1$) и может использоваться для количественной оценки степени БГР. $PC_{20} < 16$ мг/мл соответствует легкой гиперреактивности дыхательных путей, < 4 мг/мл – БГР средней тяжести, а < 1 мг/мл – тяжелой форме БГР (более низкие уровни PC_{20} обычно соответствуют более тяжелым формам БА). БГР также связана с повышенным риском развития персистирующей БА и ремоделирования дыхательных путей [62–64].

Непрямая стимуляция (холодный воздух, физические упражнения, вдыхание гипертонического раствора, маннита и аденозинмонофосфата) может также вызвать бронхоспазм. Проводя анализ этих исследований, следует отметить, что в этих тестах труднее стандартизировать и оценить реакцию на дозу. Но полученные результаты имеют непосредственную связь с проявлением обычных симптомов астмы [65–68]. Например, проведение теста с физической нагрузкой весьма информативно у спортсменов с подозрением на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой [69].

Импульсная осциллометрия

Импульсная осциллометрия (IOS) является формой форсированного осциллометрического тестирования (неинвазивного метода тестирования состояния дыхательных путей посредством наложения колебаний давления в дыхательных путях во время нормального непрерывного дыхания) [70]. IOS проводится для измерения сопротивления дыхательных путей, обеспечивая колебания давления с помощью фиксированных звуковых волн с частотой от 5 до 20 Гц. Измерения записываются во время нормального пассивного непрерывного дыхания и не требуют значительной подготовки. Поэтому данный метод является наиболее хорошо изученным методом у детей младшего возраста. Существуют значительные корреляции между $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ по спирометрии и сопротивлением по IOS [71, 72]. Важно отметить, что метод IOS превосходит спирометрию по параметрам чувствительности и специфичности при диагностике БА у маленьких детей [73].

Измерение пиковой скорости выдоха

Измерение ПСВ выдоха является удобным методом контроля БА и коррелирует со степенью тяжести заболевания. Этот метод используют также для оценки эффективности лечения, а иногда – для диагностики БА, в особенности профессиональной. Наиболее часто ПСВ используют при проведении клинических исследований. Отдельные измерения пикового потока весьма разнообразны, при этом его изменчивость в течение длительного времени, в большей степени чем его отдельные значения, имеет прогностическую ценность относительно будущих обострений [74–77]. Клиническая ценность измерений пиковых потоков также ограничена сопротивлением пациента относительно домашнего контроля и в связи со сложностью постоянного фиксирования данных.

Исследование биомаркеров

Выделение основных эндотипов БА обусловило интерес к поиску специфических биомаркеров для каждого из них [78–81]. В настоящее время признано существование 2 основных типов воспаления при БА, определяемых на основании присутствия либо отсутствия воспаления Т2-типа. «Высокий Т2» эндотип характеризуется наличием эозинофилии в анализах крови и мокроты, а также повышением показателей $FeNO$ и/или ростом маркеров, связанных с воспалением Т2 (например, периостин в сыворотке крови) [82–83]. В качестве маркера подобного воспаления считается уровень эозинофилов, превышающий или равный $0,3 \times 10^9/л$ (300 клеток в 1 мкл) в клинических анализах крови. При этом повышенный уровень эозинофилов коррелирует с более тяжелой степенью заболевания [84–86]. Тем не менее следует подчеркнуть, что количество эозинофилов в периферической крови может меняться с ответом на различные методы лечения как в сторону увели-

чения [89–91], так и в сторону уменьшения, например при приеме системных глюкокортикостероидов (сГКС) [92–94].

В клинической практике также является важным количественное определение **эозинофилов в мокроте** [95, 96]. Высокое содержание эозинофилов в мокроте прогнозирует реакцию на иГКС и повышенный риск будущих обострений [96, 97], при этом рост числа эозинофилов в мокроте после уменьшения дозы иГКС прогнозирует будущее ухудшение контроля БА [97]. Изменение количества эозинофилов в мокроте на 50% считается клинически значимым маркером ответа на терапию [87, 97].

Определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) имеет преимущества по сравнению с подсчетом числа эозинофилов в мокроте. В сочетании с традиционными средствами диагностики этот метод рекомендован для выявления эозинофильной БА. Неинвазивные измерения FeNO были стандартизированы для клинического применения и могут служить в качестве дополнительного диагностического инструмента. Можно быстро и легко измерить FeNO в условиях поликлиники, так как само измерение не требует сложных технических условий проведения теста. Руководства ATS и GINA поддерживают использование FeNO для выявления эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [98, 99]. Концентрации FeNO в выдыхаемом воздухе < 25 частиц на миллиард (ppb) у взрослых и < 20 ppb у детей указывают, что эозинофильное воспаление дыхательных путей и ответ на ГКС маловероятны; повышенные уровни свидетельствуют об эозинофильном воспалении дыхательных путей и прогнозируют ответ на применение ГКС [100–102]. Среди основных ограничений, связанных с использованием FeNO для подтверждения диагноза БА, указывают относительно высокую распространенность неэозинофильных фенотипов, которые характеризуются отсутствием повышенной FeNO, а также трудности клинической интерпретации значений, полученных в условиях сопутствующего использования стероидов, которые могут привести к ложноотрицательным результатам [103]. Следует отметить, что принципы, предложенные Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society – ATS*) преимущественно относятся к пациентам с легкой и умеренной степенью тяжести БА. Недавно целевая группа Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и ATS рекомендовала отказаться от обычного использования FeNO для диагностики БА и оценки реакции на терапию у пациентов с тяжелым течением заболевания [103]. Тем не менее измерение FeNO в выдыхаемом воздухе можно и нужно использовать в рутинной практике независимо от тяжести БА для фенотипирования пациентов с высоким эозинофильным T2-эндотипом.

Периостин может рассматриваться как потенциальный маркер эозинофильного воспаления при БА. Все большее число исследований подтверждают, что

уровни периостина в плазме крови выше у пациентов с эозинофильной БА [104, 105]. Однако широкого применения использование данного маркера в диагностике БА пока не получило.

Определение сывороточного общего иммуноглобулина E (IgE) используется для выявления пациентов с БА, у которых есть признаки аллергической сенсибилизации. Чаще всего определяют показатели общего IgE методом иммуноферментного анализа [106]. Недостатком данного метода является невысокая диагностическая специфичность, так как 30% пациентов с атопическими заболеваниями имеют уровень общего IgE в пределах нормы. Следует помнить, что повышение IgE ассоциируется не только с аллергическими заболеваниями, но и с паразитарными инвазиями [106, 107]. Повышение уровня IgE предусматривает поиск «виновных» аллергенов. С этой целью чаще всего применяется метод постановки кожных скарификационных тестов. Следует помнить, что при проведении указанных проб существует вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. В детском возрасте отмечается низкая чувствительность кожных покровов, что обуславливает невысокую информативность кожных тестов [108–109].

Наиболее информативным из лабораторных методов и широко используемым для диагностики аллергии является определение аллергенспецифических IgE [111]. Однако обнаружение IgE-антител к определенному аллергену не говорит об ответственности именно этого аллергена за клиническую симптоматику заболевания. Для установления окончательного диагноза необходимо сопоставить клиническую картину с результатами лабораторных и инструментальных исследований. Даже если в сыворотке крови отсутствуют IgE-антитела к определяемым аллергенам, нельзя полностью исключать IgE-зависимый механизм заболевания. Местный синтез IgE и стимуляция тучных клеток возможны и в отсутствие специфического IgE в сыворотке крови [112].

«**Низкий T2**» эндотип характеризуется отсутствием какого-либо из указанных маркеров высокого статуса T2 и пока не ассоциирован с какими-либо известными биомаркерами. Данный эндотип БА, несомненно, требует дополнительного изучения [113, 114].

Лучевая диагностика

Чаще всего рентгенологические методы исследования органов грудной клетки (ОГК) используют для исключения других заболеваний. Полученные данные у пациентов с БА чаще всего не выявляют серьезных нарушений [115]. Среди рентгенологических методов исследования особое значение в настоящее время придается компьютерной томографии (КТ), позволяющей с высокой вероятностью выявить важнейшие сопутствующие бронхолегочные заболевания: бронхиолит, бронхоэктатическую болезнь,

трахеобронхомаляцию, эндобронхиальные поражения, сосудистые аномалии [116, 117]. Все чаще методы КТ высокого разрешения ОГК становятся полезным инструментом в оценке патологии больших и малых дыхательных путей. В нескольких исследованиях было показано увеличение толщины большой стенки дыхательных путей у больных БА, независимо от тяжести заболевания, по сравнению со здоровыми людьми. В других исследованиях подтверждается связь между тяжестью БА и измеренной толщиной дыхательных путей [118–120]. Для БА это новая область диагностики и исследования дополнительных характеристик – перспективная, несмотря на определенные сложности в интерпретации данных.

Лечение бронхиальной астмы

Лечение БА остается весьма непростой задачей, включающей не только различные аспекты самой фармакотерапии, но и оценку результатов лечения. Для разработки и внедрения этих методов в клиническую практику была создана группа экспертов для разработки руководящих принципов диагностики и лечения БА. Первые рекомендации были сформулированы и опубликованы в 1990-х гг. [121–125]. В последние годы клинические рекомендации для лечения и профилактики БА разработаны с учетом принципов доказательной медицины [126]. В них подчеркивается необходимость не только достижения, но поддержания долгосрочного контроля над заболеванием. При этом следует учитывать, что лечение должно проводиться с учетом тяжести симптомов каждого пациента. Наиболее важными компонентами лечения должны быть: первоначальная оценка тяжести БА (см. раздел о классификации БА), текущая оценка эффективности лечения, направленного на адекватную фармакотерапию для уменьшения бронхообструкции и снижения воспаления.

Также обязательным является выявление и контроль факторов окружающей среды, которые усиливают симптомы, либо стимулируют обострения БА. Важным условием является создание партнерства между пациентом и врачом. (или другим медицинским работником) в целях правильного приема назначенной терапии с учетом симптомов и принятия решений по продолжению или изменению базисной терапии [126]. Базисная терапия БА в соответствии с рекомендациями GINA 2023 г. представлена на рис. 2.

В настоящее время рассматриваются 2 основных пути терапии БА. Первый путь предусматривает использование сочетания иГКС и формотерола на всех ступенях терапии: в качестве препарата по потребности на ступенях I и II, а на ступенях III–V – в качестве базисной терапии и по потребности. Второй путь предусматривает применение невысоких доз иГКС на ступенях I и II, любых комбинаций иГКС + ДДБА на ступенях III–IV, комбинаций иГКС, ДДБА и длительнодействующих антихолинэргических пре-

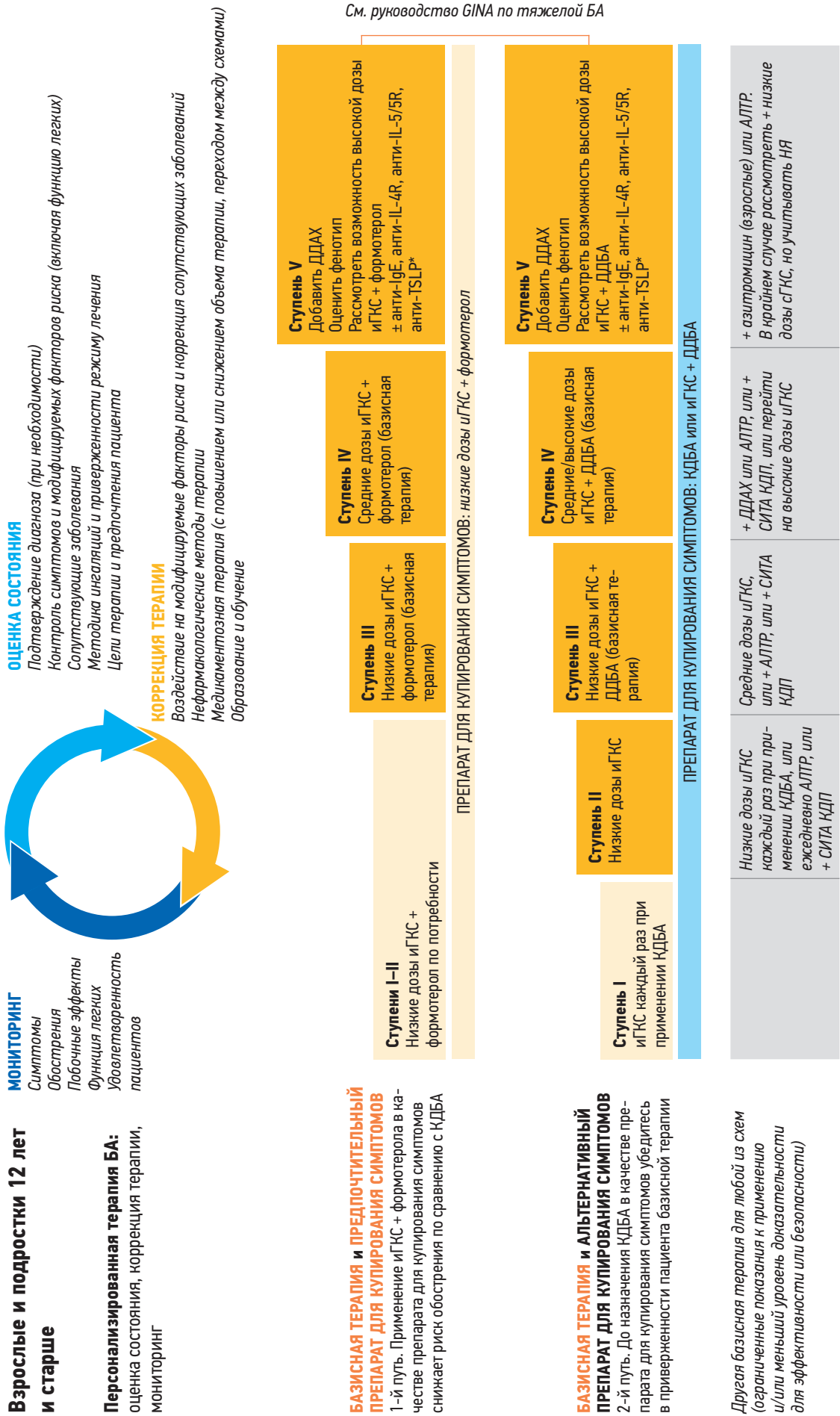
паратов (ДДАХ) на ступени V. В качестве препарата по потребности рекомендованы КДБА или КДБА/иГКС. На ступени V 1-го пути можно добавлять ДДАХ. На ступени V 1-го и 2-го пути необходимо оценивать фенотип БА и могут назначаться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Существует также и другое базисное лечение для любой из схем (ограниченные показания к применению и/или меньший уровень доказательности для эффективности или безопасности), предусматривающее сублингвальную иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли (СИТА КДП) и прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

Фармакологические агенты в терапии БА

Бронхолитические препараты

β_2 -агонисты. Лекарственные средства этой группы применяются для купирования приступов и симптомов БА на протяжении тысяч лет в форме эфедрин-содержащего травяного препарата *ma huang* [127]. Первый симпатомиметик *адреналин* (эпинефрин) был использован в лечении больных БА в 1900 г. [128]. Поначалу адреналин широко применялся как в инъекционной форме, так и в виде ингаляций. Однако неудовлетворенность его кратковременностью действия (1–1,5 ч), а главное – большим количеством негативных побочных эффектов препарата, явилась стимулом к дальнейшему поиску более эффективных и безопасных лекарственных средств. В 1940 г. появился *изопротеренол* – синтетический катехоламин. Он разрушался в печени так же быстро, как и адреналин (при участии фермента катехол-О-метилтрансферазы – КОМТ), и поэтому характеризовался небольшой продолжительностью действия (1–1,5 ч). Изопротеренол был свободен от таких нежелательных явлений, присущих адреналину, как головная боль, задержка мочи, артериальная гипертензия и др. Важно, что изучение фармакологических свойств изопротеренола привело к установлению гетерогенности адренорецепторов [128–130]. Первым селективным β_2 -агонистом стал появившийся в 1970 г. сальбутамол, характеризовавшийся минимальной и клинически незначимой активностью в отношении α - и β_1 -рецепторов. Он по праву приобрел статус «золотого стандарта» в ряду β_2 -агонистов. За сальбутамолом последовало внедрение в клиническую практику других β_2 -агонистов (тербуталина, фенотерола и др.). Эти препараты оказались столь же эффективны в качестве бронхолитиков, как и неселективные β_2 -агонисты, поскольку бронхолитический эффект симпатомиметиков реализуется только через β_2 -адренорецепторы. Вместе с тем β_2 -агонисты демонстрируют существенно менее выраженное стимулирующее воздействие на сердце (батмотропное, дромотропное, хронотропное) по сравнению с β_1 - β_2 -агонистом изопротеренолом [131]. Последующее развитие β_2 -селективных агентов альбутерола и тербуталина с улучшенными про-



филями безопасности привело к формированию их нынешней роли в качестве краеугольного камня терапии БА [132]. Активность β_2 -агониста реализуется, в первую очередь, при посредничестве привязки к конкретному G-связанному трансмембранному рецептору, который, как оказалось, присутствует в больших количествах в гладкой мускулатуре дыхательных путей (ДП). Связывание с рецептором приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и релаксации гладкой мускулатуры ДП [130]. Примечательно, что β_2 -рецепторы также были обнаружены в других резидентных клетках ДП, в т. ч. в эпителиальных клетках и циркулирующих иммунных клетках, и связывание с этими рецепторами может уменьшить проницаемость сосудов и высвобождение воспалительных медиаторов [128, 132]. Одна из проблем, связанных с хроническим использованием β_2 -агонистов, заключается в десенситизации рецепторов [128]. Как и в случае большинства сигнальных рецепторов, повторяющееся воздействие β_2 -агонистов может привести к снижению чувствительности мембранных рецепторов за счет регулирования рецептора посредством его эндоцитоза и отделения рецепторов от последующих путей трансдукции. Такой ответ представляется самоограничивающим и незначительным для гладкой мускулатуры дыхательных путей. β_2 -селективные агонисты обычно используются в виде аэрозоля, который обеспечивает максимально возможную доставку к целевой ткани (гладкая мускулатура дыхательных путей) на фоне сведения к минимуму системного воздействия. Итак, в настоящее время доступен целый ряд короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) с высокой избирательностью, для каждого из них характерно быстрое начало действия с пиком в промежутке между 60-й и 90-й мин. Поскольку при вдыхании они поступают непосредственно в ДП, системные побочные эффекты минимальны даже при высоких дозах. На основании существующих клинических рекомендаций данные препараты должны применяться только для купирования симптомов БА при использовании второго пути (рис. 2). Увеличение частоты применения КДБА является признаком недостаточного контроля симптомов или чрезмерного предпочтения этих препаратов в лечении БА (вместо иГКС или иГКС + ДДБА). Пациенты, использующие > 1 баллона ингалятора в 1 мес. или требующие чрезмерных доз КДБА (из расчета > 2 доз в 1 нед.), должны рассматриваться как не достигшие контроля БА [132].

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в качестве самостоятельных препаратов представлены формотеролом и салметеролом. Их не рекомендуют принимать для лечения острых астматических симптомов. Тем не менее у пациентов с недостаточно контролируемой БА их широко используют вместе с иГКС для улучшения симптоматики и повышения эффективности иГКС. Согласно микрокинетической диффузионной теории *G.P. Anderson*, начало

и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы препарата и ее физико-химическими свойствами [133, 134]. Сальбутамол, являясь короткодействующим β_2 -агонистом, благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности, через 1–5 мин взаимодействует с рецептором через водную фазу, чем объясняется быстрое начало действия. Однако продолжительность его эффекта не превышает 4–6 ч из-за быстрого вымывания из зоны рецептора. Салметерол же имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10 тыс. раз превосходит сальбутамол. Он быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (до 12 ч) действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин).

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч.

Салметерол является частичным агонистом β_2 -адренорецепторов, тогда как формотерол — полным агонистом. При исследовании *in vitro* спазмированная мышца расслабляется быстрее при добавлении формотерола, нежели салметерола. Было также показано, что салметерол и сальбутамол как частичные агонисты β_2 -рецепторов не обладают способностью полностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов (~65%). Формотерол способен вызывать более полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (> 80%), обладает более высокой аффинностью с рецептором и большей внутренней активностью. Более высокая бронхопротективная активность формотерола не сопровождается увеличением числа побочных эффектов. Возможно, что данные различия фармакологических свойств сравниваемых препаратов могут объяснить, почему некоторые больные недостаточно отвечают на терапию салметеролом, но демонстрируют хороший ответ на формотерол. Кроме того, у формотерола отмечен дозозависимый эффект, т. е. при увеличении дозы происходит большая бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать этот препарат в качестве препарата по потребности. Салметерол следует использовать в дозах ≤ 100 мкг, так как увеличение дозы салметерола > 100 мкг не дает выраженного бронходилатирующего эффекта [133–137]. Другие длительно действующие препараты (индакатерол и вилантерол) используются только в комбинациях, включающих иГКС.

Несмотря на то, что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность

в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может иметь отрицательные эффекты на другие органы и системы. Поскольку β_2 -рецепторы присутствуют в различных органах и тканях, например в левом желудочке сердца, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q–T, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии [135, 136].

Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко [136–140].

Несмотря на противоречивые данные о безопасности терапии ДДБА в некоторых популяциях, Управлению по контролю за продуктами и лекарствами США было достаточно оснований для публикации предостережения об опасности монотерапии ДДБА. Важно применять ДДБА только с сопутствующими иГКС, предупреждая пациентов о потенциальных опасностях монотерапии ДДБА. Фактически в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за продуктами и лекарствами США предпочтительно использовать комбинации ингаляторов, а не два отдельных ингалятора, чтобы исключить возможность монотерапии у пациентов [141, 142].

Новая стратегия ведения больных легкой БА, отказ от монотерапии КДБА в пользу противовоспалительного бронхолитического препарата (будесонид / формотерол) позволит улучшить контроль за заболеванием, комплаенс пациентов, снизить риск тяжелых обострений и смерти. Использование этого алгоритма диагностики и лечения легкой БА позволит врачам улучшить прогноз в отношении легкой БА и облегчить назначение иГКС у данной категории пациентов [143–147].

Ингаляционные глюкокортикостероиды. Одно из значимых достижений медицины XX в. стало синтезирование и внедрение в клиническую практику ГКС. Эта группа препаратов получила широкое применение и в пульмонологии.

Еще 1896 г. *Уильям Ослер* лечил больных глицериновыми экстрактами из свежих надпочечников свиной. Однако только в 1929 г. *Хартман и др.* провели первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников, доказавшие его высокую терапевтическую эффективность при болезни Аддисона. В 1930-е гг. в клинике Мауо (США) *Ф. Хенч* обратил внимание на то, что состояние больных с ревмати-

ческими заболеваниями значительно улучшается при беременности или возникновении желтухи. Появилось предположение, что это как-то связано с обнаружением в организме больных неких стероидных веществ, близких по строению к половым гормонам, выделяющимся при беременности в повышенных количествах, или к желчным кислотам, накапливающимся при желтухе. И только через 20 лет это предположение удалось проверить. Независимо друг от друга швейцарский химик *Т. Рейхштейн* и американский биохимик *Э. Кендэлл* выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников. В 1937 г. был синтезирован первый стероид — дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников. Затем в 1948 г. был выделен кортизон. Полученного кортизона было достаточно для проведения клинических испытаний. 21 сентября 1948 г. больному ревматоидным артритом была сделана инъекция достаточно большой дозы кортизона с выраженным терапевтическим эффектом, что и положило начало современной эре глюкокортикоидной терапии, спасшей и спасающей в настоящее время миллионы жизней. В 1950 г. *Ф. Хенч, Э. Кендэлл и Т. Рейхштейн* были удостоены Нобелевской премии. Основным представителем ГКС в организме является кортизол, продукт его метаболизма кортизон — первый искусственный синтезированный ГКС [148, 149].

Практически сразу было начато применение ГКС в лечении тяжелых форм БА, однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их применение ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероид-индуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко–Кушинга и т. д. Именно поэтому врачи и пациенты считали назначение ГК крайней мерой. Попытки ингаляционного применения системных глюкокортикостероидов (сГКС) не увенчались успехом, поскольку, независимо от способа введения, сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным [135].

Практически сразу после создания сГКС встал вопрос о разработке их топических форм. Для этого потребовалось около 30 лет. Первая публикация об успешном применении топических стероидов датирована 1971 г. и касалась применения беклометазона дипропионата при аллергическом рините, а в 1972 г. этот препарат был успешно применен для лечения БА. Начало применения иГКС с 1970-х гг. открыло новую эру в лечении БА. В настоящее время иГКС являются базисными, т. е. основными, в лечении всех патогенетических вариантов БА и степеней ее тяжести начиная с легкой [150–154] (табл. 6, 7).

Как и в случае бронходилататоров, доставка иГКС непосредственно в легкие минимизирует системную токсичность и улучшает терапевтический эффект. Механизм действия иГКС, как и сГКС, многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стаби-

Таблица 6. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	200–500	500–1 000	1 000–2 000
Будесонид	200–400	400–800	800–1 600
Циклесонид	80–160	160–320	320–1 280
Флунизолид	500–1 000	1 000–2 000	2 000
Флутиказон	100–250	250–500	500–1 000
Мометазона фураат	200–400	400–800	800–1 200
Триамцинолона ацетонид	400–1 000	1 000–2 000	2 000

Таблица 7. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у детей

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	100–200	200–400	> 400
Будесонид	100–200	200–400	> 400
Циклесонид	80–160	160–320	> 320
Флунизолид	500–750	750–1 250	> 1 250
Флутиказон	100–200	200–500	> 500
Мометазона фураат	100–200	200–400	> 400
Триамцинолона ацетонид	400–800	800–1 200	> 1 200

лизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. Препараты группы иГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждают деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшают выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств, у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. Также иГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [150–153].

Противовоспалительный эффект иГКС, так же как сГКС, проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, -6 и -8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтетазы. Кроме того, иГКС усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, чем снижают содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева [154]. От сГКС препараты группы иГКС отличаются фармакологическими свойствами: липофильностью, высокой скоростью инактивации, коротким перио-

дом полувыведения из плазмы крови. Лечение иГКС является местным (топическим), это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях [150].

Также иГКС свойственно мощное противоаллергическое действие, обусловленное снижением продукции IgE, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к β_2 -агонистам и др. [155, 156].

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими ГКС резко различаются, что имеет несколько причин: пероральные стероиды назначают в дозах, исчисляющихся миллиграммами, топические – микрограммами; топические стероиды действуют местно, и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток; это часть проглоченной фракции и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального стероида, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние иГКС на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров [150].

Еще раз подчеркнем, что топические стероиды практически безопасны и не вызывают системных

осложнений даже при длительном применении. Но, как показывает опыт, назначение иГКС по-прежнему вызывает опасение у ряда пациентов. Больные часто отождествляют с иГКС осложнения от длительного приема сГКС и не вполне понимают значение поддерживающей терапии для контроля БА. В свою очередь, неправильно выбранная тактика лечения БА приводит к усугублению симптомов заболевания, снижению качества жизни.

Между тем несвоевременная и неадекватная стероидная терапия может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и развитию жизнеугрожающих состояний, при которых требуется уже гораздо более серьезная терапия сГКС, которые даже при небольших дозах способствуют развитию атрофии.

Масштабный метаанализ показал, что иГКС сокращают число обострений БА и уменьшают риск госпитализации [157]. Кроме того, применение таких препаратов снижает риск смерти от БА [158, 159]. В последнее время получено большое количество данных о том, что иГКС могут оказывать эффективное действие в отношении симптомов БА и контроля заболевания как у детей с 12 лет, так и у взрослых [144–147]. Эти исследования привели к изменениям тактики ведения пациентов с легкой БА (рис. 2). Сочетание иГКС + формотерол рекомендовано по потребности в случае легкой БА. Однако терапию, включающую иГКС, нельзя применять с перерывами в случае более тяжелых форм заболевания [160–162]. Сведения о влиянии иГКС на рост ребенка неоднозначны. По имеющимся данным, темпы роста могут замедляться на фоне лечения высокими дозами иГКС, но этот эффект определенно ниже, чем само влияние на течение БА [149, 163].

Количество иГКС, доставляемое в ДП, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также от техники выполнения ингаляции. Около 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей, поэтому обучение правильной технике ингаляции и ее контроль при каждом визите к врачу – залог успешного лечения БА [150]. На рынке представлено множество иГКС и устройств для их доставки. Ингаляторы отличаются по размеру частиц в диапазоне от аэродинамического диаметра средней массы примерно 1 мкг до устройств с крупными частицами (от 2 до 5 мкг). Устройства доставки включают сухие порошковые ингаляторы (ПИ) и дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Выбор иГКС осуществляется на усмотрение врача в соответствии с потребностями пациента и часто основывается на факторах стоимости, удобства дозирования и минимального количества нежелательных побочных эффектов.

Фиксированные комбинации иГКС и ДДБА

Возможность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии иГКС

и ДДБА привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы иГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Такая терапия благодаря ДДБА позволяет больным почувствовать облегчение симптомов, что усиливает комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу иГКС, позволяющую эффективно подавлять воспаление ДП и улучшать контроль над заболеванием. Более того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

Спарринг-эффект ДДБА и иГКС. Использование монотерапии β_2 -агонистами, как короткого, так и длительного действия, может приводить к развитию феномена down регуляции β -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов, вплоть до развития астматических состояний [129, 130, 163, 164]. Поэтому во всех современных руководствах рекомендовано резко сократить использование КДБА по потребности или вовсе отказаться от них. Применение КДБА предусматривается только при использовании 2-го пути терапии БА (рис. 2). При этом даже 2-й путь предполагает сочетание иГКС + КДБА как более эффективное и безопасное [166–168]. С точки зрения безопасности иГКС увеличивают количество чувствительных β -рецепторов и повышают их активность. В свою очередь, β -рецепторы запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активации глюкокортикоидного рецептора и образованию активного комплекса «ГК + ГКР» под действием меньших доз иГКС, увеличивая транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро. В ядре этот комплекс взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (ГК-чувствительный элемент, ГЧЭ). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и вновь, в свою очередь, способствует повышению синтеза β -рецепторов [150].

Регулярное применение ДДБА для плановой терапии невозможно без обязательного сочетания их с иГКС. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы 4 препарата с фиксированными комбинациями иГКС и ДДБА: салметерол + флутиказон, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, мометазон + формотерол, вилантерол + флутиказон фураат.

Терапия в режиме единого ингалятора. Одной из самых важных задач в лечении пациентов с БА является предотвращение обострений, так как именно они являются причиной прогрессирования заболевания, снижения качества жизни и инвалидизации [157–159, 169]. Высокая лабильность клинической картины, недостаточное следование врачебным рекомендациям, приверженность пациента лечению по потребности заставило оптимизировать лекарственную терапию БА, в т. ч. и фиксированными комбинациями иГКС + ДДБА.

Экстраполяция данных рандомизированных клинических исследований показывает, что даже при использовании максимально возможных доз иГКС и ДДБА, примерно у $1/3$ больных в течение года возможно развитие обострений БА [169, 170]. Терапия БА с помощью будесонида + формотерола или беклометазона + формотерола в фиксированных мультидозных комбинациях предусматривает назначение этих препаратов на регулярной основе и дополнительные ингаляции для купирования симптомов БА (ступени III–V 1-го пути терапии БА, рис. 2). Такой режим получил название терапии единым ингалятором, или лечения противовоспалительным бронхолитиком, или MART (*Maintenance And Reliever Therapy*). Лечение в этом режиме обеспечивает достижение лучшего контроля заболевания, снижения риска обострений БА, улучшая качество жизни пациентов и их приверженность терапии на фоне более низких среднесуточных доз иГКС. Следует отметить, что оба компонента вносят свой положительный вклад в достижение терапевтического эффекта. Формотерол быстро купирует симптомы БА и так же надежно, как и КДБА. В то же время с каждой ингаляцией пациент получает дополнительную противовоспалительную терапию иГКС и, таким образом, реализует возможность ежедневной и правильной коррекции лечения [171–179].

В отличие от традиционной концепции фармакотерапии БА, не предусматривающей возможности быстрой коррекции доз иГКС при появлении симптомов заболевания, в режиме терапии единым ингалятором пациенты:

- получают дополнительные дозы не только симпатомиметиков, но и иГКС сразу же при появлении симптомов;
- получают дополнительные дозы иГКС, что позволяет быстро воздействовать на воспаление, возникающее и усиливающееся при появлении даже легких симптомов БА;
- используют препараты в оптимальном количестве, соответствующей состоянию, что позволяет избежать использования избыточных доз иГКС и ДДБА.

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты действуют как бронходилататоры посредством конкуренции с ацетилхолином (АХ) в нервно-мышечных синапсах, блокируя тем самым передачу бронхоконстрикторных рефлексов. Короткодействующий антихолинергетик (КДАХ) ипратропия бромид считается бронхолитиком 2-й линии для БА, скорее всего, потому что холинергический тонус в меньшей степени способствует бронхоспазму при БА [180]. Однако парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускарино-

вые рецепторы. В настоящее время известны 5 типов мускариновых рецепторов (M1–M5), однако только M1-, M2- и M3-рецепторы существуют в дыхательных путях человека. M3-рецептор бронхиальных гладкомышечных клеток играет особую роль в патофизиологии БА, индуцируя бронхоконстрикцию и секрецию слизи [181].

Чрезмерный бронхоспазм у больных БА можно объяснить в т. ч. повышенным высвобождением АХ из холинергических нервных окончаний и нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов (повышенной экспрессией M1- и M3-рецепторов или снижением экспрессии M2). Контакт с аллергенами, поллютантами и респираторными вирусами приводит к снижению экспрессии M2-рецепторов, а значит, к повышенному высвобождению АХ. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов – один из патологических механизмов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют M1- и M3-рецепторы. M3-рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [181–183]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, регулирующего гиперплазию бокаловидных клеток [184]. Эндогенный АХ, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [185]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением АХ из парасимпатических нервных окончаний. Поэтому длительно действующий антихолинергик (ДДАХ) тиотропия бромид в настоящее время является дополнительным рекомендованным бронхолитиком в лечении БА на ступенях IV–V.

Фармакологические свойства тиотропия бромида.

Тиотропия бромид относится ко 2-му поколению антихолинергических препаратов. Тиотропия бромид проявляет высокую специфическую селективность и сродство с мускариновыми рецепторами, превышающие таковые в 6–20 раз по сравнению с ипратропия бромидом. Связываясь со всеми 3 типами M-рецепторов, тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M2, что позволяет говорить о его селективности по отношению к M1- и M3-рецепторам, диссоциация связи с которыми происходит медленно, что, в свою очередь, обуславливает длительность его фармакологического действия [186].

Вероятно, тиотропия бромид может воздействовать не только на эозинофильное и аллерген-индуцированное воспаление [181, 186]. В исследовании на мышцах препарат продемонстрировал уменьшение цитокиновой продукции и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом

[187]. В последние годы было проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромида при БА. Результаты свидетельствуют, что добавление этого препарата к терапии иГКС + ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА является эффективной и безопасной стратегией, позволяющей улучшить функцию легких и снизить риск тяжелых обострений БА [188–193]. Тиотропия бромид в системе доставки Респимат® (Спирива® Респимат®) может быть назначен пациентам с тяжелой БА и неконтролируемыми симптомами на фоне приема иГКС или иГКС/ДДБА; при сохраняющихся частых или тяжелых обострениях БА; больным, имеющим фиксированную бронхиальную обструкцию (т. е. при $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после пробы с бронхолитиком), сопутствующую ХОБЛ, при ограничениях по применению ДДБА. Дополнительными показаниями к назначению могут служить курение, преобладание ночных симптомов БА. Некоторые фенотипы БА могут с большей вероятностью реагировать на антихолинергическую терапию, в т. ч. пациенты пожилого возраста с фиксированной обструкцией или с длительным анамнезом. Кроме того, холинолитики могут быть приемлемой альтернативой для некоторых подгрупп пациентов, которые не переносят терапию β_2 -агонистами, или для пациентов с генотипом Arg/Arg B16 [194].

Тройные комбинации в терапии астмы

В настоящее время несколько тройных комбинаций в одном ингаляторе прошли этапы рандомизированных контролируемых исследований и показали улучшение функции дыхания, удлинение времени до обострения, снижение риска обострений [195]. Тройные комбинации зарегистрированы в терапии БА и применяются на ступенях IV и V 2-го пути (рис. 2). Вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуоат (ВИ/УМЕК/ФФ) является первым зарегистрированным в мире трехкомпонентным препаратом в форме единого ингалятора, который необходимо применять в виде 1 ингаляции 1 раз в сутки. Зарегистрированная в России доза ВИ/УМЕК/ФФ составляет 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг для терапии ХОБЛ и поддерживающей терапии БА. Вторая зарегистрированная доза ВИ/УМЕК/ФФ составляет 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг – для терапии пациентов с БА, которым необходим препарат с высокой дозой иГКС [196, 197].

Эффективность и хорошая переносимость тройной комбинации индакатерола + гликопиррония + мометазона фуоата в дозах 150 мкг + 50 мкг + 80 мкг один раз в сутки и 150 мкг + 50 мкг + 160 мкг 1 раз в сутки, доставляемой с помощью ингалятора Бризхалер®, также применяется в базисной терапии БА. Эта фиксированная комбинация дает дополнительные преимущества в улучшении функции легких, повышении контроля над заболеванием и качества жизни пациентов в сравнении с общепринятой на се-

годняшний день практикой использования трех компонентов в виде двух разных ингаляторов [198, 199].

В исследовании TRIMARAN препарат бекламетазона дипропионата + гликопиррония + формотерола фумарата (БДП/Г/ФФ; 100 мкг + 10 мкг + 6 мкг) – Тримбоу®, применяемый по 2 вдоха 2 раза в сутки, достоверно уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (100 мкг + 6 мкг), назначаемыми по аналогичной схеме. В исследовании TRIGGER комбинация БДП/Г/ФФ (200 мкг + 10 мкг + 6 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки также уменьшала частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (200 мкг + 6 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки, но этот эффект не достигал статистической достоверности ($p = 0,11$). Данные исследований TRIMARAN и TRIGGER демонстрируют увеличение времени до первого среднетяжелого или тяжелого обострения (вторичная конечная точка) в группе пациентов, принимавших тройную комбинацию, по сравнению с пациентами, принимавшими соответствующую двойную комбинацию.

Препараты тройных комбинаций не показаны для купирования острого бронхоспазма.

Антагонисты лейкотриенов

Лейкотриены в организме вырабатываются в результате метаболизма арахидоновой кислоты клеточных мембран. Лейкотриеновые рецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей и макрофагов являются промежуточным звеном в формировании бронхоспазма, гиперсекреции слизи, отека слизистой оболочки. Монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст относятся к антагонистам лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Прием всех этих препаратов осуществляется перорально 1 или 2 раза в день [201–203].

АЛТР способны уменьшать симптомы и частоту обострений БА. Также известны их физиологические преимущества (улучшение показателей спирометрии и параметров воспаления ДП) [202]. Для некоторых фенотипов пациентов с непереносимостью к НПВП («аспириновая астма») назначение АЛТР может давать очень хороший эффект [204, 205]. Несмотря на то, что АЛТР применяются в терапии разнообразных симптомов БА, они менее эффективны, чем низкие дозы иГКС. Основная роль АЛТР – дополнение к иГКС или иГКС + ДДБА. Причем добавление АЛТР к этой терапии обычно приводит к снижению дозы ГКС и/или улучшению контроля заболевания [206–211]. Применение АЛТР является важным аспектом противовоспалительной терапии. По данным недавних клинических исследований, добавление АЛТР в схему терапии курильщиков с БА приводит к ряду преимуществ, возможно, по причине недостаточных терапевтических ответов на иГКС в этой группе больных [212].

В нашей стране наибольшее распространение получил монтелукаст. Он является эффективным

противовоспалительным препаратом, позволяющим достигать контролируемого течения БА в комбинации с иГКС или в виде дополнения к терапии иГКС + ДДБА. Особую эффективность препарат демонстрирует при аспириновой, «холодовой», аллергической БА и БА физического усилия, а также при сочетании БА и аллергического ринита [206]. Все это позволило расширить показания к применению АЛТР, что нашло свое отражение в рекомендациях последней редакции GINA. В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста как при более тяжелых формах БА в комбинации с иГКС и иГКС + ДДБА, так и при сочетании БА и аллергического ринита [213–215].

Сразу после внедрения АЛТР в реальную клиническую практику были описаны случаи возникновения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА, ранее – синдром Чарджа–Стросс) у очень небольшого количества пациентов. Было установлено, что во всех рассматриваемых случаях возникновение этого синдрома стало следствием отмены терапии системными стероидами, что привело к манифестации легочного васкулита, который ранее расценивался как вариант течения БА. Как полагает большинство исследователей, имевшийся у пациентов ЭГПА маскировался приемом преднизолона и был установлен в результате снижения дозы данного препарата или его полной отмены после начала терапии АЛТР [216].

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)

Теofilлин – это хорошо известный ингибитор ФДЭ с умеренными противовоспалительными свойствами. Из-за своего узкого терапевтического индекса теofilлин в лечении БА широко не применяется. Тем не менее открытие дополнительных противовоспалительных свойств, которые, возможно, опосредуются деацетилированием гистонов, привело к всплеску интереса к нему [217]. Добавление теofilлина к существующей схеме лекарственных препаратов для трудно поддающейся лечению БА улучшает контроль над симптомами заболевания. Связанные с дозой побочные эффекты, например, анорексия, сердцебиение, аритмия и судороги, требуют тщательного клинического и лабораторного контроля. Были разработаны новые специфические ингибирующие ФДЭ-4 препараты, профиль безопасности которых лучше, чем у теofilлина. Рофлумиласт, направленный на устранение воспалительных процессов при ХОБЛ, оказался эффективным в улучшении ОФВ₁ при БА [218–220], но так и не был рекомендован для лечения БА.

Таргетная терапия БА

При тяжелой неконтролируемой БА на ступенях IV и V рекомендуется определять эндотип или фенотип заболевания для выбора таргетной (целевой) терапии. Для этого врачам важно научиться

определять Т2- и не Т2-эндотипы БА. Большинство из имеющихся на сегодняшний день таргетных или генно-инженерных биологических препаратов назначаются только при Т2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [221]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения тяжелой БА вне зависимости от ее фенотипа – тезепелумаб. Подробное описание таргетных препаратов будет представлено в следующей главе.

Макролиды

Как было показано в ряде исследований, макролиды эффективны в подгруппе пациентов с БА с микоплазменной инфекцией ДП, подтвержденной с помощью полимеразной цепной реакции [222, 223]. Данные положительные результаты вызвали интерес в отношении более широкого использования макролидов для плохо поддающейся лечению БА. Дополнительные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали разнонаправленные эффекты макролидов, вызывающие улучшение состояния больных БА [224–226]. В последние годы макролиды оказались вновь на повестке дня в качестве потенциального лечения для пациентов с тяжелой неэозинофильной БА. Было продемонстрировано уменьшение числа обострений у пациентов с неэозинофильной БА при длительном лечении макролидами; однако такие результаты отмечались только в подгрупповом анализе [226–228]. Таким образом, роль макролидов до сих пор остается спорной. В строгих рекомендациях макролиды пока не рассматриваются в схемах лечения пациентов с БА.

Другие виды терапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) может быть терапией выбора у детей старше 5 лет, подростков и взрослых с аллергическим фенотипом БА, например, БА с аллергическим риноконъюнктивитом. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная АСИТ (ПКИТ) и сублингвальная АСИТ (СЛИТ).

СЛИТ и ПКИТ могут быть применены у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется проводимой фармакотерапией. Начиная с 2017 г., GINA рекомендует проведение АСИТ в структуре ступенчатой терапии БА (рис. 2). Рекомендовано назначение СЛИТ больным БА с сенсибилизацией аллергенами клещей домашней пыли и аллергическим ринитом, отмечающим обострения, несмотря на проведение базисной терапии иГКС, обеспечивающей уровень ОФВ₁ > 70%_{долж.}. В результате АСИТ ожидаются умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА и стероид-спарринговый эффект. В настоящее время АСИТ не может быть рекомендована в качестве монотерапии БА, в случае если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии [229–232].

Немедикаментозное лечение

Считается, что БГР является ключевым фактором патогенеза БА. Многочисленные исследования выявили рост массы гладкой мускулатуры ДП в случаях фатальной и нефатальной БА. Клеточный механизм увеличения массы гладких мышц при БА представляет собой баланс между гипертрофией гладкой мускулатуры и ее пролиферацией. *L. Benayoun et al.* [233] обнаружили, что у пациентов с умеренной степенью БА наблюдался увеличенный диаметр клеток гладких мышц дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. Увеличение массы гладких мышц коррелирует с тяжестью астмы, что позволяет сделать предположение о ключевой роли гипертрофии гладкой мускулатуры в развитии БГР. Однако *P.G. Woodruff et al.* [234] показали, что гиперплазия гладких мышц наблюдается при БА легкой либо умеренной степени без изменения клеточного размера или экспрессии генов.

Бронхиальная термопластика — это процедура лечения БА, направленная на уменьшение повышенной массы гладкой мускулатуры ДП. В ходе термопластики контролируемая тепловая энергия поступает в стенку ДП, тем самым снижая массу гладких мышц. В исследованиях термопластики у пациентов с умеренно тяжелой БА снижалась реактивность ДП к действию вдыхаемого бронхоконстриктора и повышалась функция легких [236]. Лечение приводило к улучшению симптоматики и качества жизни, сокращению использования лекарственных препаратов для облегчения симптомов у пациентов с умеренной или тяжелой БА [237].

Данное лечение требует проведения серии из 3 бронхоскопий, что подвергает пациентов определенному риску. Долгосрочные исследования демонстрируют устойчивое улучшение течения БА, снижение числа обострений и сокращение использования лекарственных средств, а также отсутствие долгосрочных побочных эффектов [238, 239]. Несмотря на это, в 2014 г. в соответствии с совместными рекомендациями ERS и ATS по лечению тяжелой БА было рекомендовано отказаться от широкого использования бронхиальной термопластики. Кроме того, было высказано предположение о том, что данная процедура должна быть рекомендована в контексте клинических испытаний либо в большом научно-исследовательском центре в сочетании с регистром, направленным на выявление предикторов ответа. Пока собрано недостаточно данных о долгосрочной безопасности этой методики, а также отсутствуют строгие показания к ее применению.

Оценка эффективности терапии

Оценка состояния пациентов с БА включает 5 основных шагов: определение интенсивности лечения на основе выраженности симптоматики; применение лекарственных препаратов, направленных на облегчение состояния; оценку последних обострений; исследование функции легких; оценку риска будущих

неблагоприятных исходов. Существует несколько различных проверенных инструментов для оценки течения БА, в т. ч. Опросники ASQ, ACT, тест GINA. Все они полезны, поскольку помогают в постановке целей контроля БА и в коррекции проводимой терапии, если необходимо.

Функция легких

Функциональное исследование легких является важной частью оценки течения БА как для постановки первоначального диагноза, так и в качестве критерия эффективности проводимой терапии. ОФВ₁, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также ПСВ необходимы не только для диагностики, но и контроля заболевания. Измерение данного параметра является важной составной частью контроля БА, однако клиническая ценность ограничена сопротивлением пациента относительно домашнего контроля и в связи со сложностью постоянного фиксирования данных.

Биомаркеры

Вероятно, роль исследования биомаркеров в диагностике и лечении БА будет только возрастать. Значимость показателя эозинофилии в сыворотке крови и мокроте играет важную роль в определении конкретных методов лечения. В настоящее время признаны 2 типа воспаления при БА, определяемых на основании присутствия либо отсутствия воспаления по типу T2:

- 1) фенотип с высоким уровнем T2, который характеризуется наличием эозинофилов периферической крови и мокроты, повышенными показателями FeNO и/или ростом маркеров T2-воспаления (например, периостина в сыворотке крови);
- 2) фенотип с низким уровнем T2, который характеризуется отсутствием какого-либо из указанных маркеров высокого статуса T2. По сути, низкий фенотип T2 не обладает какими-либо известными биомаркерами; поэтому и сам фенотип, и определение биомаркеров, несомненно, требуют дополнительного изучения.

Содержание эозинофилов в сыворотке крови может быть индикатором реакции организма на различные методы лечения. Большое число эозинофилов в мокроте позволяет прогнозировать реакцию на ИГКС и повышенный риск будущих обострений после уменьшения их дозы [240, 241]. Тем не менее в клинической практике определение содержания эозинофилов в сыворотке крови, мокроте, а также FeNO в выдыхаемом воздухе может представлять сложности как в исполнении, так и интерпретации. Поэтому эти маркеры чаще применяются в области клинических исследований.

Литература

1. Hippocrates. The sacred disease. In: The genuine works of Hippocrates. New York: Dover, 1868. 355–370.
2. Гармаш В.Я., Куликов С.А. История развития представлений о бронхиальной астме. Наука мо-

- лодых (*Eruditio Juvenium*) 2018; 6(2): 298–307. doi: 10.23888/HMJ201862298-307.
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(6): 660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov; 120(5 Suppl): S94–138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.
5. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19(8): 977–979. doi: 10.1038/nm.3300.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4; 18(5): 716–25. doi: 10.1038/nm.2678.
7. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372(9643): 1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
8. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011; 242(1): 220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
9. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2014. <https://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>.
11. Yunginger JW, Reed CE, O’Connell EJ et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 888–94. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.888.
12. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr et al.; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(1): 1–17. doi: 10.1002/ppul.21321.
13. Herr M, Just J, Nikasinovic L et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 389–396.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.054.
14. Maiello N, Comberiati P, Giannetti A et al. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis. *Children (Basel)* 2022; 9(4): 450. doi: 10.3390/children9040450.
15. Behniafard N, Modarresi SZ, Nafei Z, Vakili M. Association Between Pet Keeping and Current Asthma Among Adolescents Living in Yazd; Evidence from Global Asthma Network (GAN) 2020 Cross-sectional Study. *Arch Iran Med* 2023; 26(12): 695–700. doi: 10.34172/aim.2023.102.
16. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323(15): 1033–1039. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
17. Listyoko AS, Okazaki R, Harada T et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638.
18. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300(12): 633–637. doi: 10.1056/NEJM197903223001201.
19. Abouzgheib W, Pratter MR, Bartter T. Cough and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(1): 44–48. doi: 10.1097/MCP.0b013e328011391c.
20. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6): 652–659. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61871-6.
21. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6): 652–659. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61871-6.
22. Kupczyk, M, B Dahlen, PJ Sterk et al. 2014. “Stability of Phenotypes Defined by Physiological Variables and Biomarkers in Adults with Asthma.” *ALLERGY* 69 (9): 1198–1204. doi: 10.1111/all.12445.
23. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al: Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 130(2): 389–396, e4, 2012.
24. Grote M., Vrtala S., Niederberger V. et al. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J. Allergy Clin. Immunol* 2000, 105(27): 1140–1145.
25. Cloosterman SG, Schermer TR, Bijl-Hofland ID et al. Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10): 1336–1346. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00627.x.
26. Vallance G, McSharry C, Wood S, Thomson NC. House dust mite control measures in the treatment of asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(4): 347–54. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.347.
27. Li Y, Sun X, Yang L. Structure/epitope analysis and IgE binding activities of three cyclophilin family proteins from *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 13630. doi: 10.1038/s41598-023-40720-6. PMID: 37604978; PMCID: PMC10442367.
28. Brannan JD, Turton JA. The inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Phys Sportsmed* 2010; 38(4): 67–73. doi: 10.3810/psm.2010.12.1827. PMID: 21150144.
29. Serafino-Agrusa L, Spatafora M, Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives. *World J Clin Cases*. 2015; 3(3): 285–292. doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.285.

30. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST. PMID: 19535666.
31. Ma L, Tibble H. Primary care asthma attack prediction models for adults: a systematic review of reported methodologies and outcomes. *J Asthma Allergy* 2024; 17: 181–194. doi: 10.2147/JAA.S445450.
32. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians consensus statement. *Chest* 134(3 Suppl): 1S–41S, 2008.
33. Lee KM, Lee S, Kim YJ et al. Occupational asthma related to indoor air pollution in a worker at an indoor air gun shooting range: a case report. *Ann Occup Environ Med* 2023; 35: e13. doi: 10.35371/aoem.2023.35.e13.
34. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г., Кусакина И.А. Синдром реактивной дисфункции дыхательных путей. *Терапевтический архив* 1994; 66(4): 88–91.
35. Aquilina NJ, Delgado-Saborit JM, Meddings C, Baker S, Harrison RM, Jacob P 3rd, Wilson M, Yu L, Duan M, Benowitz NL. Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environ Int* 2010; 36(7): 763–71. doi: 10.1016/j.envint.2010.05.015.
36. Blames J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787.
37. King DK, Thompson BT, Johnson DC. Wheezing on maximal forced exhalation in the diagnosis of atypical asthma. Lack of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1989 15; 110(6): 451–5. doi: 10.7326/0003-4819-110-6-451.
38. Novey H. Asthma without wheezing. *West J Med* 1991; 154(4): 459–60.
39. Virchow JC Jr. Asthma bronchiale: extrinsisch, intrinsisch oder gemischtförmig? [Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed?]. *Wien Med Wochenschr*. 1996; 146(15): 415–418. German.
40. Marogna M, Spadolini I, Massolo A. Rhinitis and asthma co-morbidity in respiratory allergy due to house dust mite: results of an observational open controlled parallel group study in real-life setting. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37(4): 135–142.
41. van Kampen V, Deckert A, Hoffmeyer F et al. Symptoms, spirometry, and serum antibody concentrations among compost workers exposed to organic dust. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75(8-10): 492–500. doi: 10.1080/15287394.2012.674918.
42. Porsbjerg C, Lange P, Ulrik CS. Lung function impairment increases with age of diagnosis in adult onset asthma. *Respir Med* 2015; 109(7): 821–827. doi: 10.1016/j.rmed.2015.04.012.
43. Tepper RS, Wise RS, Covar R et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3 Suppl): S65–87. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.986.
44. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104(2): 394–403. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
45. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319–338.
46. Drazen JM. Physiologic basis and interpretation of common indices of respiratory mechanical function. *Environ Health Perspect* 1976; 16: 11–6. doi: 10.1289/ehp.761611.
47. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59(11): 922–924.
48. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
49. Watanabe N, Makino S, Kihara N, Fukuda T. [Study of personal best value of peak expiratory flow in patients with asthma--comparison of the highest value of daily PEF under good control and the highest value of daily PEF obtained after using repeated inhaled beta2-agonist during high-dose inhaled steroid treatment]. *Are-rugi* 2008; 57(12): 1284–92. Japanese.
50. Degens P, Merget R. Reference values for spirometry of the European Coal and Steel Community: time for change. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 687–8; author reply 688–9. doi: 10.1183/09031936.00145507.
51. Lutchen KR, Jensen A, Atileh H et al. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity: the role of deep inspirations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 207–15. doi: 10.1164/ajrcm.164.2.2008119.
52. Henderson AC, Ingenito EP, Atileh H et al. How does airway inflammation modulate asthmatic airway constriction? An antigen challenge study. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 95(2): 873–82; discussion 863. doi: 10.1152/jappphysiol.00075.2003.
53. Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A et al. Role of forced expiratory flow at 25–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(1): 74–8. doi: 10.2500/aap.2007.28.2920.
54. Chiang CH, Hsu K. Residual abnormalities of pulmonary function in asymptomatic young adult asthmatics with childhood-onset asthma. *J Asthma* 1997; 34(1): 15–21. doi: 10.3109/02770909709071199.
55. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 2): S9–18; discussion S19–20. doi: 10.1164/ajrccm/149.2_Pt_2.S9.

56. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 511-22. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
57. Tantucci C, Bottone D, Borghesi A et al. Methods for Measuring Lung Volumes: Is There a Better One? *Respiration* 2016; 91(4): 273-80. doi: 10.1159/000444418.
58. Flesch JD, Dine CJ. Lung volumes: measurement, clinical use, and coding. *Chest* 2012; 142(2): 506-510. doi: 10.1378/chest.11-2964.
59. Vaz Fragoso CA, Cain HC, Casaburi R et al. Spirometry, Static Lung Volumes, and Diffusing Capacity. *Respir Care* 2017; 62(9): 1137-1147. doi: 10.4187/respcare.05515.
60. Saydain G, Beck KC, Decker PA et al. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest* 2004; 125(2): 446-52. doi: 10.1378/chest.125.2.446.
61. Enright Md P. Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respir Investig* 2016; 54(5): 305-11. doi: 10.1016/j.resinv.2016.03.006.
62. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 53-83.
63. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 309-29. doi: 10.1164/ajrccm.
64. Dell SD, Bola SS, Foty RG et al. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV₁ should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 357-63. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-433OC.
65. Holzer K, Brukner P, Douglass J: Evidence-based management of exercise-induced asthma. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1(2): 86-92.
66. Milgrom H, Taussig LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* 1999; 104(3): e38. doi: 10.1542/peds.104.3.e38.
67. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, et al: Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22(3): 147-153.
68. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018; 28(1): 31. doi: 10.1038/s41533-018-0098-2.
69. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I et al. Exercise-Induced Bronchospasm in Elite Athletes *Cureus* 2022; 14(1): e20898. doi: 10.7759/cureus.20898.
70. Qi GS, Zhou ZC, Gu WC et al. Detection of the airway obstruction stage in asthma using impulse oscillometry system. *J Asthma* 2013; 50(1): 45-51. doi: 10.3109/02770903.2012.743154.
71. Song TW, Kim KW, Kim ES et al. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatr* 2008; 97(1): 51-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00526.x. Erratum in: *Acta Paediatr*. 2008 Apr; 97(4): 520. PMID: 18076725.
72. Jiang LF, Wang H, Yin KS et al. [Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31(12): 912-4. Chinese.
73. Komarow HD, Skinner J, Young M et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(1): 18-26. doi: 10.1002/ppul.21507.74. Teculescu DB. Density dependence of forced expiratory flows. Methodological aspects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 198; 21(2): 193-204. English, French.75. Teculescu DB, Préfaut C. Why did density dependence of maximal expiratory flows not become a useful epidemiological tool? *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23(6): 639-48. English, French.76. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59(11): 922-4. doi: 10.1136/thx.2004.023077.
77. Watanabe N, Makino S, Kihara N, Fukuda T. [Study of personal best value of peak expiratory flow in patients with asthma--comparison of the highest value of daily PEF under good control and the highest value of daily PEF obtained after using repeated inhaled beta2-agonist during high-dose inhaled steroid treatment]. *Are-rugi* 2008; 57(12): 1284-92. Japanese.
78. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, Slama R, Jarvis D, Anto JM, Kauffmann F, Sunyer J. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011; 38(2): 310-7. doi: 10.1183/09031936.00120810.
79. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (3 Suppl): S9-23. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.979.
80. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med* 2013; 15(83): 243-9.
81. Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb; 14(1): 49-54. doi: 10.1097/ACI.000000000000028. PMID: 24300416.
82. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): 355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
83. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67(7): 835-46. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
84. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1): 57-65. doi: 10.1038/nri3786.
85. Mormile M, Mormile I, Fuschillo S et al. Eosinophilic Airway Diseases: From Pathophysiologi-

cal Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7254. doi: 10.3390/ijms24087254.

86. Busse WW, Kraft M, Rabe KF et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J* 2021; 58(2): 2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020.

87. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 24; 8: CD005603.

88. Crespo A, Giner J, Torrejón M et al. Clinical and inflammatory features of asthma with dissociation between fractional exhaled nitric oxide and eosinophils in induced sputum. *J Asthma* 2016; 53(5): 459-64. doi: 10.3109/02770903.2015.1116086.

89. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P et al. Effect of Dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(10): 2695-2709. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.019.

90. Caminati M, Olivieri B, Dama A et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med* 2022; 16(7): 713-721. doi: 10.1080/17476348.2022.2090342.

91. Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F et al. Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database. *BioDrugs* 2024 Mar 15. doi: 10.1007/s40259-024-00653-6.

92. Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma* 2019; 56(8): 808-815. doi: 10.1080/02770903.2018.1502301.

93. Domínguez-Ortega J, Delgado Romero J, Muñoz Gall X et al. Uso de glucocorticoides sistémicos para el tratamiento del asma grave: Consenso multidisciplinar español [Use of systemic glucocorticoids for the treatment of severe asthma: Spanish Multidisciplinary Consensus]. *Open Respir Arch* 2022; 4(4): 100202. Spanish. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100202.

94. Del Pozo V, Bobolea I, Rial MJ et al. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Front Immunol* 2024; 14: 1310211. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310211.

95. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67(3): 199-208. doi: 10.1136/thx.2010.135574.

96. Ali H, Douwes J, Burmanje J et al. Sputum inflammatory, neural, and remodeling mediators in eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(6): 776-783.e3. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.015.

97. Plavsic A, Nikolic BB, Milenkovic B et al. Asthma Inflammatory Phenotypes: How Can We Distinguish Them? *J Clin Med* 2024; 13(2): 526. doi: 10.3390/jcm13020526.

98. Stewart L, Katial RK. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32(3): 347-62. doi: 10.1016/j.iac.2012.06.005.

99. Travers J, Marsh S, Aldington S et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 238-42. doi: 10.1164/rccm.200609-1346OC.

100. Tsai YG, Chio CP, Yang KD et al. Long-term PM_{2.5} exposure is associated with asthma prevalence and exhaled nitric oxide levels in children. *Pediatr Res* 2024 Jan 23. doi: 10.1038/s41390-023-02977-5.

101. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11(11): CD011439. doi: 10.1002/14651858.CD011439.pub2.

102. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 454-7. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542158.

103. Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1238-50. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.005.

104. Sehra S, Yao W, Nguyen ET et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011; 186(8): 4959-66. doi: 10.4049/jimmunol.1002359.

105. Sehra S, Yao W, Nguyen ET et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011; 186(8): 4959-66. doi: 10.4049/jimmunol.1002359.

106. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J.* 2017; 4(1): 43-8. doi: 10.1080/20018525.2017.1356160.

107. Obtulowicz K, Kapusta M, Antoszczyk G. Układ dopełniacza u chorych z astma oskrzelowa IgE-zależna i IgE-niezależna [Complement system in patients with IgE related and non IgE related bronchial asthma]. *Przegl Lek.* 2002; 59(6): 430-2. Polish.

108. Vülcheva T, Mustakov B. Spetsifichna bronkhialna khiperreaktivnost i serumni IgE antitela pri bolni ot bronkhialna astma s bitova senzibilizatsiia [Specific bronchial hyperreactivity and serum IgE antibodies in patients with bronchial asthma and household sensitization]. *Vutr Boles* 1988; 27(1): 83-6. Bulgarian.

109. Cardona V., Demoly P., Dreborg S. et al. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy* 2018; 73(2): 323-27. doi: 10.1111/all.13306.

110. Nam Y.H., Lee S.K. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(5): 608-13. doi: 10.1016/j.anai.2017.03.005.

111. Platts-Mills TA, Chapman MD, Pollart S et al. Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. *Eur Respir J Suppl* 1991; 13: 68s-77s.
112. Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy* 2015; 70(1): 41-8. doi: 10.1111/all.12523.
113. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 311-325. doi: 10.1111/all.13985.
114. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(2): 467-479. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.769.
115. Walker C, Gupta S, Hartley R et al. Computed tomography scans in severe asthma: utility and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(1): 42-47.
116. Awadh N, Müller NL, Park CS et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53(4): 248-53. doi: 10.1136/thx.53.4.248.
117. Little SA, Sproule MW, Cowan MD et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002; 57(3): 247-53. doi: 10.1136/thorax.57.3.247.
118. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D et al. Airway remodeling measured by multidetector CT is increased in severe asthma and correlates with pathology. *Chest* 2008; 134(6): 1183-1191.
119. Wu SM, Li CE, Cai RP et al. [Airway remodeling assessed by high-resolution computed tomography in patients with asthma: relationship to biological markers in induced sputum]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2012; 35(12): 892-6. Chinese. PMID: 23328178.
120. Liu L, Li G, Sun Y, Li J, Tang N, Dong L. Airway wall thickness of allergic asthma caused by weed pollen or house dust mite assessed by computed tomography. *Respir Med* 2015; 109(3): 339-46. doi: 10.1016/j.rmed.2014.11.011.
121. Gross KM, Ponte CD. New strategies in the medical management of asthma. *Am Fam Physician* 1998; 58(1): 89-100, 109-12.
122. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004; 49(7): 783-92.
123. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
124. Elward KS, Pollart SM. Medical Therapy for Asthma: Updates from the NAEPP Guidelines. *Am Fam Physician*. 2010; 82(10): 1242-51. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 121(6): 1330.
125. Courtney AU, McCarter DF, Pollart SM. Childhood asthma: treatment update. *Am Fam Physician* 2005; 71(10): 1959-68.
126. Balachandran A, Shivbalan S, Subramanyam L. Drug therapy of childhood asthma. *Indian J Pediatr* 2001; 68 (Suppl 4): S12-6.
127. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ephedra. 2018 Feb 10. PMID: 31644021.
128. Shore SA, Moore PE. Regulation of beta-adrenergic responses in airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 137(2-3): 179-95. doi: 10.1016/s1569-9048(03)00146-0.
129. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 838-60. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663795.
130. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3): S146-53. doi: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac110.
131. Sears MR. The evolution of beta2-agonists. *Respir Med*. 2001 Aug; 95 Suppl B: S2-6. doi: 10.1053/rmed.2001.1138. PMID: 11534892.
132. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future-beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005; 99(2): 152-70. doi: 10.1016/j.rmed.2004.07.003.
133. Wang HC, Djajalaksana S, Sharma L et al. Evaluation of short-acting Beta-2-agonist prescriptions and associated clinical outcomes: Findings from the SABA use IN Asthma (SABINA) study in Asia. *World Allergy Organ J* 2023; 16(10): 100823. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100823.
134. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993; 52(26): 2145-60. doi: 10.1016/0024-3205(93)90729-m.
135. Anderson GP. Long acting inhaled beta-adrenoceptor agonists the comparative pharmacology of formoterol and salmeterol. *Agents Actions Suppl* 1993; 43: 253-69. doi: 10.1007/978-3-0348-7324-6_22.
136. Lötvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med* 2001; 95 Suppl B: S7-11. doi: 10.1053/rmed.2001.1139.
137. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(2): CD010314. doi: 10.1002/14651858.CD010314.pub2.
138. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10(10): CD010005. doi: 10.1002/14651858.CD010005.pub2.
139. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113(4): 1095-108. doi: 10.1378/chest.113.4.1095.
140. Lipworth BJ, Aziz I. A high dose of albuterol does not overcome bronchoprotective subsensitivity in asthmatic subjects receiving regular salmeterol or formoterol.

- J Allergy Clin Immunol 1999; 103(1 Pt 1): 88-92. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70530-0.
141. Zhou EH, Seymour S, Goulding MR, Kang EM, Major JM, Iyasu S. The US Food and Drug Administration's drug safety recommendations and long-acting beta2-agonist dispensing pattern changes in adult asthma patients: 2003-2012. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 67-74. doi: 10.2147/JAA.S124395.
142. Zhou EH, Kang EM, Seymour S, Iyasu S. Long-acting beta2-adrenergic agonist in pediatric and adolescent asthma patients, 2003–2011. *J Asthma*. 2014; 51(10): 1061-7. doi: 10.3109/02770903.2014.936452.
143. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18(1): 12. doi: 10.1186/s13063-016-1731-4.
144. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(2): 149-158. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30416-1.
145. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
146. Lazarus SC. On-Demand versus Maintenance Inhaled Treatment in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1940-1942. doi: 10.1056/NEJMe1802680.
147. Rajan S, Gogtay NJ, Konwar M, Thatte UM. The global initiative for asthma guidelines (2019): change in the recommendation for the management of mild asthma based on the SYGMA-2 trial – A critical appraisal. *Lung India*. 2020; 37(2): 169-173. doi: 0.4103/lungindia.lungindia_308_19. PMID: 32108606; PMCID: PMC7065541.
148. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1949; 8(2): 97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97.
149. Palmowski Y, Buttgereit T, Buttgereit F. The 70th anniversary of glucocorticoids in rheumatic diseases: the second youth of an old friend. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(4): 580-587. doi: 10.1093/rheumatology/key169.
150. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148(3): 245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736.
151. van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54(5): 403-8. doi: 10.1136/thx.54.5.403.
152. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 34. doi: 10.1186/1471-2296-7-34.
153. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002310. doi: 10.1002/14651858.CD002310. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002310.
154. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. *Proc Am Thorac Soc* 1(3): 247–254, 2004.
155. Parameswaran K, Inman MD, Watson RM, Morris MM, Efthimiadis A, Ventresca PG, Lam R, O'Byrne PM, Hargreave FE. Protective effects of fluticasone on allergen-induced airway responses and sputum inflammatory markers. *Can Respir J*. 2000; 7(4): 313-9. doi: 10.1155/2000/254213.
156. Lötvall J, Palmqvist M, Arvidsson P. Comparing the effects of two inhaled glucocorticoids on allergen-induced bronchoconstriction and markers of systemic effects, a randomised cross-over double-blind study. *Clin Transl Allergy* 2011; 1(1): 12. doi: 10.1186/2045-7022-1-12.
157. Sin DD, Man J, Sharpe H et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(3): 367-76. doi: 10.1001/jama.292.3.367.
158. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343(5): 332-6. doi: 10.1056/NEJM200008033430504.
159. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(6): 937-44. doi: 10.1067/mai.2001.115653.
160. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Oct; 142(4): 832-6. doi: 10.1164/ajrccm/142.4.832.
161. Martin RJ, Szeffler SJ, King TS et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Center. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.035.
162. Chu R, Bajaj P. Asthma Medication in Children. 2024 Jan 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28722853.
163. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M et al. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1): 259-68. doi: 10.1016/s0091-6749(00)90074-5. PMID: 10669845.
164. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(1): 18-24; quiz 25. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.012.

165. Koryakina Y, Jones SM, Cornett LE et al. Effects of the β -agonist, isoprenaline, on the down-regulation, functional responsiveness and trafficking of β_2 -adrenergic receptors with N-terminal polymorphisms. *Cell Biol Int* 2012; 36(12): 1171-83. doi: 10.1042/CBI20120134.
166. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356(20): 2040-52. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
167. Chippes BE, Albers FC, Reilly L et al. Efficacy and safety of as-needed albuterol/budesonide versus albuterol in adults and children aged ≥ 4 years with moderate-to-severe asthma: rationale and design of the randomised, double-blind, active-controlled MANDALA study. *BMJ Open Respir Res*. 2021; 8(1): e001077. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001077.
168. Schatz M. Another Rescue Therapy Option for Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022; 386(22): 2139-2140. doi: 10.1056/NEJMe2205717.
169. van der Valk JPMH, Rooijackers JM, den Besten LAAH et al. Werkgerelateerd astma in de klinische praktijk [Work-related asthma in clinical practice]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022; 166: D6695. Dutch.
170. Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD005307. doi: 10.1002/14651858.CD005307. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD005307.
171. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(4): CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
172. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(9): 1403-18. doi: 10.1185/030079904X2051.
173. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x.
174. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec; 101(12): 2437-46. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.014. Erratum in: *Respir Med*. 2008 Jun; 102(6): 937-8.
175. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009; 103(1): 41-9. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
176. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29(4): 682-9. doi: 10.1183/09031936.00095906. Epub 2006 Nov 15. Erratum in: *Eur Respir J*. 2007 Jun; 29(6): 1286. Erratum in: *Eur Respir J*. 2008; 32(3): 822.
177. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009; 103(1): 41-49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
178. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(4): CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
179. Jenkins CR, Eriksson G, Bateman ED, Reddel HK, Sears MR, Lindberg M, O'Byrne PM. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 65. doi: 10.1186/s12890-017-0401-y.
180. Partridge MR, Saunders KB. Site of action of ipratropium bromide and clinical and physiological determinants of response in patients with asthma. *Thorax*. 1981; 36(7): 530-3. doi: 10.1136/thx.36.7.530.
181. Ayala LE, Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest*. 1989 Dec; 96(6): 1285-91. doi: 10.1378/chest.96.6.1285. PMID: 2531065.
182. Haddad el-B, Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1998; 19(8): 322-7. doi: 10.1016/s0165-6147(98)01231-0.
183. Cazzola M, Centanni S, Donner CF. Anticholinergic Agents. *Pulm Pharmacol Ther*. 1998; 11(5-6): 381-392. doi: 10.1006/pupt.1999.0174.
184. Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1): 1907-12. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9609040.
185. Gosens R, Zaagsma J, Grootte Bromhaar M, Nelemans A, Meurs H. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1-3): 193-201. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.025.
186. Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(4): 733-40. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
187. Kang JY, Rhee CK, Kim JS, Park CK, Kim SJ, Lee SH, Yoon HK, Kwon SS, Kim YK, Lee SY. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(1): 29-35. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.005.
188. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606.

189. Park HW. The role of tiotropium in the management of asthma. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2(2): 109-14. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.2.109.
190. Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma: a long history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(1): 38-43. doi: 10.1097/ACI.0000000000000408.
191. Dahl R, Engel M, Dusser D, Halpin D, Kerstjens HAM, Zaremba-Pechmann L, Moroni-Zentgraf P, Busse WW, Bateman ED. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat® as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: A pooled safety analysis. *Respir Med*. 2016; 118: 102-111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
192. Mansfield L, Bernstein JA. Tiotropium in asthma: From bench to bedside. *Respir Med*. 2019; 154: 47-55. doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.008.
193. Santamaria F, Ziello C, Lorello P, Bouchè C, Borrelli M. Update on Long-Acting Anticholinergics in Children and Adolescents With Difficult and Severe Asthma. *Front Pediatr*. 2022; 10: 896865. doi: 10.3389/fped.2022.896865.
194. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(2): 315-22. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
195. Ivanova J.I., Bergman R., Birnbaum H.G., Collice G.L., Silverman R.A., McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1229-1235. http://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.039.
196. Hozawa S, Ohbayashi H, Tsuchiya M et al. Safety of Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Japanese Patients with Asthma: A Long-Term (52-Week) Phase III Open-Label Study. *J Asthma Allergy*. 2021; 14: 809-819. doi: 10.2147/JAA.S305918.
197. Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/2 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015; 52(10): 1073-83. doi: 10.3109/02770903.2015.1056350.
198. Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(10): 1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9.
199. Gessner C., Kornmann O., Maspero J. et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020; 170: 106021. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106021.
200. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P., Papi A., Singh D., Corre S. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210): 1737-1749. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
201. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999; 340(3): 197-206. doi: 10.1056/NEJM199901213400306. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Feb 25; 340(8): 663. Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1632.
202. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000; 55(6): 478-83. doi: 10.1136/thorax.55.6.478.
203. Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(5): 514-9. doi: 10.1016/j.pupt.2013.06.003.
204. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy* 2001; 56 Suppl 66: 7-11. doi: 10.1034/j.1398-9995.56.s66.2.x.
205. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereá H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003; 58(3): 204-10. doi: 10.1136/thorax.58.3.204. Erratum in: *Thorax*. 2003 Apr; 58(4): 370.
206. Montuschi P, Sala A, Dahlén SE, Folco G. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today*. 2007; 12(9-10): 404-12. doi: 10.1016/j.drudis.2007.03.004.
207. Montuschi P. Leukotrienes, antileukotrienes and asthma. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Jun; 8(7): 647-56. doi: 10.2174/138955708784567395. Erratum in: *Mini Rev Med Chem*. 2008; 8(10): 1064.
208. Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(12): 1732-41. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x.
209. Lajqi N, Ilazi A, Kastrati B, Islami H. Comparison of Glucocorticoid (Budesonide) and Antileukotriene (Montelukast) Effect in Patients with Bronchial Asthma Determined with Body Plethysmography. *Acta Inform Med*. 2015; 23(6): 347-51. doi: 10.5455/aim.2015.23.347-351.
210. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(6): 568-79. doi: 10.1002/ppul.21018.
211. Yi F, Zhan C, Liu B et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma. *Respir Res*. 2022; 23(1): 279. doi: 10.1186/s12931-022-02114-6.

212. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(8): 783-90. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
213. Virchow JC, Bachert C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. *Respir Med.* 2006; 100(11): 1952-9. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.026.
214. Trinh HK, Ban GY, Lee JH, Park HS. Leukotriene Receptor Antagonists for the Treatment of Asthma in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2016; 33(10): 699-710. doi: 10.1007/s40266-016-0401-2.
215. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011; 2(1): 47-58. doi: 10.1177/2040622310383343.
216. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* 2000; 117(3): 708-13. doi: 10.1378/chest.117.3.708.
217. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): 901-6. doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
218. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(5): 679-86. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61065-4. PMID: 16729780.
219. van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z et al. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(2): 292-8. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.023.
220. Karish SB, Gagnon JM. The potential role of roflumilast: the new phosphodiesterase-4 inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(6): 1096-104. doi: 10.1345/aph.1E651.
221. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma *Allergy.* 2020; 75(5): 1023-1042. doi: 10.1111/all.14221.
222. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest.* 2002; 121(6): 1782-8. doi: 10.1378/chest.121.6.1782.
223. Patel KK, Vicencio AG, Du Z et al. Infectious Chlamydia pneumoniae is associated with elevated interleukin-8 and airway neutrophilia in children with refractory asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(12): 1093-8. doi: 10.1097/inf.0b013e3181eae8dc.
224. Johnston SL, Blasi F, Black PN et al.; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(15): 1589-600. doi: 10.1056/NEJMoa044080.
225. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(15): 1589-600. doi: 10.1056/NEJMoa044080.
226. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1(2): e11. doi: 10.1371/journal.pctr.0010011.
227. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11(11): CD002997. doi: 10.1002/14651858.CD002997.pub5.
228. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68(4): 322-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
229. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 15. doi: 10.1186/2045-7022-4-15.
230. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(16): 1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
231. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2017 Apr 21; 5: 82. doi: 10.3389/fped.2017.00082.
232. Virchow JC, Pfaar O, Lommatzsch M. Allergen immunotherapy for allergic asthma. *Allergol Select.* 2024; 8: 6-11. doi: 10.5414/ALX02451E.
233. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15; 167(10): 1360-8. doi: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
234. Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE et al: Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(9): 1001–1006.
235. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 1; 173(9): 965-9. doi: 10.1164/rccm.200507-1162OC.
236. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al.; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007 Mar 29; 356(13): 1327-37. doi: 10.1056/NEJMoa064707.
237. Macklem PT. Bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28; 356(26): 2744; author reply 2745. doi: 10.1056/NEJMc071166.
238. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun; 12(3): 241-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835335ca.
239. Thomen RP, Sheshadri A, Quirk JD, Kozlowski J, Ellison HD, Szczesniak RD, Castro M, Woods JC. Regional ventilation changes in severe asthma after

bronchial thermoplasty with (3)He MR imaging and CT. *Radiology*. 2015 Jan; 274(1): 250-9. doi: 10.1148/radiol.14140080.

240. Patsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18; (2): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub2.

241. Patsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub3.

Информация об авторах

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического

факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы»; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

2.4. Тяжелая бронхиальная астма: биологическая терапия

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский, Д.С. Фомина, Д.Г. Солдатов

2.4. Severe asthma: biologic therapy

Nadezhda P. Knyazheskaya, Andrey S. Belevskiy, Daria S. Fomina, Dmitry G. Soldatov

Большинство пациентов с бронхиальной астмой (БА) хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) при условии соблюдения оптимальной приверженности терапии и правильной техники ингаляции достигают контроля заболевания и способны его поддерживать [1]. Контроль над БА рассматривается как главная цель лечения и одновременно как важнейший маркер качества оказания медицинской помощи. Однако у довольно обширной когорты больных контроль достижим лишь при максимально возможном объеме терапии либо недостижим вовсе. В таком случае говорят о тяжелой бронхиальной астме (ТБА).

ТБА – форма заболевания, при которой, несмотря на адекватное лечение, симптомы и признаки заболевания сохраняются. Пациенты с ТБА составляют гетерогенную группу с хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), которое приводит к их гиперреактивности, вариабельной обструкции, проявлению респираторных симптомов и ограничению физических возможностей. Определение ТБА было переформулировано без соотнесения со степенями терапии [2]. Вероятно, лиц, постоянно получающих системные глюкокортикостероиды (сГКС; степень V), также стоит отнести к пациентам с ТБА. В 2014 г. опубликовано консенсусное определение ТБА, в котором приведено различие между неконтролируемой БА (англ. *difficult-to-treat severe asthma*) и истинной тяжелой БА (англ. *treatment resistant severe asthma*).

Трудная для контроля БА (англ. *difficult-to-treat severe asthma*) может представлять сложности в лечении из-за модифицируемых факторов:

- неправильной техники ингаляции (до 80% пациентов);
- низкой приверженности лечению (до 50% пациентов);
- ошибочного диагноза БА;
- наличия сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;
- продолжающегося контакта с триггером (аллергеном при подтвержденной сенсibilизации, профессиональным триггером) [3–6].

Итак, к пациентам с трудной для контроля БА относят больных с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, курящих, имеющих проблемы с низкой приверженностью к терапии, неправильно использующих лекарства (включая ошибки в использовании) или сохраняющие контакт с аллергенами (у больных аллергической БА) [7]. Рекомендуется обследовать всех таких больных для подтверждения диагноза, выявления факторов, которые могут способствовать развитию симптомов или обострений и плохому качеству жизни, и принятия соответствующих мер. Если симптомы не исчезают или не уменьшаются в результате традиционной фармакотерапии БА, следует пересмотреть и подтвердить диагноз [10], прежде чем увеличивать объем принимаемых препаратов. Как свидетельствуют результаты исследований, от 12 до 30% больных с диагнозом «трудная для контроля БА» вообще не имеют этого заболевания [7].

Препятствовать достижению и поддержанию контроля БА может курение. Распространенность курения среди пациентов с БА практически не отличается от таковой в общей популяции, варьируясь в разных странах от 15 до 25% [11]. Активное и пассивное курение существенно ухудшает контроль над заболеванием, повышает риск обострений, нарушает функцию легких, способствуя ее снижению с течением времени. У курящих пациентов с БА отсутствует или снижен ответ на ГКС, что обусловлено снижением активности деацетилазы гистонов [12]. Существует несколько путей преодоления резистентности к ГКС у курящих больных БА. Наиболее радикальным из них является отказ от курения, стимулировать к которому необходимо каждого курящего пациента. Назначение комбинированного препарата иГКС + ДДБА – эффективная стратегия преодоления резистентности к ГКС [13, 14]. Таких пациентов необходимо направить на консультацию и обследование к специалисту на любом этапе или если состояние пациента не улучшается в ответ на оптимизацию лечения.

Если все причины, препятствующие достижению контроля БА устранены или не обнаружены, значит, это истинная тяжелая БА (англ. *treatment resistant severe asthma*). Для пациентов ТБА связана с высо-

кой физической, психической, эмоциональной, социальной и финансовой нагрузкой [10]. У больных со стойкими симптомами и/или обострениями, несмотря на применение высокой дозы иГКС, необходимо оценить клинический или воспалительный фенотип, так как это может помочь в выборе дополнительной терапии.

Предложены следующие принципы лечения ТБА [2]:

- В зависимости от воспалительного фенотипа и других клинических проявлений варианты дополнительной терапии включают длительно действующие антихолинергические препараты, АЛТР и биологические препараты в случае тяжелой аллергической, тяжелой БА.
- Поддерживающую терапию низкими дозами пероральных ГКС следует рассматривать только в качестве крайней меры, в случае отсутствия других вариантов в связи с ее серьезными долгосрочными побочными эффектами.
- Необходимо оценивать ответ на все дополнительные препараты, отменять неэффективные лекарственные средства и рассматривать другие варианты.
- Рекомендован междисциплинарный подход с привлечением многопрофильной команды специалистов (если это возможно).
- Требуется оптимизация лечения совместно с врачом общей практики, учитывающая социальные и эмоциональные потребности пациента.
- Для заполнения пробелов в данных следует предлагать пациентам вносить информацию о себе в регистры и участвовать в клинических исследованиях, если это возможно и целесообразно.

При рефрактерной к терапии ТБА в ДП, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые или почти необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов. Они включают в себя гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, гипертрофию желез подслизистого слоя бронхов и субэпителиальный фиброз [15, 16].

Современные представления о ТБА во многом основываются на результатах международных исследований, выполненных в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, SARP II, SARP III и др.), по результатам которых продемонстрирована гетерогенность этого заболевания. Оказалось, что среди пациентов преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых часто наблюдается малообратимая обструкция ДП. У больных чаще встречается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пневмония и др.) [17]. В случае неконтролируемой ТБА существенно снижается качество жизни пациентов [18]. По данным различных

авторов, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20% случаев [19–23], у детей и подростков – в 10–30% [24, 25].

В настоящее время в клинической практике используются различные группы лекарственных средств для лечения ТБА. Одной из них являются биологические препараты, которые представляют собой высокоспецифичные антитела к ключевым молекулам воспаления. Эти препараты воздействуют непосредственно на иммунные механизмы (рис. 1), участвующие в развитии заболевания, что позволяет эффективно контролировать течение заболевания и снижать частоту обострений. Биологическая терапия является перспективным направлением в лечении ТБА и может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Прежде чем рассматривать биологическую терапию в качестве возможной опции лечения, следует подтвердить наличие в принципе у пациента БА, а затем ТБА [10]. Поэтому необходимо убедиться, что симптомы и функциональные нарушения связаны именно с БА, а не с хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой, дисфункцией голосовых связок или ГЭРБ. Это непростая задача, так как пациент может одновременно иметь несколько заболеваний. Таким образом, в настоящее время ТБА является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной астмой», поскольку она характеризуется относительной устойчивостью к высоким дозам иГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики данной формы.

В настоящее время в РФ по инициативе Российского респираторного общества проводится исследование по внесению в регистр пациентов с ТБА. Получение такой информации позволит оценить распространенность ТБА, выявить основные фенотипы заболевания, а также особенности проводимого лечения и уровень контроля, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения ТБА, в т. ч. с помощью генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

Так же, как и астма в целом, ТБА гетерогенна, что продемонстрировали недавно проведенные кластерные анализы, выполненные в когортах пациентов с ТБА [11, 12]. Понимание лежащих в основе БА эндотипов может помочь врачам-специалистам идентифицировать больных, которые, скорее всего получат максимальную пользу от того или иного биологического препарата и смогут избежать назначения пероральных ГКС в постоянном режиме. Прежде всего врачам важно научиться определять Т2- и не-Т2-эндотипы БА. Большинство из имеющихся на сегодняшний день таргетных (целевых) или ГИБП назначаются только при Т2-эндотипе (реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб) [26, 27]. И лишь один препарат, недавно зарегистрированный в России, предназначен для лечения ТБА независимо от фенотипа заболевания (тезепелумаб). Первым

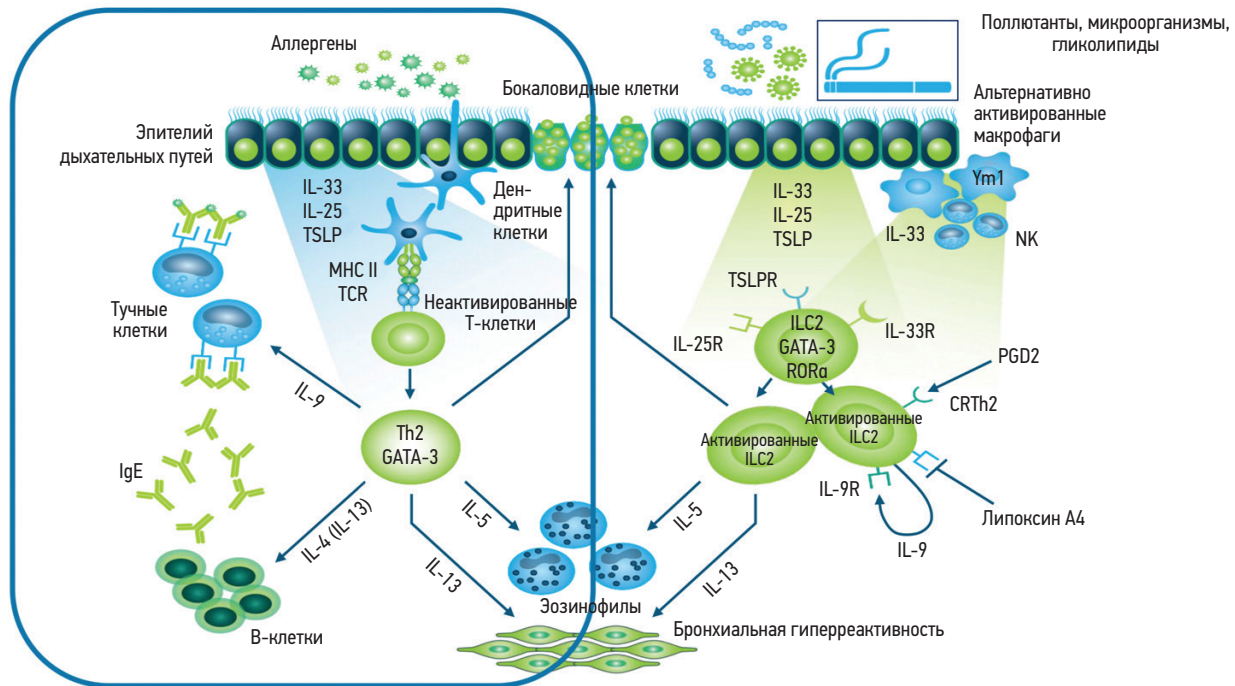


Рис. 1. Сигнальные каскады, вовлеченные в патогенез бронхиальной астмы – Th2

Примечание: IL – интерлейкин; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; MHC II – главный комплекс гистосовместимости II класса; TCR – T-клеточный рецептор; Th – T-хелперы; NK – естественные киллерные клетки; GATA-3 – GATA-связывающий белок 3; ROR α – ретиноид-связанный орфаный рецептор α ; TCR – T-клеточный рецептор; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Ig – иммуноглобулин; PGD2 – простагландин D2; CRTh2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на Th2-клетках.

из семейства ГИБТ был препарат омализумаб (анти-тела против иммуноглобулина (Ig) E) для лечения тяжелой аллергической БА.

Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы

В июне 2003 г. омализумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration – FDA*) для лечения пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) БА среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля на базисной терапии иГКС и ДДБА. В 2007 г. применение омализумаба (Ксолар®) было разрешено у взрослых и детей старше 6 лет в России. Введение этого препарата в клиническую практику открыло новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы БА.

Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на клетках. Поэтому омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов Fc ϵ R1 на поверхности клеток, что усиливает эффект препарата путем значительного снижения дегрануляции тучных клеток. Таким образом, применение омализумаба способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению

уровней решающих маркеров воспаления в слизи-стом и подслизистом слоях бронхов при atopической БА [28, 29].

Лечение омализумабом приводит к уменьшению выраженности симптомов, росту спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [30, 31]. При включении омализумаба в терапию пациентов с тяжелой atopической БА отмечено значительное снижение не только числа обострений, но и зависимости пациентов от постоянного приема пероральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни [32, 33]. Проведенные исследования показали, что лечение омализумабом пациентов с atopической БА уменьшает количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Также наблюдается снижение инфильтрации тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов [33–35].

Влияние омализумаба на модификацию естественного течения БА. Болезнь-модифицирующая терапия направлена на фундаментальные механизмы патогенеза БА и/или патологические изменения ДП. В долгосрочной перспективе такого рода лечение должно достичь конечной цели – профилактики и исцеления от БА. Предварительные и весьма обнадеживающие результаты получены по препарату омализумаб. В ряде исследований изучалось влияние длительной анти-IgE-терапии на утолщение ретику-

лярной базальной мембраны (БМ) и эозинофильную инфильтрацию в биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Толщину БМ и эозинофилию измеряли с помощью анализа изображений под световым микроскопом. Было получено значительное уменьшение толщины БМ и инфильтрации ее эозинофилами на фоне анти-IgE-терапии. Однако корреляция между уменьшением эозинофилов и уменьшением толщины БМ отсутствовала [36, 37].

С помощью компьютерной томографии (КТ) были оценены следующие размеры ДП: площадь стенки дыхательных путей, скорректированная на площадь поверхности тела, процентная площадь стенки, толщина стенки и площадь просвета в правом верхушечном сегментарном бронхе. При лечении омализумабом отмечено значительное снижение толщины стенки бронхов, а также увеличение просвета бронхов. Также в этой группе было отмечено значительное снижение эозинофилии мокроты, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на 200 мл и улучшение показателей качества жизни (согласно опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ), которые коррелировали с изменениями КТ-параметров бронхов [38, 39]. Эти изменения коррелировали со снижением фракции выдыхаемого оксида азота и уменьшением числа эозинофилов в мокроте. Полученные данные весьма оптимистичны, так как свидетельствуют, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [40–42].

Эффективность омализумаба при ТБА высокая и хорошо документирована, однако оптимальная продолжительность лечения остается неясной. Дальнейшие исследования, вероятно, ответят на эти важные вопросы.

Особенно важно подчеркнуть безопасность омализумаба. Размеры образующихся комплексов омализумаб–IgE неактивны, не влияют на комплемент и не представляют иммуногенной опасности. Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающим противоаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

Беременные женщины находятся в группе риска в связи с обострениями БА, особенно вызванными вирусом гриппа. У таких пациенток и ГКС уменьшают риск обострений (уровень доказательности А), и для поддержания контроля над заболеванием базисная терапия жизненно необходима. Необходим мониторинг респираторных инфекций у этой когорты больных. Неконтролируемое течение БА у матери прогнозирует риск раннего дебюта астмы у ребенка. Омализумаб в ходе длительного применения доказал безопасность при лечении беременных [42].

Антитела против интерлейкина-5

Эозинофильная астма, являющаяся распространенным фенотипом ТБА, трудно поддается контролю. Анализируя современные подходы к таргетной терапии ТБА эозинофильного фенотипа, эксперты уделяют особое внимание эффективности и безопасности препаратов моноклональных антител к интерлейкину (IL)-5 (рис. 2).

Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда – поздним развитием заболевания и сниженным ответом/отсутствием ответа на лечение ГКС. Пациенты с эозинофильным воспалением ДП склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми и тяжелыми обострениями. Развитие обострений представляется самым плохим исходом

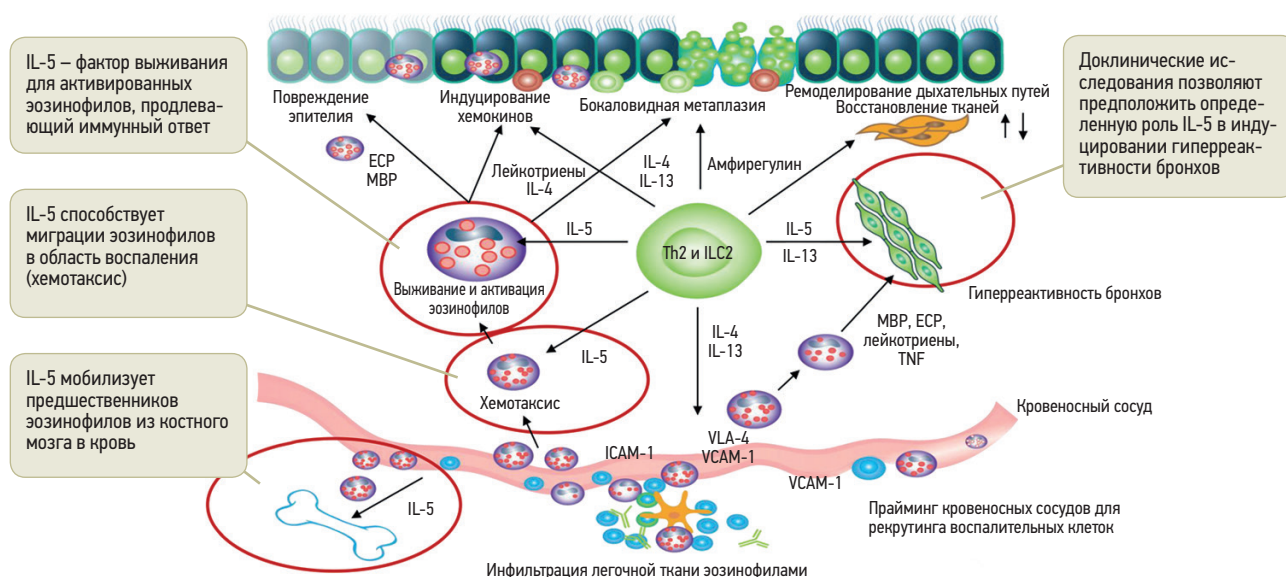


Рис. 2. Роль интерлейкина-5 в регуляции функции эозинофилов при бронхиальной астме

Примечание: ЕСР – эозинофильный катионный белок; МБВ – главный щелочной белок; IL – интерлейкин; Th – Т-хелперы; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TNF – фактор некроза опухоли; ICAM-5 – молекула межклеточной адгезии 5-го типа; VLA-4 – очень поздний антиген 4-го типа; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа.

заболевания, а их частота является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких. Даже одно тяжелое обострение БА в год связано с более выраженным ежегодным снижением ОФВ₁ на 30,2 мл по сравнению с ОФВ₁ пациентов, не отмечавших обострения [43].

Реслизумаб (Синкейро®) – препарат гуманизованных моноклональных антител (IgG4к), высокоаффинных к IL-5. Он показан для лечения эозинофильной ТБА с повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови (≥ 400 клеток в 1 мкл). В марте 2016 г. FDA одобрило лекарственную форму реслизумаба для внутривенного введения. В апреле 2017 г. препарат был зарегистрирован в России. В 2018 г. эксперты GINA рекомендовали реслизумаб при эозинофильной ТБА в качестве дополнительной терапии на ступени V. Препарат специфически связывается с молекулой IL-5. Он занимает критический участок или эпитоп на поверхности IL-5, блокируя его биоактивность и препятствуя взаимодействию с его рецептором. В итоге нарушается процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА (рис. 3).

В исследованиях оценивали эффективность и безопасность реслизумаба при неконтролируемой БА на фоне повышенного содержания эозинофилов в крови. Дальнейший *post-hoc* анализ включал исследования эффективности и безопасности реслизумаба у пожилых больных, пациентов с поздней БА, назальным полипозом и т. д. [44]. В 52-недельных исследованиях сравнивали эффективность реслизумаба в дозе 3 мг/кг и плацебо у 953 пациентов с ТБА и ≥ 1 обострением на фоне приема пероральных ГКС в течение 12 мес. на фоне повышенного содержания эозинофилов в периферической крови (≥ 400 клеток в 1 мкл). Большинство пациентов принимали

умеренные и высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Результаты 2 исследований показали, что реслизумаб достоверно ($p < 0,0001$) более значимо снижал частоту обострений по сравнению с плацебо. Реслизумаб также достоверно ($p < 0,0001$) более выражено улучшал ОФВ₁ по сравнению с плацебо. Он продемонстрировал эффективность в улучшении качества жизни пациентов с БА согласно опроснику AQLQ.

Эффективность реслизумаба в отношении показателей ОФВ₁ зависит от уровня эозинофилов в крови. У пациентов с исходным содержанием эозинофилов ≥ 400 клеток в 1 мкл терапия реслизумабом обеспечила более значимое улучшение показателей ОФВ₁ и частоты использования короткодействующих β_2 -агонистов по сравнению с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что количество эозинофилов в крови ≥ 400 клеток в 1 мкл позволяет идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение реслизумабом [44, 45]. Это и служит критерием, на основании которого назначается данный лекарственный препарат, рекомендованный к использованию в клинической практике.

Рислизумаб и меполизумаб препятствуют реализации эффектов IL-5, уменьшая мобилизацию предшественников эозинофилов из костного мозга в кровь, дифференцировку эозинофилов, их миграцию в очаг воспаления и выживание.

Меполизумаб (Нукала®). Меполизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против IL-5 (рис. 3). Последний, в свою очередь, является основным цитокином, ответственным за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. В связи с этим меполизумаб используется у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Применение меполизумаба в фиксированной дозе 100 мг подкожно каждые 4 нед. оказалось эффективным для пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела и ожирением. В ретроспективном анализе объединенных данных исследований независимо от веса и индекса массы тела (ИМТ) меполизумаб эффективно уменьшал уровень эозинофилов крови, снижал частоту клинически значимых обострений, а также демонстрировал статистически значимое улучшение качества жизни и контроля БА [46–49]. В реальной клинической практике меполизумаб эффективно снижает число обострений и госпитализаций, увеличивает уровень контроля БА, качество жизни пациентов и улучшает функцию легких [50–53]. Эти преимущества не менее, а зачастую и более выражены, чем в условиях рандомизированных контролируемых исследований. При этом терапия характеризуется хорошей переносимостью и низким риском развития серьезных побочных эффектов. Меполизумаб также эффективен при полипозном риносинусите [54].

Бенрализумаб (Фазенра®). Бенрализумаб представляет собой гуманизованное моноклональное

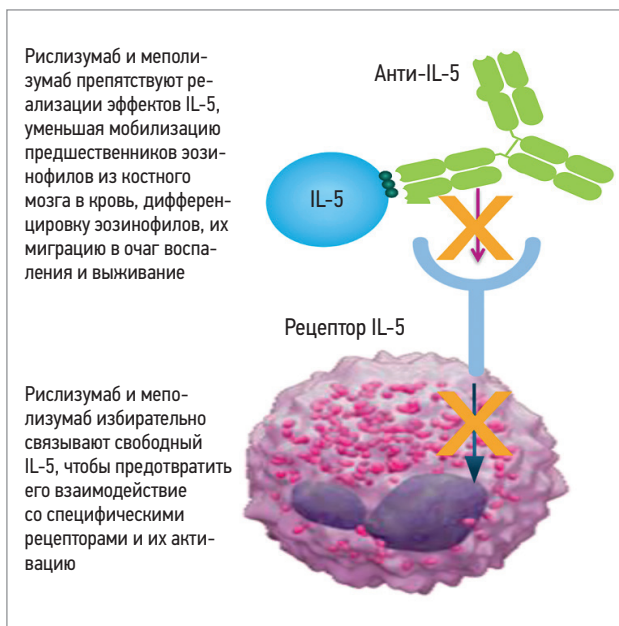


Рис. 3. Механизм действия антител к интерлейкину-5
Примечание: IL-5 – интерлейкин-5.

антитело к субъединице рецептора IL-5R α . Отличительной особенностью механизма действия бенрализумаба является то, что он специфически связывается с IL-5R α , находящимся на поверхности эозинофилов, тем самым предотвращая взаимодействие IL-5 с его рецептором (рис. 4) [55].

В отличие от меполизумаба и реслизумаба, бенрализумаб вызывает полное или почти полное истощение эозинофилов, так как, связываясь на поверхности эозинофилов и базофилов со специфическими рецепторами, не только предотвращает их стимуляцию IL-5, но и индуцирует активный апоптоз эозинофилов через механизм антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности путем привлечения естественных киллерных клеток, макрофагов и нейтрофилов [55]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что включение бенрализумаба в терапию неконтролируемой эозинофильной ТБА приводило к значительному снижению частоты обострений, сокращению обращений за скорой и неотложной медицинской помощью, увеличению показателей функции внешнего дыхания, изменению показателя опросника ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*), нормализации уровня эозинофилов (деплегия эозинофилов в крови – 100%, в слизистой бронхов – 96%), снижению доз или полному отказу от сГКС, а также достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни. Таким образом, с позиций доказательной медицины полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости бенрализумаба у пациентов с эозинофильной ТБА при наличии показаний к проведению биологической терапии [56–62].

Дупилумаб (Дуликсент®). Препарат представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора IL-4, блокирующее тем

самым пути IL-4 и IL-13 – ключевых цитокинов T2-воспаления (рис. 5) [63, 64].

В настоящее время дупилумаб одобрен для дополнительной поддерживающей терапии БА средне-тяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 6 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой БА, получающих пероральные ГКС. Связываясь с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как IL-4, так и IL-13, приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного T2-клетками. Блокирование дупилумабом пути передачи сигналов IL-4 и IL-13 снижает концентрации многих медиаторов T2-воспаления, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины. Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высокими признаками T2 эозинофильного эндотипа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 клеток в 1 мкл и исходная фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба [65–68]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и дупилумаба.

Антитимусный стромальный лимфопоэтин (тезепелумаб) – полностью человеческое моноклональное антитело против тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), вырабатываемого эпителиальными клетками ДП и стромальными клетками легких, клетками кожи, желудочно-кишечного тракта, базофилами и тучными клетками. Синтез TSLP индуцируется триггерами как инфекционной (вирусы, бактерии), так и неинфекционной (аллергены, аэрополлютанты) природы.

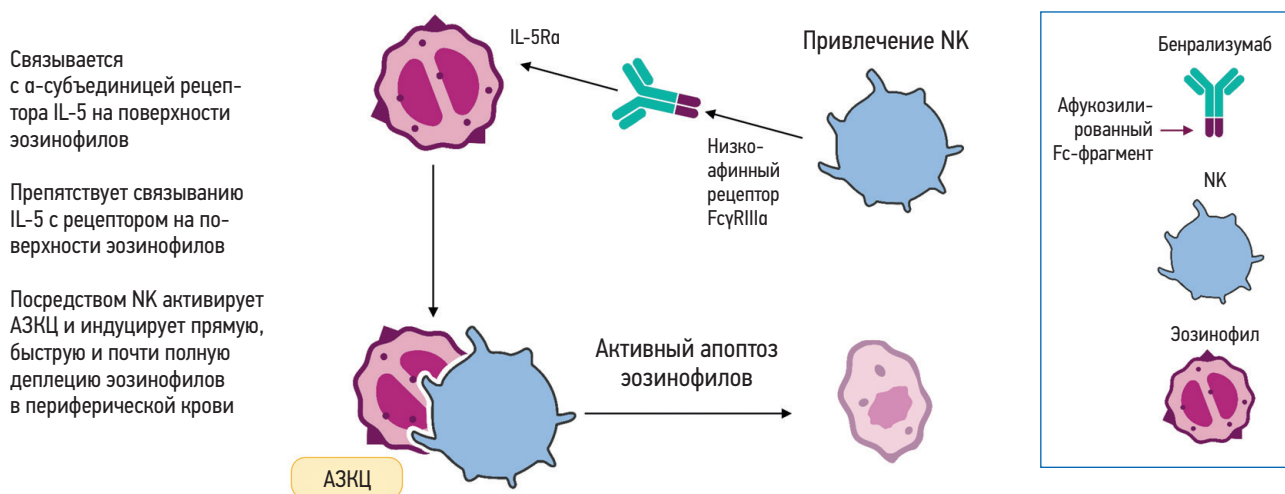


Рис. 4. Механизм действия бенрализумаба: стимулированная антителозависимая клеточная цитотоксичность
Примечание: IL – интерлейкин; АЗКЦ – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность; IL-5R α – α -субъединица рецептора IL-5; NK – естественные киллерные клетки.

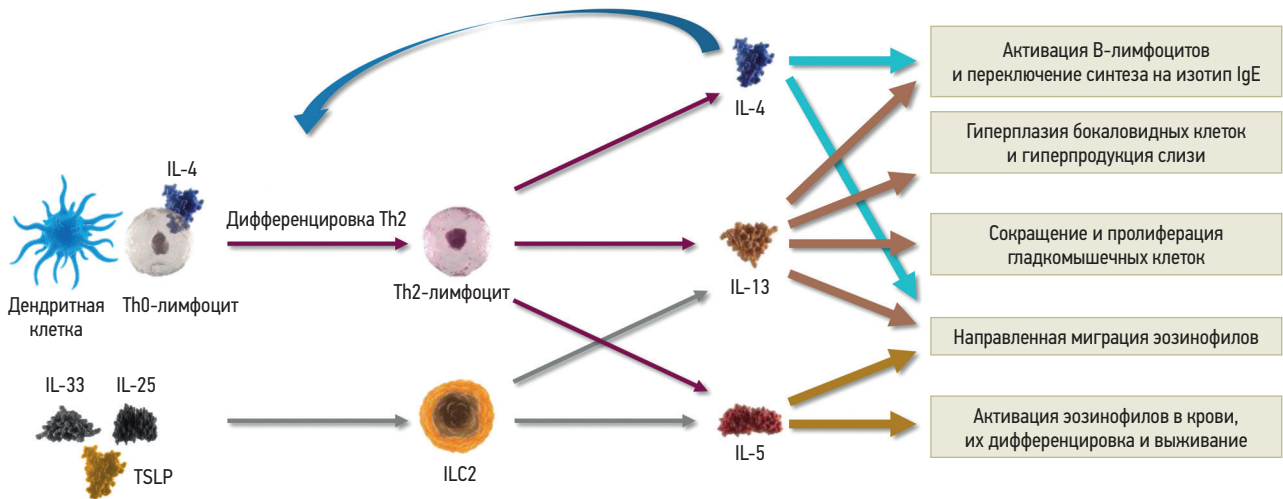


Рис. 5. Роль ключевых цитокинов в развитии T2-воспаления

Примечание: IL – интерлейкин; Th – Т-хелпер; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин.

Его избыточная, патологическая секреция приводит к формированию хронического воспалительного очага с вовлечением множества T2-иммунокомпетентных клеток (Th2, врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2s), дендритных клеток, эозинофилов). Тимусный стромальный лимфопоэтин способен активировать оба звена иммунного ответа [69]. Кроме

того, TSLP прямо активирует тучные клетки, вызывая независимую от IgE секрецию провоспалительных медиаторов, воздействует на эозинофилы, замедляет их апоптоз и стимулирует секрецию эозинофильных белков (рис. 6).

TSLP из носовых полипов индуцирует более высокий уровень секреции IL-5 тучными клетками.

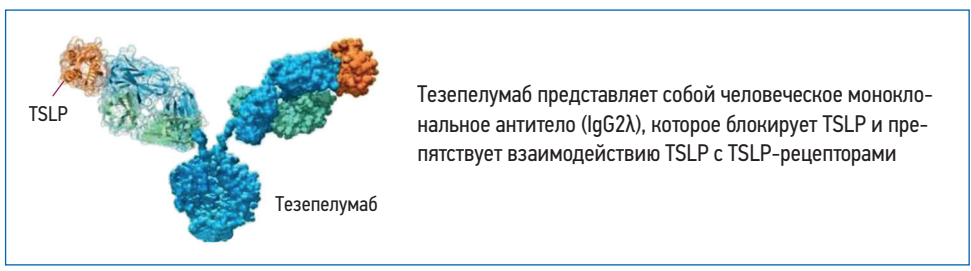
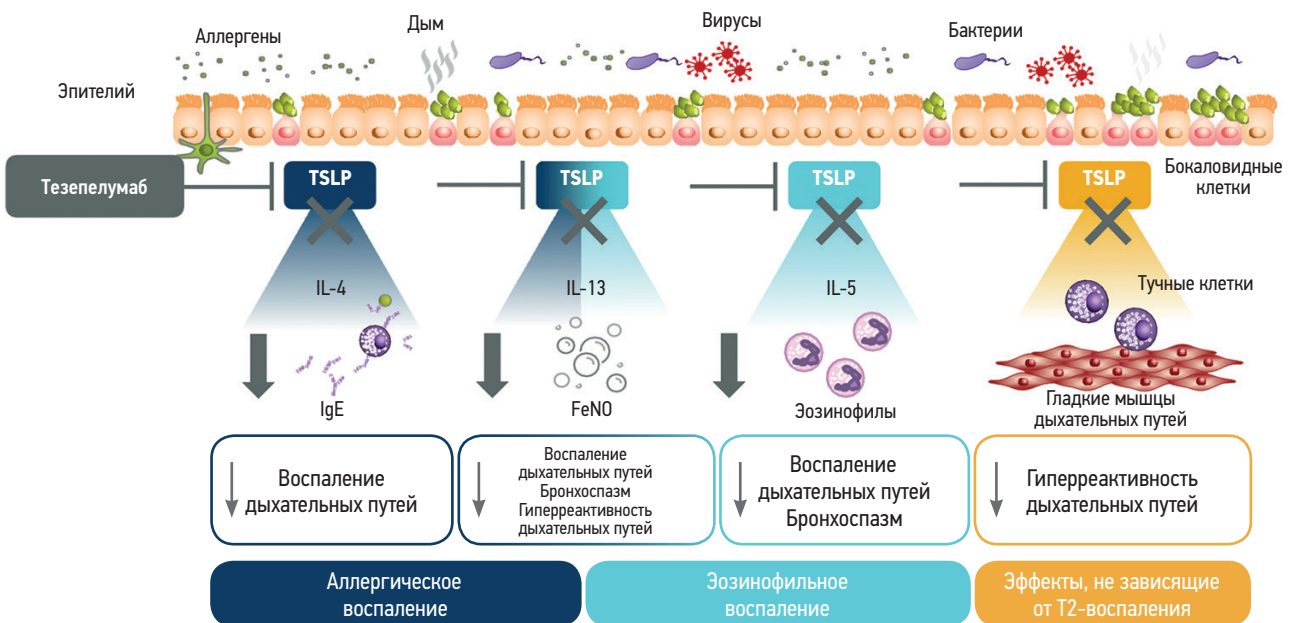


Рис. 6. Роль тимусного стромального лимфопоэтина в патогенезе бронхиальной астмы

Тезепелумаб, связанный с TSLP

Тезепелумаб — моноклональное антитело, которое связывается с TSLP, предотвращая его взаимодействие с рецепторным комплексом. В исследованиях было показано, что применение тезепелумаба ассоциировано со значительным положительным исходом при лечении неконтролируемой ТБА [71]. В частности, в 2 ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях тезепелумаба — PATHWAY фазы 2b и NAVIGATOR фазы 3 — изучали безопасность и эффективность препарата в уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких у пациентов с неконтролируемой ТБА. Примечательно, что PATHWAY и NAVIGATOR включали широкий спектр пациентов с ТБА независимо от наличия у них ключевых биомаркеров заболевания, таких как количество эозинофилов в крови, аллергический статус и FeNO. Показано также влияние тезепелумаба на редукцию назальных полипов [71–73].

Лечение моноклональными антителами приводит к уменьшению выраженности симптомов БА, росту спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций. Особенно важно подчеркнуть безопасность всех известных в клинической практике таргетных препаратов в лечении ТБА. Также следует отметить не только значительное снижение обострений заболевания, но и выраженное снижение зависимости пациентов от постоянного приема пероральных ГКС, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов за счет формирующихся осложнений.

Литература

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. <https://ginasthma.org>.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 343–73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
4. Hahn DL. Comment on: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44(1): 266. doi: 10.1183/09031936.00037214.
5. Brusselle GG, Kraft M. Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 315–8. doi: 10.1183/09031936.00191113.
6. Wechsler ME, Cox GP. Comment on: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44(1): 267. doi: 10.1183/09031936.00043514.
7. Chung KF. Managing severe asthma in adults: lessons from the ERS/ATS guidelines. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1): 8–15. doi: 10.1097/MCP.0000000000001116.
8. Wang E, Hoyte FC. Traditional Therapies for Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36(3): 581–608. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.013.
9. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39(1): 91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391.
10. Aaron S.D., Vandemheen K.L., FitzGerald J.M. et al. Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317(3): 269–279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.
11. Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 438–45. doi: 10.1183/09031936.00124506.
12. Li D, Wu J, Xiong X. The Role of the Acetylcholine System in Common Respiratory Diseases and COVID-19. *Molecules* 2023; 28(3): 1139. doi: 10.3390/molecules28031139.
13. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(4): 832–6. doi: 10.1164/ajrccm/142.4.832.
14. Tan DJ, Bui DS, Dai X et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30(159): 200185. doi: 10.1183/16000617.0185-2020.
15. Hirst SJ, Lee TH. Airway smooth muscle as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 3): S201–6. doi: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac190.
16. Amrani Y, Panettieri RA, Ramos-Ramirez P et al. Important lessons learned from studies on the pharmacology of glucocorticoids in human airway smooth muscle cells: Too much of a good thing may be a problem. *Pharmacol Ther* 2020; 213: 107589. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107589.
17. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Медицинский совет* 2014; 16: 18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2014-16-18-23.
18. Van Herck M, Spruit MA, Burtin C et al. Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributors to the Burden of Disease. *J Clin Med* 2018; 7(12): 471. doi: 10.3390/jcm7120471.
19. Hekking PW, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896–902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
20. Reddel HK, Sawyer SM, Everett PW et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med J Aust* 2015; 202(9): 492–7. doi: 10.5694/mja14.01564.

21. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017; 7(9): e016688. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016688.
22. Selby L, Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(2): 132-140. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521.
23. Bush A. This Child's Asthma Appears to Be Severe: But Where Actually Is the Severe Problem? *Acta Med Acad* 2020; 49(2): 103-116. doi: 10.5644/ama2006-124.290.
24. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(10): 713-724. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00185-7.
25. Zhou X, Zhang P, Tan H et al. Progress in diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma in children. *Ther Adv Respir Dis* 2023; 17: 17534666231213637. doi: 10.1177/17534666231213637.
26. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(4): 315-23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
27. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma *Allergy* 2020; 75(5): 1023-1042. doi: 10.1111/all.14221.
28. Djukanović R, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody Omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
29. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(4): 408-16. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02191.x.
30. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014; 108(4): 571-6. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
31. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 49. doi: 10.1186/s13223-020-00442-0.
32. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
33. Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: results of a 5-year single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 54: 25-30. doi: 10.1016/j.pupt.2018.11.002.
34. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133: 420-426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01881.x.
35. Noga O, Hanf G, Brachmann I et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1493-9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.028.
36. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy* 2006; 61(9): 1141-4. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01180.x.
37. Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(2): 475-84. doi: 10.1177/039463201202500217.
38. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619841274. doi: 10.1177/1753466619841274.
39. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520-528. doi: 10.1159/000334701.
40. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a timeseries observational study. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (4): 470-475.e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
41. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011; 66(9): 1142-1145. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02617.x.
42. Shakuntulla F., Chiarella S.E. Safety of biologicals for atopic diseases during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(12): 3149-3155. doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.013.
43. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 452-456. doi: 10.1183/09031936.00165106.
44. Bousquet J. Stratification of patients with severe asthma. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 330-1. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00057-0.
45. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled,

phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 355–66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.

46. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Devel Ther* 2017; 11: 3137–3144. doi: 10.2147/DDDT.S150656.

47. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9842): 651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.

48. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.

49. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.

50. Taillé C. et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* 2020; 1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019.

51. Caminati M. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a real-world snapshot on clinical markers and timing of response. *Exp Rev Respir Med* 2019; 13(12): 1205–12. doi: 10.1080/17476348.2019.1676734.

52. Pelaia C. et al. Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50(7): 780–788. doi: 10.1111/cea.13613.

53. Schleich F. et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 687–95. doi: 10.1111/cea.13601.

54. Gevaert P., van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (5): 989–995.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.

55. Bakakos A, Rovina N, Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 3969. doi: 10.3390/ijms22083969.

56. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.

57. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind,

placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.

58. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(9): 1605–1613. doi: 10.1080/03007995.2017.1347091.

59. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al.; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.

60. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM et al.; BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1): 46–59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.

61. Harrison TW, Chanez P, Menzella F et al.; ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3): 260–274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.

62. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 47–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0.

63. Gavett SH, O’Hearn DJ, Karp CL et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 1): L253–61. doi: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.

64. Corry DB, Folkesson HG, Warnock ML et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med* 1996; 183(1): 109–17. doi: 10.1084/jem.183.1.109.

65. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* 2015; 75(1): 68–78. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.

66. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther* 2018; 35(5): 737–748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.

67. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

68. Bleck B, Tse DB, Curotto de Lafaille MA et al. Diesel exhaust particle-exposed human bronchial epithelial cells induce dendritic cell maturation and polarization via thymic stromal lymphopoietin. *J Clin Immunol* 2008; 28(2): 147–56. doi: 10.1007/s10875-007-9149-0.

69. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2102-10. doi: 10.1056/NEJMoa1402895.

70. Corren J, Parnes JR, Wang L et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.

71. Emson C, Corren J, Sałapa K et al. Efficacy of Tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a *post hoc* analysis of the phase 2b PATHWAY study. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 91-99. doi: 10.2147/JAA.S288260.

Информация об авторах

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы»; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

2.5. Обострение бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская, А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, О.Н. Бродская, А.С. Белевский

2.5. Exacerbations of asthma

Nadezhda P. Knyazheskaya, Alexander V. Emelyanov, Galina R. Sergeeva,
Olga N. Brodskaya, Andrey S. Belevskiy

Обострение БА представляет собой остро или подостро развивающееся ухудшение симптомов болезни (эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке); как правило, оно сопровождается снижением функциональных показателей – пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – и требует изменения обычного режима терапии [1]. Обострение развивается у пациентов с ранее установленным диагнозом БА, а также выступает первым проявлением заболевания [1]. Обострения наиболее часто наблюдаются у больных с плохим контролем над заболеванием, но также они могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести течения БА. Скорость развития обострения может существенно различаться у разных больных – от нескольких минут или часов до 10–14 дней (обычно 5 дней [2]), так же как и время разрешения обострения, варьирующееся от 5 до 14 дней.

В реальной клинической практике и врачами, и пациентами для обозначения обострения БА часто используется термин «приступ астмы», который, тем не менее, не позволяет понять, является ли данное ухудшение внезапно возникшим или постепенно нарастающим. Термины «астматический статус», «жизнеугрожающая астма», как правило, используются при оказании неотложной помощи, в т. ч. в условиях стационара и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и обозначают крайне тяжелое обострение, сопровождающееся гипоксемической или гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) с высоким риском летального исхода. Представляется весьма важным использовать именно термин «обострение БА», которое может иметь различную степень тяжести от легкого до крайне тяжелого. Врач любой специальности должен знать и уметь оказать помощь пациенту с обострением БА, особенно в случае молниеносного развития симптомов при воздействии аллергенов или лекарственных препаратов.

Значение обострений БА

Хотя в последние десятилетия распространенность БА увеличилась в большинстве стран, доля жизнеугрожающих обострений в последние годы

уменьшилось благодаря улучшению стратегий ведения, разработке эффективных методов терапии и доступности медицинской помощи. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех обращений [4], причем 20–30% пациентов нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, а ~ 4% – в ОРИТ [5].

В США из 2 млн пациентов с обострениями БА ежегодно от 25 тыс. до 50 тыс. человек нуждаются в госпитализации в ОРИТ, а некоторым из них требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В одном из исследований, в котором анализировались данные 33 тыс. пациентов с обострениями БА, потребовавшими госпитализации, в 10,1% случаев было необходимо пребывание в ОРИТ, а у 2,1% лиц проводились интубация и ИВЛ [6].

При диагностике обострений БА, которые представляют собой ухудшение симптомов болезни и функции легких относительно их обычного состояния [1], следует помнить, что пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, средне-тяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с легкой интермиттирующей БА наблюдались тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

При развитии обострения БА снижение легочной функции (падение показателей ОФВ₁ или ПСВ относительно предыдущих или должных значений) может быть более значимым критерием, чем выраженность симптомов [1]. С другой стороны, частота проявления симптомов может быть более чувствительным показателем, чем ПСВ [7]. Одним из наиболее ранних признаков обострения являются повышение потребности в короткодействующих β₂-агонистах (КДБА), развитие ранних утренних и ночных симптомов. У незначительного числа пациентов восприятие развивающегося ограничения воздушного потока снижено и симптоматика может не нарастать при развивающемся обострении [8]. Это более характерно для мужчин, чем для женщин, особенно при околофатальных обострениях заболевания.

Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют повышенного внимания и должны помнить о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. Наличие у больного факторов риска летального исхода следует немедленно отразить в медицинской документации.

Выделяют следующие **факторы риска фатальной и околофатальной БА** [1, 9]:

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА, требовавшего интубации и ИВЛ;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема системных глюкокортикостероидов (сГКС);
- отсутствие приема ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС);
- избыточное использование КДБА, особенно применение > 1 баллончика сальбутамола или эквивалентного препарата в течение 1 мес.;
- слабая приверженность терапии, включающей иГКС, и/или письменному плану действий при БА (либо отсутствие такого плана);
- наличие психического заболевания или психосоциальных проблем;
- наличие пищевой аллергии у пациента с БА;
- наличие диабета, аритмий и развитие пневмонии были независимыми факторами риска летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу обострения БА.

Также к факторам риска летального исхода относят:

- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;
- социоэкономические условия (низкий доход, недоступность медикаментов);
- снижение перцепции (т. е. восприятия) одышки.

Причины обострений БА

К обострению БА могут привести различные триггеры, которые вызывают воспаление дыхательных путей или провоцируют развитие острого бронхоспазма [1]. Триггеры могут значительно различаться у отдельных больных. К основным относятся инфекции дыхательных путей (преимущественно вирусной природы, чаще всего – вызываемые риновирусами), ингаляционные бытовые и внешнесредовые аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, лекарственные препараты (в т. ч. нестероидные противовоспалительные), пищевые продукты, эмоциональные реакции и др. Другими факторами риска обострений, способных приводить к обострению БА, являются риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), беременность и недостаточная терапия. Воздействие триггеров у пациента с имеющимися исходно факторами риска во многих случаях приводит к развитию обострений БА разной степени тяжести.

Факторами риска, приводящими к обострению БА, являются [1]:

- неконтролируемое течение БА;
- отсутствие назначения иГКС, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование КДБА (> 3 ингаляторов в год);
- низкий ОФВ₁, особенно < 60%_{долж.};
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- курение, воздействие аллергена при наличии сенсибилизации;
- сопутствующие заболевания: риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, ожирение;
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА;
- ≥ 1 тяжелое обострение БА за последние 12 мес.

Первое проявление БА в виде обострения представляет собой очень серьезную проблему как для пациента, который не понимает, что с ним произошло, так и для врача, который сталкивается с подобным случаем. Для такого дебюта БА наиболее характерен аллергический фенотип заболевания, связанный с повышенной продукцией IgE-антител (IgE – иммуноглобулин E). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. В ранее опубликованных данных международного многоцентрового проекта по исследованию механизмов развития тяжелой БА (*European network for understanding mechanisms of severe asthma – ENFUMOSA*) аллергия к различным ингаляционным аллергенам была выявлена у > 62% пациентов с околофатальной БА [10].

Для понимания всей сложности первого проявления БА в виде обострения и угрожающего воздействия аллергенов можно привести пример т. н. грозовой астмы (англ. *thunderstorm asthma*). Так называют аллергическую БА, спровоцированную пылью растений – чаще райграсса. При грозе повышенная влажность и сильный ветер способствуют расщеплению пыльцы на мельчайшие частицы, которые при вдыхании не задерживаются в носовой полости, а попадают сразу в легкие, вызывая приступ БА. На сегодняшний день известно о 9 массовых приступах грозовой астмы. Явление было впервые признано и изучено после 3 событий в 1980-х гг.: в Бирмингеме в 1983 г., и в Мельбурне в 1987 и 1989 г. С тех пор были зафиксированы более распространенные вспышки грозовой астмы в Вага-Вага (Австралия), Лондоне (Англия), Неаполе (Италия), Атланте (США) и Ахвазе (Иран). Самое страшное, что приступы наблюдаются даже у пациентов, никогда не страдавших от БА. Последний зафиксированный массовый приступ грозовой астмы произошел в Мельбурне в ноябре 2016 г. Тогда в местную службу скорой медицинской помощи за 5 ч обратились почти 1 870 человек. Более 30 пациентов, среди них 2 ре-

бенка, были направлены в отделение интенсивной терапии. Четверых жертв грозовой астмы, к сожалению, спасти не удалось. Среди них были два молодых человека: 22-летний студент и 18-летний школьник. В первом случае скорая помощь прибыла к молодому человеку спустя полчаса из-за огромного количества вызовов, а во втором бригада была на месте через 15 мин, но пациент уже погиб. Причиной вспышки грозовой астмы местные власти назвали пыльцу рай-граса — растения, которое часто встречается вдоль дорог и на железнодорожных насыпях [11–13]. Было показано, что у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов была достоверно выше, чем у больных, умерших от других причин [14].

Ведение пациента при обострении бронхиальной астмы

Клиническая оценка

Клиническая оценка больного с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро и тщательно. Протокол должен включать историю заболевания, определение его тяжести, потенциальные провоцирующие факторы, оценку осложнений и ответ на проводимое лечение. От степени тяжести обострения будет зависеть объем терапии. Во время лечения обострений БА следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД) и показатели пульсоксиметрии. Критерии тяжести обострения БА приведены в таблице.

Анамнез. При сборе анамнестических данных необходимо выяснить:

- время начала и причину текущего обострения (если известны);
- степень тяжести симптомов БА, включая любые симптомы, ограничивающие физическую активность или нарушающие сон;
- любые симптомы анафилаксии;
- любые факторы риска летального исхода, связанного с БА;
- все скорпомощные препараты и препараты базисной терапии, в т. ч. назначенные дозы и устройства, которые пациент использует в настоящее время, приверженность терапии, любые недавние изменения дозировок, а также ответ на текущую терапию.

Физикальное обследование. Это наиболее важный шаг оценки больного с обострением БА, при котором необходимо выявить:

- признаки степени тяжести обострения и жизненно важные функции (уровень сознания, температура тела, частота пульса, ЧДД, артериальное давление (АД), способность говорить полными предложениями, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, свистящие хрипы);

Таблица. Критерии тяжести обострений БА (по Roback M.G., Dreitlein D.A., 1998 [16])

Тип обострения БА	Критерии
Средней тяжести	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • усиление симптомов; • ПСВ ~ 50–75% от лучшего или расчетного результата; • повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера; • ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ ~ 33–50% от лучших значений; • частота дыхания ≥ 25 мин⁻¹; • пульс ≥ 110 мин уд./мин; • невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающее	Один из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ < 33% от лучших значений; • SpO₂ < 92%; • P_aO₂ < 60 мм рт. ст.; • нормокапния (P_aCO₂ 35–45 мм рт. ст.); • «немое легкое»; • цианоз
Близкое к фатальной БА	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкапния (P_aCO₂ > 45 мм рт. ст.); • слабые дыхательные усилия; • брадикардия; • гипотензия; • утомление; • глухение; • кома; • и/или потребность в проведении ИВЛ

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; P_aCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

- наличие отягчающих факторов (например, анафилаксии, пневмонии, пневмоторакса);
- признаки других заболеваний, которые могут быть причиной ОДН (например, сердечная недостаточность, нарушение функции верхних дыхательных путей, вдыхание инородного тела или эмболия легочной артерии).

Классическими признаками тяжести обострений БА являются: положение ортопноэ; невозможность произносить полные предложения или длинные фразы из-за одышки (больной говорит короткими фразами или отдельными словами); участие в дыхании вспомогательной мускулатуры шеи; втяжение над- и подключичных промежутков. ЧДД > 25 мин⁻¹ и ЧСС > 110 уд./мин указывают на развитие тяжелой бронхиальной обструкции. Интенсивность сухих свистящих хрипов не является чувствительным индикатором тяжести обострения. Так, при очень

тяжелом обострении возможно развитие аускультативного феномена «немое легкое». При крайне тяжелом обострении могут отмечаться брадикардия и нарушения сердечного ритма.

Объективные измерения и инструментальные исследования. Клиническая оценка состояния больного при обострении БА предполагает ряд инструментальных исследований.

- Пульсоксиметрия: сатурация гемоглобина крови кислородом (SpO_2) < 90% у детей или взрослых указывает на необходимость проведения интенсивной терапии.
- ПСВ у пациентов старше 5 лет дает наиболее ценную объективную информацию о тяжести процесса при обострении БА и может быть определена у постели больного. На развитие тяжелого обострения БА указывает снижение ПСВ до $\leq 50\%$ от лучших значений пациента, а при значениях ПСВ < 33% говорят о развитии жизнеугрожающей БА.
- Измерения газового состава артериальной крови обычно не требуется. Этот анализ следует проводить у пациентов с ПСВ или $ОФВ_1 < 50\%$ _{дож.}, у больных со сниженными показателями SpO_2 или у лиц, у которых нет ответа на начальную терапию или наблюдается ухудшение состояния. Во время взятия образца крови для анализа газового состава следует продолжать вспомогательную контролируруемую кислородную терапию. Парциальное давление кислорода (P_aO_2) < 60 мм рт. ст. (8 кПа) и нормальное или повышенное парциальное давление углекислого газа (P_aCO_2), особенно > 45 мм рт. ст. (6 кПа), свидетельствуют о дыхательной недостаточности. Утомляемость и сонливость указывают на то, что у пациента развивается гиперкапния. При этих значениях нужно срочно переводить пациента в ОРИТ.
- Выполнения рентгенограммы грудной клетки обычно не требуется при нетяжелом обострении БА. Взрослым рентгенограмму следует обязательно проводить сразу после катетеризации подключичной или яремных вен, а также не отвечающих на проводимое лечение пациентов, у которых может быть клинически сложно выявить пневмоторакс [15]. Сходным образом детям также не показано рутинное выполнение рентгенограммы, если нет признаков пневмоторакса, паренхиматозного заболевания легких или подозрения на ингалированное инородное тело [16].

Существующие в настоящее время методы обследования не позволяют дать определение легким обострениям бронхиальной БА, поскольку незначительное усиление симптомов у конкретного пациента может отражать преходящую утрату контроля над заболеванием.

Нетяжелые обострения со снижением ПСВ на 25–50%, ночными пробуждения из-за симптомов

БА и повышением потребности в КДБА в большинстве случаев можно лечить в амбулаторных условиях. Тяжелые, жизнеугрожающие и околофатальные обострения требуют терапии в стационаре.

Таким образом, жизнеугрожающая БА характеризуется развитием гипоксемической ОДН, а околофатальная (близкая к фатальной) — гиперкапнической ОДН. Пациенты с симптомами жизнеугрожающего обострения БА (с угрозой остановки дыхания) должны наблюдаться в ОРИТ.

Лечение обострений бронхиальной астмы

Действия пациента при наличии письменного плана

В идеале все пациенты с БА должны быть обучены навыкам самоконтроля (оценки симптомов, оценки функции легких с помощью пикфлоуметра) и самоведения, а также иметь письменный план действий при ухудшении симптомов, который должен регулярно оцениваться и корректироваться лечащим врачом. Письменный план (напечатанный, написанный от руки или оформленный в виде инфографики) призван помочь пациенту своевременно распознать ухудшение и должным образом отреагировать на обострение БА. Схема действий должна содержать конкретные инструкции: в какой ситуации и как следует изменять дозы контролируемых и скорпомощных препаратов, когда и как применять сГКС, когда следует безотлагательно обратиться за медицинской помощью.

Ингаляционные препараты скорой помощи

Для пациентов с легкой БА (ступени I и II терапии), которым ранее был назначен прием низких доз комбинации иГКС и формотерола, повышение числа ингаляций препарата по потребности на $2/3$ снижает риск тяжелых обострений с потребностью в сГКС, по сравнению с использованием исключительно КДБА [18]. Максимально допустимая доза препарата, содержащего иГКС + формотерол, составляет 48 мкг формотерола для комбинации беклометазона и формотерола (доставленная доза — 36 мкг) и 72 мкг формотерола для комбинации будесонида и формотерола (доставленная доза — 54 мкг).

Пациентам, которым в качестве скорпомощных препаратов предписано использование только КДБА по потребности, повторные ингаляции этих препаратов дают временное облегчение симптомов. В целом использование КДБА является менее эффективным в плане предотвращения развития тяжелых обострений, чем комбинация иГКС и формотерола, независимо от наличия или отсутствия приема ежедневных контролируемых препаратов [19]. Потребность в повторных ингаляциях КДБА > 1–2 дней свидетельствует о необходимости пересмотра и, возможно, коррекции дозы контролируемых лекарственных средств. Это особенно важно, если не наблюдается должного ответа на увеличение количества ингаляций КДБА.

Ингаляционные глюкокортикостероиды: изолированно и в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами

В ряде исследований, проведенных среди взрослых и детей, было показано, что при использовании повышенных доз иГКС возможно предотвратить ухудшение состояния больного и развитие тяжелого обострения БА [20, 21]. В условиях первичного звена здравоохранения взрослые пациенты, которым увеличили дозу иГКС в 4 раза (до 2 000 мкг в сутки по беклометазона дипропионату) после выявленного снижения ПСВ, намного реже в последующем нуждались в назначении сГКС [22]. Известно, что у взрослых больных с острым ухудшением течения БА, высокие дозы иГКС в течение 7–14 дней по эффективности эквивалентны короткому курсу сГКС (уровень доказательности А) [20]. Для больных, которые применяют фиксированные комбинации иГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА), дозу иГКС можно увеличить при использовании дополнительного иГКС-содержащего ингалятора (уровень D) [20, 23].

Системные глюкокортикостероиды

Для большинства пациентов письменный план действий при БА должен содержать инструкцию, когда и как применять сГКС. Как правило, рекомендуется короткий курс сГКС (например, 40–50 мг преднизолона перорально, желательно за 1 прием, в утренние часы в течение 5–7 дней) (уровень B) для тех пациентов, которые [20]:

- в течение 2–3 дней не отвечают на увеличение дозы контролируемых и скорпомощных препаратов;
- отмечают быстрое ухудшение симптомов или снижение ПСВ или ОФВ₁ до уровня < 60%_{долж.} или % от лучшего значения;
- имели в анамнезе внезапные тяжелые обострения.

Важно предупредить пациентов о возможных побочных эффектах, включая нарушения сна, повышение аппетита, явления рефлюкса, изменения настроения [24]. Если пациент начал применять сГКС, ему следует связаться со своим лечащим врачом (уровень D). Требуется незамедлительно обратиться к специалисту или за неотложной помощью, если, несмотря на выполненные действия согласно письменному плану, БА продолжает ухудшаться либо если имеет место внезапное ухудшение ее течения.

Ведение пациентов на догоспитальном этапе

Основные мероприятия по лечению обострений включают (в порядке их назначения и в зависимости от тяжести обострений) повторные ингаляции бронхолитических препаратов быстрого действия, раннее применение сГКС, кислородотерапию. Цели лечения состоят в как можно более быстром устранении бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращении дальнейших рецидивов.

Нетяжелые обострения, для которых характерны повышенная потребность в КДБА, ночные пробуж-

дения из-за симптомов БА и снижение ПСВ на 25–50%, обычно можно лечить в амбулаторных условиях [1]. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика уже после первых нескольких ингаляций, необходимость госпитализации для более интенсивной терапии отсутствует, однако дальнейшее лечение под наблюдением врача первичного звена может включать применение сГКС, если показатели ОФВ₁ не приходят к нормальному или привычному значению и требуется использовать повышенные дозы бронхолитиков для купирования симптомов. Следует также провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию.

При легком и среднетяжелом обострениях оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных КДБА (до 4–10 ингаляций, обычно 2–4 ингаляции через **дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ)** каждые 20 мин в течение 1-го ч) (уровень А) [1, 25]. После этого необходимая доза КДБА будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 4–10 дозами препарата, доставляемого с помощью ДАИ, каждые 3–4 ч, обострения средней тяжести потребуют 6–10 доз каждые 1–2 ч или чаще.

Доставка КДБА через ДАИ со спейсером по степени влияния на функцию легких сопоставима с доставкой через небулайзер (уровень А), однако в исследованиях, посвященные этому аспекту, не включались больные с тяжелыми обострениями БА. В случае, если пациент может пользоваться ДАИ со спейсером, такой способ доставки препаратов является оптимальным по соотношению стоимости и эффективности [25]. При хорошем ответе на первоначальное лечение, т. е. если достигнутый эффект (например ПСВ > 60–80%_{долж.} или % от лучшего значения) сохраняется в течение 3–4 ч, потребности в последующем введении КДБА нет. При ведении пациентов с острой БА в отделениях неотложной помощи эффективность и безопасность формотерола [27] и комбинации будесонида и формотерола не отличались от аналогичных показателей салбутамола [28]. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента. При отсутствии ответа или сомнениях в его наличии необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Пациентов с тяжелым обострением следует немедленно направлять на прием к лечащему врачу или, в зависимости от организации местных учреждений здравоохранения, — в ближайшую клинику либо больницу, где оказывают помощь при острой БА. Очень важно оценивать ответ на терапию в динамике (в т. ч. посредством мониторинга ПСВ) [1].

Контролируемая кислородотерапия

Кислородотерапию (если она доступна) следует регулировать согласно показателям пульсоксиметрии, поддерживая SpO₂ в пределах 93–95% (для детей

6–11 лет – 95–98%). При этом следует избегать повышения $SpO_2 > 96\%$ для взрослых [29]. У госпитализированных пациентов с БА подобная контролируемая или титруемая кислородотерапия была ассоциирована с более низкой смертностью и лучшими исходами, чем проводимая 100% кислородом [30–33].

Системные глюкокортикостероиды

При лечении всех обострений, кроме самых легких, следует использовать сГКС, особенно если [1]:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС;
- предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным и являются предпочтительными средствами. Адекватными дозами сГКС являются 40–50 мг преднизолона (или его эквивалента) *per os* 1 раз в сутки. Достаточная длительность терапии сГКС составляет 5–7 дней [1]. Нет необходимости в постепенном снижении дозы препарата в течение нескольких дней.

Контролирующие препараты

Если пациент получает контролирующие препараты, ему следует рекомендовать увеличить их дозу в течение последующих 2–4 нед. Если пациент не получает иГКС-содержащей терапии, ему следует назначить такие препараты, поскольку лечение только КДБА более не рекомендуется. Если развилось обострение БА, требующее обращения за медицинской помощью, пациент находится в группе повышенного риска последующих обострений.

Ведение пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе

Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых должно проводиться в стационарах с возможностью перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Выделяют следующие показания к обязательной госпитализации:

- любой признак тяжелого обострения, жизнеугрожающей или околофатальной БА (см. таблицу);
- любой признак тяжелого приступа БА, сохраняющегося после первоначального лечения;
- максимальная ПСВ $< 60\%$ долж. или % от лучшего значения через 1 ч после проведенного первоначального лечения. При ПСВ $> 75\%$ больные могут быть отпущены из приемного отделения или отделения неотложной помощи, если нет других причин, по которым госпитализация может быть необходима [1].

Чтобы обеспечить скорое улучшение состояния пациента, как правило, следует параллельно осуществлять мероприятия, приведенные на рисунке.

Кислородотерапия

Задачей кислородотерапии при обострении БА является поддержание SpO_2 в пределах 93–95%, для детей 6–11 лет – 94–97% [1]. Для коррекции гипоксемии у больных с обострением БА требуется назначение небольших доз кислорода (1–4 л/мин через носовые канюли или маску). Невозможность достичь P_aO_2 выше 60 мм рт. ст. при использовании таких доз O_2 может свидетельствовать о наличии истинного шунта и, следовательно, предполагает другие причины гипоксемии (чаще всего ателектаз доли или всего легкого вследствие полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой, возможно также наличие пневмоторакса, пневмонии, легочной эмболии).

Долгое время считалось, что при обострении БА, в отличие от хронической обструктивной болезни легких, кислородотерапия не требует строгого контроля, так как риск гиповентиляции и нарастания гиперкапнии весьма невысок [16]. Однако недавние исследования показали, что у больных с обострением БА высокопоточная кислородотерапия может привести к развитию гиперкапнии [30]. В рандомизированном исследовании проводилось сравнение эффективности ингаляции кислорода в двух различных концентрациях (28 и 100%) у пациентов с тяжелым обострением БА [31]. У лиц, получавших ингаляции 28% O_2 , наблюдалось снижение P_aCO_2 , в то время как у больных, вдыхавших 100% O_2 , отмечалось повышение P_aCO_2 (особенно при уровне P_aCO_2 до лечения > 40 мм рт. ст.). Эти результаты указывают на необходимость тщательного мониторинга показателей оксигенации (P_aO_2 и SpO_2) у больных с обострением БА во время проведения кислородотерапии. Лишь относительно недавно особое внимание было обращено на значение увлажнения кислородной смеси [4]. У больных с обострением БА процент влаги в выдыхаемом воздухе значительно снижен, а сам по себе сухой воздух является триггером бронхоспазма [35]. Эти данные свидетельствуют в пользу применения полного увлажнения ингаляционных воздушных смесей при терапии обострения БА.

При тяжелых обострениях БА контролируемая низкопоточная кислородотерапия, использующая результаты пульсоксиметрии для поддержания SpO_2 на уровне 93–95%, сопровождается лучшими исходами, чем кислородотерапия высокими концентрациями – 100% (уровень В) [30–32]. Тем не менее, если пульсоксиметрия недоступна, это не может служить причиной отказа от кислородотерапии (уровень D). При стабилизации состояния пациента кислород следует отключать также под контролем пульсоксиметрии.

Ингаляционные β_2 -агонисты

Ингаляционные β_2 -агонисты являются наиболее эффективными препаратами терапии обострения БА вследствие быстроты и выраженности их бронхорасширяющего эффекта. Самым доступным и эффективным способом доставки является использование

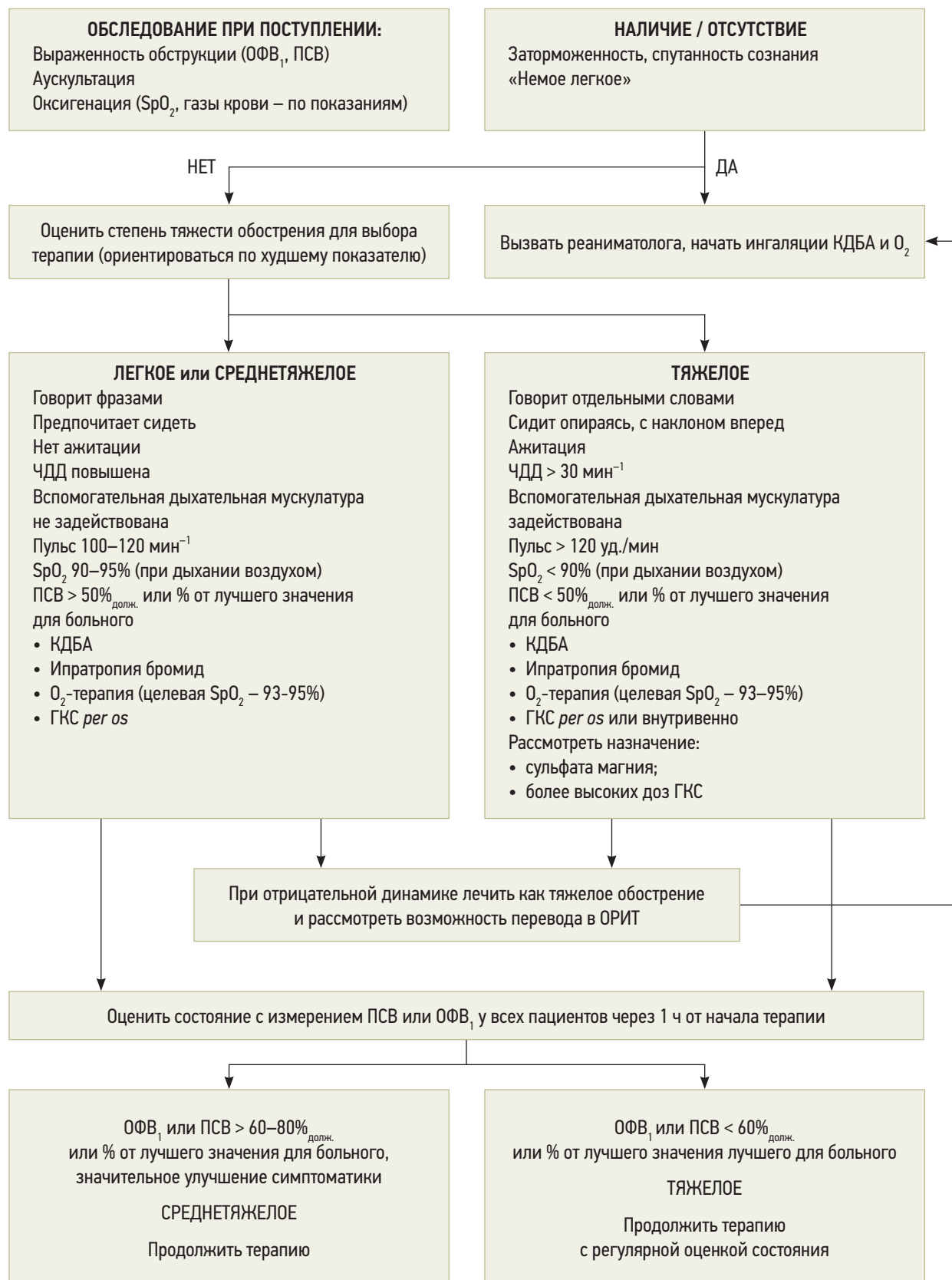


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе (по GINA, 2023 [10], Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2021 [34])

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; SpO₂ – сатурация гемоглобина крови кислородом; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧДД – число дыхательных движений.

ДАИ со спейсером (уровень А) [25, 25], но эти рекомендации менее надежны для тяжелых и околофатальных обострений. Систематические обзоры относительно преимуществ прерывистого или постоянного (с помощью небулайзера) введения КДБА при обострении БА дают противоречивые результаты. Следует отметить, что использование небулайзеров вызывает диссеминацию аэрозоля и потенциально может способствовать распространению респираторных вирусных инфекций [36]. В настоящее время в качестве бронхолитика при обострениях БА обычно применяется сальбутамол. При использовании небулайзера обычно используют однократные дозы сальбутамола (2,5 мг на 1 ингаляцию). При тяжелом обострении БА часто используют следующую схему терапии: в 1-й час терапии проводится 3 ингаляции по 2,5 мг каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4–5 ч [4]. Однократная доза сальбутамола при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мг. Кратность введения может значительно варьироваться, так же как при использовании небулайзера.

Сходную с сальбутамолом эффективность и безопасность в серии исследований в отделениях неотложной помощи продемонстрировал формотерол [27] и в 1 исследовании – комбинация будесонида и формотерола [28]. Имеющиеся в настоящее время данные не поддерживают рутинное внутривенное применение β_2 -агонистов при тяжелых обострениях БА (уровень А) [37].

Эпинефрин (адреналин)

Внутримышечное введение эпинефрина (адреналина) показано в дополнение к стандартной терапии, если обострение БА ассоциировано с анафилаксией или ангиоотеком. В других ситуациях при обострениях БА его использование не показано [37].

Системные глюкокортикостероиды

Препараты группы сГКС ускоряют разрешение обострений, предотвращают их возобновление и в отделениях неотложной помощи должны применяться практически у всех больных с обострениями БА, включая взрослых, подростков и детей 6–11 лет, кроме самых легких обострений (уровень А) [39, 40]. Если есть возможность, следует применить сГКС в течение 1-го ч наблюдения и лечения пациента с обострением БА [39, 41]. Особенно важно применить сГКС в отделении неотложной помощи, если:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС;
- предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Внутривенный и пероральный пути введения сГКС одинаково эффективны при обострении БА.

Пероральный способ является более предпочтительным, как более быстрый, неинвазивный и недорогой [42]. У больных, не способных принимать препараты *per os* (выраженная одышка, рвота или проведение ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких), предпочтение отдается парентеральному (внутривенному) введению сГКС [1]. Для достижения клинического улучшения при использовании сГКС обычно требуется 4 ч. Адекватной дозой сГКС является преднизолон (или его эквивалент) 40–50 мг 1 раз в сутки перорально в течение 5–7 дней либо гидрокортизон 200 мг в сутки в/в за несколько приемов [1]. При этом нет необходимости в постепенном снижении дозы сГКС в течение нескольких дней – после достижения эффекта и возможности проводить адекватную ингаляционную терапию сГКС сразу отменяются [1]. Если исходно пациент принимал такие препараты постоянно, то наиболее безопасно снижать их количество постепенно в течение нескольких дней до поддерживающей дозы на фоне адекватной ингаляционной терапии.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

В отделении неотложной терапии применение иГКС в течение 1-го ч пребывания снижало потребность в госпитализации только у тех пациентов, у которых ранее не были использованы сГКС (уровень А) [41]. При добавлении иГКС к сГКС результаты у взрослых противоречивы [42]. Так, иГКС хорошо переносятся, но их стоимость лечения ими выше, чем сГКС. Конкретные препараты, их дозы и длительность применения в международных руководствах до настоящего времени не достаточно определены.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что эффективность иГКС, назначаемых при помощи ДАИ и спейсера или небулайзера, не уступает аналогичным показателям сГКС (уровень В) и даже может превосходить их по безопасности и скорости наступления положительных эффектов. Результаты клинических исследований свидетельствуют о более быстром, в течение 3 ч, действии ГКС при их ингаляционном назначении (уровень В).

Препаратом, зарегистрированным для применения в период обострения, является будесонид, который полностью поступает в слизистую оболочку бронхов в несколько раз быстрее, чем флутиказон или беклометазон. Для полного распределения в клетки слизистой оболочки будесониду требуется 1,8 ч, эти особенности микрокинетики создают уникальные возможности для быстрого (уже в первые часы после ингаляции) начала действия будесонида. Препарат образует комплексы с жирными кислотами, являющимися его внутриклеточными депо. Этим объясняется длительность действия будесонида. Таким образом, быстрое распределение и долгое удержание в бронхиальных путях дает возможность использовать его при лечении БА [44, 45]. При обостре-

ниях БА рекомендовано применение средней дозы суспензии будесонида 2 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. В ряде случаев при тяжелом обострении обструктивных болезней легких могут потребоваться более высокие дозы — до 8 мг в сутки [46].

Оценка ответа на проводимую терапию

Следует многократно оценивать клиническое состояние пациента и SpO_2 . Показатели легочной функции следует измерить через 1 ч после начала лечения. Если состояние пациента ухудшается, несмотря на интенсивную бронхолитическую и кортикостероидную терапию, следует переместить его в ОРИТ. Имеются данные, что состояние пациента через час от начала лечения оказывается в плане дальнейшего прогноза более значимым, чем его исходное состояние [47].

Другие препараты

Использование **ипратропия бромид** совместно с КДБА у взрослых и детей со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями БА приводило к уменьшению потребности в госпитализациях (уровень А для взрослых, уровень В для детей и подростков) и более выраженному улучшению ПСВ и ОФВ₁ [48, 48]. При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромид с помощью небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4–6 ч [50], возможно и более частое использование (каждые 2–4 ч) [1]. По данным проведенных исследований, наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных с крайне выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 1 л или ПСВ < 140 л/мин) и с признаками вирусной инфекции верхних дыхательных путей [51]. Безусловным показанием к назначению ипратропия является бронхоспазм, вызванный приемом β_2 -агонистов [52].

Аминофиллин и теофиллин не рекомендуются для лечения обострения БА. По сравнению с лечением только КДБА, дополнительный прием аминофиллина (эуфиллина) при тяжелых обострениях заболевания не улучшал исходы [53]. Применение таких препаратов может сопровождаться тяжелыми и потенциально фатальными побочными эффектами. Кроме того, теофиллин уступает β_2 -агонистам в эффективности бронхорасширяющего действия.

Магния сульфат не рекомендуется для рутинного использования при лечении обострений БА. Тем не менее однократная внутривенная инфузия 2 г препарата в течение 20 мин может уменьшать потребность в госпитализации у некоторых пациентов, рефрактерных к терапии β_2 -агонистами [54, 55]. Особую осторожность при назначении магния следует соблюдать у больных с поражением функции почек.

Гелиокс представляет собой смесь кислорода и гелия с содержанием последнего 60–80%. Достоинством гелиокса является его более низкая плотность по сравнению с воздухом или кислородом.

Вдыхание такой газовой смеси позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, что ведет к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры [56]. Проведенные исследования показали, что терапия гелиоксом у больных с тяжелым обострением БА приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции легких [57, 58]. Таким образом, лечение гелиоксом может рассматриваться как метод, позволяющий «прикрыть» наиболее уязвимый период, в который еще в полной мере не проявились свойства медикаментозной терапии. Возможность его применения следует рассмотреть у больных, не ответивших на стандартную терапию.

Антилейкотриеновые препараты. Крайне мало данных о пользе их применения при обострении БА [59, 60]. В исследованиях с участием небольших групп пациентов показано улучшение ПСВ, однако оценка клинической значимости требует дополнительных исследований.

Антибактериальные препараты не рекомендованы к применению, за исключением случаев с наличием гнойной мокроты или признаков пневмонии при рентгенологическом исследовании.

Неинвазивная вентиляция легких

Возможность успешного применения неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с обострением БА была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [61–64]. В большинстве случаев больные, получавшие НВЛ, не требовали немедленного проведения интубации трахеи и ИВЛ и характеризовались меньшей тяжестью ОДН по сравнению с больными, которым проводилась традиционная ИВЛ. Наилучшими кандидатами для НВЛ являются больные с обострением БА с тяжелым диспноэ, гиперкапнией, клиническими признаками повышенной работы дыхательной мускулатуры, однако без признаков утомления и нарушения сознания (оглушение или кома) [65].

Искусственная вентиляция легких

Проведение ИВЛ требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. Абсолютным показанием является тяжелая артериальная гипоксемия, рефрактерная к высоким потокам O_2 [66]. Значимыми ориентирами при назначении ИВЛ являются клинические признаки: чрезмерная работа дыхания и утомление дыхательной мускулатуры, тахипноэ, общее истощение, усталость, сонливость больного (маркеры гипоксии головного мозга) и гиперкапнии, так как в данной ситуации существует высокий риск быстрого и неожиданного развития остановки дыхания [66]. **Абсолютным показанием** к ИВЛ при тяжелом обострении БА (астмати-

ческом статусе) является гиперкапния, признаками которой являются:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 70 мм рт. ст., ЧСС < 50 мин⁻¹ или > 160 мин⁻¹);
- общее утомление, «истощение» больного;
- утомление дыхательных мышц;
- рефрактерная гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($FiO_2 > 60\%$)).

Одним из современных жизнеспасающих методов лечения является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). В ретроспективном обсервационном исследовании было показано уменьшение смертности у рефрактерных к ИВЛ пациентов с БА при проведении ЭКМО. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие его эффективность и безопасность у больных БА [67].

Препараты и методы, не рекомендованные при обострении бронхиальной астмы

В терапию обострения БА не следует включать:

- муколитики;
- тиопентал;
- введение больших объемов жидкости (может быть необходимо у детей);
- антибиотики (показаны только в случаях бактериальной инфекции — пневмонии, синусита);
- бронхоальвеолярный лаваж;
- плазмаферез;
- седативные препараты.

Критерии выписки пациентов из стационара

Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения находятся в интервале 40–60%_{долж.}, можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации [1]. При этом рекомендован набор лечебных мероприятий [1], описанных ниже.

- Проводится курс лечения сГКС продолжительностью не менее 7 дней в сочетании с продолжающимся лечением бронхолитическими препаратами.
- Бронхолитические препараты можно использовать по потребности, которая определяется выраженностью симптомов и объективными признаками улучшения состояния. В дальнейшем пациенты могут постепенно вернуться к тому режиму терапии ингаляционными β_2 -агонистами, который предшествовал обострению.
- По завершении острой фазы заболевания можно быстро отменить ипратропия бромид.
- Пациенты должны начать или продолжить терапию иГКС.
- Следует проверить, правильно ли пациент пользуется ингаляторами и пикфлоуметром для мони-

торирования эффективности терапии в домашних условиях. У пациентов, которых выписывают из отделения неотложной помощи с пикфлоуметром и планом действий, результаты лечения в последующем лучше, чем у больных, не имеющих этих инструментов.

- Необходимо установить, какие факторы вызвали обострение, и принять меры, позволяющие избежать воздействия этих факторов в будущем. Следует оценить реакцию больного на обострение, пересмотреть план действий и снабдить пациента письменным руководством.
- Необходимо оценить применение противовоспалительной терапии (препаратами, контролирующими течение БА) во время обострения; важно установить, насколько быстро был увеличен объем терапии, до каких доз и почему (если это было необходимо) не был начат прием пероральных ГКС. Важно обеспечить пациента сГКС для короткого курса терапии на случай следующего обострения.
- Пациента или членов его семьи следует предупредить о необходимости обратиться к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА в течение 24 ч после выписки. На протяжении нескольких дней после выписки больной должен прийти на прием к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА для последующего наблюдения. Цель этого визита заключается в том, чтобы обеспечить продолжения терапии до достижения основных показателей контроля заболевания, в т. ч. наилучших индивидуальных показателей функции легких. По данным проспективных исследований, после выписки из отделения неотложной помощи наблюдение пациента специалистом приводит к лучшим результатам, чем возвращение под наблюдение врача первичного звена.

Рекомендации врачам-специалистам (пульмонологам, аллергологам) и врачам первичного звена (терапевтам и врачам общей практики), наблюдающим пациентов с БА

Врачам-специалистам (пульмонологам и аллергологам), а также врачам первичного звена (терапевтам и врачам общей практики), наблюдающим пациентам с БА, рекомендовано:

- назначать адекватную базисную терапию всем больным БА. В настоящее время даже у пациентов с легкой БА предпочтительным является использование комбинации иГКС и КДБА (формотерола или КДБА-содержащей терапии в режиме по потребности). Последующие ступени терапии основываются на регулярном применении иГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами;
- регулярно контролировать прием препаратов и правильную технику использования ингаляторов;

- постоянно наблюдать и контролировать пациентов с тяжелыми или крайне тяжелыми обострениями БА в анамнезе;
- для специалистов по респираторным заболеваниям — наблюдать пациентов, госпитализированных с тяжелыми обострениями БА, как минимум в течение 1 года после обострения.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. Updated 2023. www.ginasthma.org.
2. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 594-599. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9811100.
3. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 59-99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST.
4. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125(3): 1081-1102. doi: 10.1378/chest.125.3.1081.
5. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA* 1990; 264(3): 366-368.
6. Garner O, Ramey JS, Hanania NA. Management of Life-Threatening Asthma: Severe Asthma Series. *Chest* 2022; 162(4): 747-756. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.029.
7. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 889-893. doi: 10.1164/ajrccm.154.4.8887581.
8. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(5): 1180-1186. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.040.
9. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005; 12(5): 265-270. doi: 10.1155/2005/837645.
10. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F et al. ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(4): 552-557. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x.
11. D'Amato G, Vitale C, D'Amato M et al. Thunderstorm-related asthma: what happens and why. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(3): 390-396. doi: 10.1111/cea.12709.
12. Silver JD, Sutherland MF, Johnston FH et al. Seasonal asthma in Melbourne, Australia, and some observations on the occurrence of thunderstorm asthma and its predictability. *PLoS One* 2018; 13(4): e0194929. doi: 10.1371/journal.pone.0194929.
13. Lindstrom SJ, Silver JD, Sutherland MF et al. Thunderstorm asthma outbreak of November 2016: a natural disaster requiring planning. *Med J Aust* 2017; 207(6): 235-237. doi: 10.5694/mja17.00285.
14. Kinoshita H, Kubota A, Kasuda S et al. An autopsy case of asthmatic death -usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(5): 404-406. doi: 10.2298/vsp0805404k.
15. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991; 100(1): 14-16. doi: 10.1378/chest.100.1.14.
16. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14(3): 181-184. doi: 10.1097/00006565-199806000-00001.
17. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2014; 69(Suppl 1): 1-192.
18. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
19. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
20. Reddel HK, Barnes DJ; Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 182-199. doi: 10.1183/09031936.06.00105305.
21. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ et al. Preventive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 339-353. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.
22. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(7): 598-602. doi: 10.1164/rccm.200904-0616OC.
23. McKeever T, Mortimer K, Wilson A et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378(10): 902-910. doi: 10.1056/NEJMoa171425.
24. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008; 12(2): 77-81. doi: 10.2310/7750.2008.07029.
25. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(9): CD000052. doi: 10.1002/14651858.CD000052.pub3.
26. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute

- asthma. *Chest* 2002; 121(4): 1036-1041. doi: 10.1378/chest.121.4.1036.
27. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(3): 247-252. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.064.
28. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(2): 139-147. doi: 10.1016/j.pupt.2005.04.009.
29. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363: k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
30. Chien JW, Ciuffo R, Novak R et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117(3): 728-733. doi: 10.1378/chest.117.3.728.
31. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124(4): 1312-1317. doi: 10.1378/chest.124.4.1312.
32. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66(11): 937-941. doi: 10.1136/thx.2010.155259.
33. Patel B, Khine H, Shah A et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(7): 970-976. doi: 10.1002/ppul.24329.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2021. www.spulmo.ru.
35. Moloney E, O'Sullivan S, Hogan T et al. Airway dehydration: a therapeutic target in asthma? *Chest*. 2002; 121(6): 1806-1811. doi: 10.1378/chest.121.6.1806.
36. Hui DS, Chow BK, Chu LCY et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest* 2009; 135(3): 648-654. doi: 10.1378/chest.08-1998.
37. Travers AH, Milan SJ, Jones AP et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010179. doi: 10.1002/14651858.CD010179.
38. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5): 1296-1316. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735578.
39. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000195. doi: 10.1002/14651858.CD000195.pub2.
40. Kirkland SW, Cross E, Campbell S et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): CD012629. doi: 10.1002/14651858.CD012629.pub2.
41. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(12): CD002308. doi: 10.1002/14651858.CD002308.pub2.
42. Ratto D, Alfaro C, Sipsy J et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260(4): 527-529.
43. Kearns N, Maijers I, Harper J et al. Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 605-617.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.051.
44. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(7): 623-630.
45. Ediger D, Coşkun F, Kunt Uzaslan E et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberk Toraks* 2006; 54(2): 128-136.
46. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей (издание 2-е, переработанное и дополненное). М., 2009.
47. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004; 98(8): 777-781. doi: 10.1016/j.rmed.2004.01.008.
48. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1): CD001284. doi: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.
49. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8(8): CD012977. doi: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
50. Brophy C, Ahmed B, Bayston S et al. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998; 53(5): 363-367. doi: 10.1136/thx.53.5.363.
51. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 114(2): 365-372. doi: 10.1378/chest.114.2.365.
52. Ind PW, Dixon CM, Fuller RW, Barnes PJ. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(6): 1390-1394. doi: 10.1164/ajrccm/139.6.1390.
53. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(12): CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742.pub2.

54. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C et al. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000; 36(3): 181-190. doi: 10.1067/mem.2000.105659.

55. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2000; 36(3): 191-197. doi: 10.1067/mem.2000.109170.

56. Reuben AD, Harris AR. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J* 2004; 21(2): 131-135. doi: 10.1136/emj.2002.003483.

57. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 310-314. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842183.

58. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990; 98(3): 693-698. doi: 10.1378/chest.98.3.693.

59. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP et al. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 528-533. doi: 10.1164/rccm.200208-802OC.

60. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004; 126(5): 1480-1489. doi: 10.1378/chest.126.5.1480.

61. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest* 2001; 120(5): 1616-1621. doi: 10.1378/chest.120.5.1616.

62. Patrick W, Webster K, Ludwig L et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 1005-1011. doi: 10.1164/ajrccm.153.3.8630538.

63. Gehlbach B, Kress JP, Kahn J et al. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest* 2002; 122(5): 1709-1714. doi: 10.1378/chest.122.5.1709.

64. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123(4): 1018-1025. doi: 10.1378/chest.123.4.1018.

65. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002. 130-155.

66. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med* 2006; 32(4): 501-510. doi: 10.1007/s00134-005-0045-x.

67. Zakrajsek JK, Min SJ, Ho PM et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory asthma exacerbations with respiratory failure. *Chest* 2023; 163(1): 38-51. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.029.

Информация об авторах

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: galina.sergeeva@szgmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

2.6. Бронхиальная астма у детей

Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, И.В. Озерская

2.6. Asthma in children

Natal'ya A. Geppe, Natalia G. Kolosova, Irina V. Ozerskaia

Бронхиальная астма (БА) является наиболее частым хроническим заболеванием в детском возрасте с тенденцией к росту распространенности, которая среди детей в разных странах варьируется от 1,5 до 10%, а в различных регионах России – от 1 до 5%. Может начаться в любом возрасте, но в большинстве дебют происходит в первые 5 лет жизни (до 80%) [1–3]. БА относят к угрожающим жизни заболеваниям, это нередкая причина госпитализации и пропуска школьных занятий.

Этиология и патогенез

БА – гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей. В возникновении БА большое значение имеет генетическая предрасположенность в сочетании с внешне-средовыми факторами. Ключевая роль в развитии этого заболевания у детей принадлежит IgE-зависимому типу аллергической реакции (IgE – иммуноглобулин E). У детей выделяют преимущественно фенотип аллергической (атопической) БА, редко – фенотипы неаллергической БА, БА и ожирение.

Наиболее важную роль в развитии сенсибилизации дыхательных путей играют ингаляционные аллергены (бытовые, эпидермальные, грибковые, пыльцевые). В первые годы жизни преобладает пищевая и лекарственная аллергия, затем появляется аллергия к бытовым, эпидермальным, грибковым аллергенам, а с 3–4 лет присоединяется пыльцевая

сенсибилизация. Предрасполагают к развитию БА отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность, атопия, бронхиальная гиперреактивность (табл. 1).

Среди факторов, провоцирующих бронхиальную обструкцию, нередки острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), такие как респираторно-синцитиальная (РСВ), риновирусная, гриппозная, парагриппозная и др., в ряде случаев – бактериальные (хламидийная и микоплазменная). Зачастую БА у детей является одним из проявлений атопии. Ключевая роль в патогенезе принадлежит немедленному реакин-зависимому типу аллергической реакции. Повторный контакт с аллергеном приводит к сенсибилизации организма с активацией и пролиферацией различных клеток с избыточным образованием специфических IgE. В развитии аллергического воспаления участвуют тучные клетки, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, тромбоциты, альвеолярные макрофаги, респираторный эпителий, эндотелиальные клетки, фибробласты, которые способны выделять различные медиаторы, вызывающие бронхиальную обструкцию. Большое значение в развитии хронического аллергического воспаления имеют Т-лимфоциты.

В патогенезе аллергического воспаления определяющую роль играют не только клетки адаптивного (приобретенного) звена иммунного ответа (Т-хелперы), но и клетки врожденного звена иммунного ответа (врожденные лимфоидные клетки). В на-

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие и обострения бронхиальной астмы

Фактор	Описание
Внутренние факторы	Генетическая предрасположенность к атопии. Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности. Пол (в детском возрасте чаще болеют мальчики, в подростковом и взрослом – женщины). Ожирение
Факторы окружающей среды	Аллергены: внутри помещения – клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены, вне помещения – пыльца растений, грибковые аллергены. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные). Аэрополлютанты: внутри помещения – табачный дым, вне помещения – озон, диоксид серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др. Пищевые факторы (молоко, яйцо, пшеница, орехи, соя, рыба). Профессиональные факторы

стоящее время подтипы воспаления предлагается классифицировать не только по клеточному составу, но в большей степени — по составу поддерживающих этот тип воспаления медиаторов. Поэтому привычные термины (преобладающее воспаление Th1, Th2, Th17 и т. п.) предложено заменить следующими формулировками: воспаление 1-го, 2-го и других типов или T1-, T2-воспаление и т. д.

Комбинация различных медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, тромбоцитарного фактора, простагландинов D2, лейкотриенов и др.) вызывает комплекс патофизиологических изменений, включающих бронхоспазм, отек стенки бронха, гиперсекрецию слизи, формирование бронхиальной гиперреактивности. Воспаление стенки бронхов отмечается при любой степени тяжести БА и сохраняется в межприступный период.

Клиническая картина

Диагноз БА является клиническим и основан на характерных симптомах при исключении других причин бронхиальной обструкции с учетом данных анамнеза и вариабельности бронхиальной обструкции (что должно быть документировано по результатам спирограммы и теста с бронхолитическим препаратом у детей старше 5–6 лет по возможности до начала лечения). Также важно оценить наличие факторов риска развития БА и ответ на терапию.

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- наследственную отягощенность по БА или другим аллергическим заболеваниям;
- наличие > 1 из таких симптомов, как одышка, кашель, затруднение дыхания, свистящие хрипы, стеснение в груди, особенно если эти симптомы:
 - частые и повторяющиеся (> 3 раз в год);
 - возникают преимущественно ночью и/или утром при пробуждении;
 - возникают и/или становятся более выраженными после воздействия триггеров (физической нагрузки, контакта с домашними животными, холодной или влажной погоды, эмоций или смеха);
- наличие в анамнезе повторных эпизодов бронхиальной обструкции, особенно протекающих на фоне нормальной температуры без признаков ОРВИ;
- наличие других аллергических заболеваний;
- исчезновение симптомов при устранении контакта с аллергеном (эффект элиминации);
- улучшение состояния после применения бронходилататоров.

БА нередко сочетается с другими аллергическими заболеваниями: атопическим дерматитом (АД), аллергическим ринитом (АР), которые могут предшествовать началу БА с поэтапной реализацией в виде т. н. атопического марша.

Обострение БА у детей может протекать в виде острого приступа или затяжного состояния бронхиальной обструкции (табл. 2). В этот период опре-

деляются навязчивый сухой или малопродуктивный кашель (иногда до рвоты), экспираторная одышка, диффузные сухие свистящие хрипы в грудной клетке на фоне неравномерного ослабленного дыхания, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука. Шумное свистящее дыхание слышно на расстоянии (дистанционные хрипы). Симптомы могут усиливаться ночью или в предутренние часы. Клиническая симптоматика БА меняется в течение суток. У детей первых лет жизни, наряду с сухими, могут выслушиваться разнокалиберные влажные хрипы. Обструкция должна быть подтверждена врачом и зафиксирована в медицинской документации. В стадии ремиссии симптомы могут отсутствовать, что не исключает диагноза БА.

У детей раннего возраста эквивалентами БА могут быть эпизоды повторной бронхиальной обструкции и затяжного кашля в ночные или предутренние часы (кашлевой вариант заболевания). В первые годы жизни ребенка БА может скрываться под маской бронхиолита, обструктивного бронхита.

Тяжесть течения заболевания оценивают исходя из клинических симптомов, частоты приступов удушья, потребности в бронхолитических препаратах, проходимости дыхательных путей по данным функциональных методов исследования.

- При легкой БА симптомы проявляются < 2 раз в нед., выражены несильно, функция легких в норме или снижена незначительно.
- При среднетяжелой БА приступы возникают ≥ 3 раз в нед., в т. ч. ночью, выражен кашель, одышку можно наблюдать и вне обострения.
- При тяжелой БА симптомы бронхиальной обструкции, приступы удушья, ночные приступы отмечаются практически ежедневно, возникают тяжелые обострения, требующие госпитализации. Тяжелое или неконтролируемое течение БА характеризуется такими критериями, как:
 - недостаточный контроль симптомов по данным опросников (ACQ > 1,5; ACT < 20);
 - тяжелые обострения, требующие ≥ 2 курсов системных глюкокортикостероидов (сГКС) за предшествующие 12 мес., или тяжелые обострения ≥ 1 раза в год, требующие госпитализации или пребывания в палате интенсивной терапии;
 - падение объема форсированного выдоха (ОФВ₁) $\leq 60\%$ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее нижней границы нормальных величин, сатурация гемоглобина крови кислородом (SpO₂) < 92%;
 - необходимость применения сГКС и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) в высоких дозах.

Обследование

По возможности БА должна быть диагностирована до начала базисной противовоспалительной контролирующей терапии. Своевременная диагностика

Таблица 2. Критерии оценки тяжести обострения бронхиальной астмы у детей

Признаки	Тяжесть приступа			
	Легкий	Среднетяжелый	Тяжелый	Крайне тяжелый (астматический статус)
Частота дыхания*	Дыхание учащенное	Выраженная экспираторная одышка	Резко выраженная экспираторная одышка	Тахипноэ или брадипноэ
Участие вспомогательной мускулатуры, втяжение яремной ямки	Нерезко выражено	Выражено	Резко выражено	Парадоксальное торакоабдоминальное дыхание
Свистящее дыхание	Отмечается обычно в конце выдоха	Выражено	Резко выражено	«Немое легкое», отсутствие дыхательных шумов
ЧСС*	Тахикардия	Тахикардия	Резкая тахикардия	Брадикардия
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Вынужденное положение	Отсутствует
Разговорная речь	Сохранена	Ограничена; речь отдельными фразами	Речь затруднена	Отсутствует
Сфера сознания	Иногда возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, испуг, «дыхательная паника»	Спутанность сознания, гипоксическая или гипоксически-гиперкапническая кома
ОФВ ₁ , ПСВ*, % _{долж.} или % от лучших значений больного	> 80	60–80	< 60	Нет возможности исследования
P _a O ₂ , мм рт. ст.	Нормальные значения	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.
P _a CO ₂ , мм рт. ст.	< 45	< 45	> 45 мм	> 45
SpO ₂ , %	> 95	91–95	< 90	< 90

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; P_aCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом по данным пульсоксиметрии; * – необходимы повторные измерения в процессе терапии.

позволяет вовремя начать противовоспалительное лечение и улучшить прогноз.

В клиническом анализе крови выявляется умеренная эозинофилия. Определяются положительные результаты кожных проб с различными аллергенами, повышенный уровень общего IgE, специфических IgE в крови.

У детей старше 5–6 лет исследуют функцию внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии: определяются уменьшенная или нормальная ФЖЕЛ, снижение ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Также проводят исследование ФВД после ингаляции бронхолитического препарата, а также пробы с физической нагрузкой. Для мониторингования ФВД в домашних условиях используют пикфлоуметрию с определением ПСВ.

Спирометрия, тесты с бронхолитиком и с физической нагрузкой не играют существенной роли в диагностике БА у большинства детей младше 5 лет в связи с их неспособностью выполнять необходимые дыхательные маневры. Для пациентов данного возраста применимы следующие методы исследования ФВД:

- импульсная осциллометрия;
- определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока (Rint);

- бронхофонография (анализ частотно-амплитудных характеристик звуковой волны дыхания);
- плетизмография (измерение сопротивления воздухоносных путей);
- спирометрия с анимированными программами
- оценка функционального остаточного объема техникой разведения газов;
- измерение индексов разведения газов;
- капнография;
- определение максимального потока, характеризующего функциональный остаточный объем (V_{max} FRC).

Рентгенологическая картина легких при БА переменна и неспецифична. В период обострения выявляют признаки гиперинфляции, уплощение куполов диафрагмы, горизонтальное расположение ребер. Возможно развитие ателектазов и эозинофильных инфильтратов, которые иногда принимают за пневмонию. В периоде ремиссии рентгенологические изменения могут отсутствовать. Рентгенограмма или компьютерная томограмма органов грудной клетки показаны при необходимости дифференциальной диагностики с другими респираторными заболеваниями или при осложненном течении БА, резистентном к терапии.

Для мониторинга течения БА и оценки воспаления можно использовать определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO).

Диагностика БА у детей младше 5 лет представляет собой чрезвычайно сложную задачу. Это связано с широкой распространенностью эпизодов бронхиальной обструкции даже при отсутствии БА, особенно в возрасте < 3 лет [4, 5]. Хрипы при аускультации легких обычно выявляют на фоне респираторных вирусных инфекций: прежде всего при РСВ у детей до 2 лет и прочих вирусных инфекциях у пациентов старше 2 лет. В диагностике БА у детей первых лет жизни имеют большое значение следующие данные [1]:

1. При оценке данных анамнеза и физикальных параметров следует обратить внимание на участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, диффузные сухие хрипы в легких, а также дистанционное экспираторное свистящее дыхание, цианоз, тахипноэ, повторение эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте до 3 лет в сочетании с одним «большим» фактором риска (БА или экзема у родителя) или 2–3 «малыми» факторами риска (эозинофилия, наличие хрипов при отсутствии ОРВИ, АР).
2. Снижение SpO₂ до уровня < 90% указывает на выраженную степень бронхиальной обструкции. При возможности выполнения пикфлоуметрии (у детей старше 3 лет) ПСВ может использоваться для мониторинга функции легких в домашних условиях.
3. Возможен переменный ответ на ингаляции короткодействующих β₂-агонистов (КДБА). Учитывая высокий риск дыхательной недостаточности основанием для госпитализации является отсутствие или незначительное улучшение бронхиальной проходимости по объективным и физикальным данным.
4. Показательно раннее использование короткого курса пероральных ГКС.
5. Следует уделить внимание диагностике и терапии коморбидных заболеваний.

Дифференциальная диагностика

Многочисленные состояния и заболевания у детей могут сопровождаться бронхиальной обструкцией и приступообразным кашлем. У детей первых месяцев жизни необходимо исключить врожденные и наследственные заболевания: муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию, трахео- и бронхомаляцию, пороки развития легких, бронхолегочную дисплазию, а также аномалии сосудов, вызывающие компрессию и стеноз дыхательных путей. Также подобная БА клиническая картина может наблюдаться при бронхолите и аспирации инородного тела (табл. 3).

Респираторные заболевания, сопровождающиеся бронхиальной обструкцией (БО), возникают у 2/3 детей до 5 лет, обычно на фоне ОРВИ. Частое развитие БО у детей первых лет жизни на фоне ОРВИ обусловлено анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта (относительно узкие дыхательные пути, хорошо васкуляризированная и склонная к отеку слизистая оболочка). В этом случае отмечается прогрессирование кашля, свистящих хрипов в течение 3–5 дней с обратным развитием симптомов бронхообструкции на протяжении примерно 2 нед. Симптомы носят транзиторный характер и не отмечаются при отсутствии ОРВИ. Начавшись в раннем возрасте, симптомы БО на фоне ОРВИ обычно исчезают к 5–8 годам ребенка. Определить, представляет ли собой БО на фоне ОРВИ первое проявление БА, довольно трудно.

Ранее выделенные фенотипы свистящего дыхания (эпизодическое свистящее дыхание и мульти-триггерное свистящее или транзиторное свистящее, персистирующее свистящее дыхание и свистящее дыхание с поздним началом) не являются стабильными фенотипами. Их применимость в клинической практике неясна, и на данный момент они не имеют практического значения.

Лечение

Терапия БА направлена на устранение воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение бронхи-

Таблица 3. Перечень заболеваний для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей

Заболевания верхних дыхательных путей	Заболевания нижних дыхательных путей	Прочие состояния
Аллергический ринит. Риносинусит. Гипертрофия аденоидов. Ларингомаляция. Новообразования гортани и глотки. Дисфункция голосовых связок	Обструктивный бронхит. Бронхолит вирусной и бактериальной этиологии, в т. ч. микоплазменной и хламидийной. Коклюш. Трахеопищеводный свищ. Сдавление трахеи и крупных бронхов извне, в т. ч. аномально расположенными сосудами, объемными образованиями. Трахеобронхомаляция и другие пороки развития крупных, средних и мелких бронхов. Бронхолегочная дисплазия. Легочная эозинофилия	Аспирация инородных тел. Муковисцидоз. Иммунодефицитные состояния. Легочные микозы. Первичная цилиарная дискинезия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Туберкулез легких. Врожденные пороки сердца

альной гиперреактивности, восстановление проходимости бронхов, предупреждение структурной перестройки стенки бронхов и обострений. Выбор лечения определяется тяжестью течения и периодом БА.

При фармакотерапии БА рекомендуется ступенчатый подход, который подразумевает увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от тяжести состояния и достигаемого контроля (табл. 4). Также рекомендуется поэтапный подход к терапии, основанный на оценке симптомов, риска обострений и ответа на начальное лечение. Учитывая, что в структуре заболеваемости у детей преобладает БА легкой степени, у большинства пациентов лечение включает ежедневное длительное (3–4 мес.) применение низких доз иГКС для контроля заболевания и препаратов для облегчения симптомов по мере необходимости. Значимым фактором является выбор ингаляционного устройства. Кроме того, успешное лечение БА невозможно без установления партнерских, доверительных отношений между врачом, больным ребенком и его родителями.

Выделяют 2 основные группы препаратов: *противовоспалительные, (контролирующие, базисные)* и облегчающие состояние (*средства неотложной помощи, бронхолитические средства*).

Таблица 4. Алгоритм базисной фармакотерапии бронхиальной астмы

Легкая БА	Низкие дозы иГКС [A]; АЛТР; кромоны
↑	
Недостаточный контроль	Хороший / полный контроль
↓	
Средне-тяжелая БА	Низкие и средние дозы иГКС + ДДБА [A]; удвоение дозы иГКС [B]; низкие и средние дозы иГКС + АЛТР [D]; низкие и средние дозы иГКС + теofilлин замедленного высвобождения; тиотропия бромид; моноклональные антитела к IgE [A] (омализумаб)
↑	
Недостаточный контроль	Хороший / полный контроль
↓	
Тяжелая БА	Высокие и средние дозы иГКС [B]; средние и высокие дозы иГКС + ДДБА [A]; средние и высокие дозы иГКС + АЛТР [D]; средние и высокие дозы иГКС + теofilлин замедленного высвобождения; тиотропия бромид; моноклональные антитела к IgE [A] (омализумаб); моноклональные антитела к IL-5 (меполизумаб); моноклональные антитела к IL-4, IL-13 (дупилумаб); сГКС [D]

Примечание: БА – бронхиальная астма; А, В, D – сила рекомендаций; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин.

К базисной (контролирующей) терапии относятся:

- иГКС;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР);
- иГКС + ДДБА;
- длительно действующие М-холиноблокаторы (тиотропия бромид);
- биологическая терапия моноклональными антителами;
- сГКС;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.
- до недавнего времени – кромогликат натрия и недокромил натрия.

Для ингаляции препаратов используют различные устройства. Наиболее часто используются дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), которые у детей предпочтительно применять в сочетании со спейсером. Для пациентов старше 6 лет подходят и порошковые ингаляторы (Турбухалер®, Мультидиск® и др.). У детей раннего возраста, а также во время обострения БА предпочтительно использование небулайзера (меш- или компрессорного). Размер распыляемых частиц при использовании такого устройства (4–5 мкм) позволяет лекарству воздействовать непосредственно на слизистую нижних дыхательных путей. К последнему поколению относятся электронно-сетчатые небулайзеры (меш-небулайзеры), технология распыления в которых основана на «просеивании» частиц лекарства через специальную сетку-мембрану (*Vibrating Mesh Technology*) [6].

Препараты контролирующей (противовоспалительной) терапии принимаются ежедневно, длительно с целью поддержания контроля БА, снижения риска обострений и частоты госпитализаций. В любом возрасте не рекомендуется использовать КДБА в качестве монотерапии. У подростков старше 12 лет комбинированный препарат будесонида + формотерола может быть использован как для базисной терапии, так и для терапии обострения с увеличением дозы в 1,5–2,0 раза. Начальная доза иГКС (будесонид, беклометазон, флутиказон пропионат, мометазон, циклесонид) назначается в соответствии с тяжестью заболевания, при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей [1, 4, 7]. В отличие от сГКС, прием иГКС связан с меньшей частотой побочных эффектов. При отсутствии эффекта от иГКС предпочтительно комбинировать эти лекарственные средства с препаратами других классов (ДДБА, АЛТР), чем увеличивать дозу.

При легкой БА препаратами выбора являются иГКС в низкой дозе, а альтернативой – антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст). При среднетяжелой и тяжелой БА используют комбинации иГКС с ДДБА (сальметерол, формотерол), тиотропия бромидом (с 6 лет), медленно высвобождаемыми теofilлинами. При недостаточном контроле с 6 лет возможна биологическая терапия моноклональными антителами к IgE (омализумаб),

интерлейкину (IL)-5 (меполизумаб), IL-4 и IL-13 (дупилумаб).

Препараты из группы сГКС (преднизолон, метилпреднизолон) применяют короткими курсами: 1–3 дня при обострении среднетяжелой и тяжелой БА). Так как воспалительный процесс в бронхах сохраняется не только во время обострения, но и вне острых клинических проявлений, *необходимо длительное применение противовоспалительных препаратов* для профилактики обострений БА. Продолжительность базисной терапии при легком течении БА составляет 3–4 мес., при среднетяжелом – 4–6 мес., при тяжелом – ≥ 6 мес. При сохранении стабильного состояния в течение этого времени возможен переход на ступень ниже (уменьшение объема базисной терапии). Если стабилизации состояния не отмечается, то необходим пересмотр терапии (например, увеличение объема или назначение иммунобиологической терапии).

В настоящее время разработаны ряд биологических препаратов для подавления иммунного воспаления 2-го типа, осуществляемого через IgE, IL-5 и IL-4R α . Омализумаб ингибирует связывание IgE-антител с высокоаффинными рецепторами (Fc ϵ RI), расположенными на поверхности тучных клеток. Действие меполизумаба и реслизумаба направлено на блокаду IL-5, а бенрализумаба – на субъединицу рецептора IL-5. Дупилумаб блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем связывания субъединицы рецепторов IL-4R α . В педиатрической практике для лечения БА зарегистрированы омализумаб, меполизумаб и дупилумаб.

Выбор иммунобиологического препарата зависит от ряда параметров, которые оценивает специалист – врач-аллерголог и/или врач-пульмонолог [8]:

- возраст старше 6 лет;
- подтвержденная неконтролируемая среднетяжелая или тяжелая БА;
- терапия не менее 6 мес. средними и высокими дозами иГКС со вторым контролирующим препаратом (ДДБА, АЛТР, тиотропия бромид);
- повторные экстренные госпитализации;
- коморбидное заболевание Т2-группы (риносинусит, дерматит, крапивница и т. п.);

- исходно низкие показатели ФВД либо их падение;
- резкое снижение качества жизни.

Применение биологических препаратов требует строгого отбора больных на основе оценки клинических и биологических маркеров во избежание неоправданного риска и затрат на дорогостоящее лечение (табл. 5) [9].

Терапия обострения

При приступе БА применяют бронхолитические препараты, позволяющие быстро облегчить состояние пациента: КДБА (сальбутамол, фенотерол) в виде монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом, а также метилксантины (зуфиллин, аминофиллин).

Оказывая первую помощь при остром приступе БА, необходимо:

- обеспечить доступ свежего воздуха, придать ребенку удобное положение, успокоить, помочь расслабиться;
- попытаться установить причину (триггер) приступа и ликвидировать ее;
- провести ингаляцию бронхолитического препарата с помощью ДАИ со спейсером или небулайзера.

Если состояние не улучшилось, можно повторить ингаляцию бронхолитического препарата 3 раза в течение 1 ч, добавить ингаляцию суспензии будесонида 0,5 мг/ингаляция (табл. 6). При отсутствии эффекта врач может ввести ГКС парентерально и госпитализировать больного. К настораживающим признакам, требующим немедленной врачебной помощи, относятся цианоз губ, ногтей, нарастание одышки и затруднения дыхания, усиление хрипов.

Аллергенспецифическая иммунотерапия относится к этиопатогенетической терапии БА и проводится аллергологом в фазе ремиссии заболевания. Ее принцип заключается во введении в организм (парентерально или сублингвально) постепенно возрастающих доз одного или нескольких причинно-значимых аллергенов (домашняя пыль, пыльцевые и др.), что приводит к гипосенсибилизации и уменьшает частоту обострений.

Таблица 5. Практический алгоритм выбора препарата таргетной терапии бронхиальной астмы в педиатрии

	Омализумаб	Дупилумаб	Меполизумаб
Возраст, годы	6	6	6
Доза	Индивидуальное дозирование	200 мг или 300 мг подкожно каждые 2 нед.	40 мг (6–11 лет) или 100 мг (≥ 12 лет) подкожно каждые 4 нед.
Показатели воспаления	Уровень общего IgE $\leq 1\,500$ МЕ/мл	Уровень эозинофилов $\leq 1\,500$ клеток в 1 мкл	Уровень эозинофилов ≥ 150 клеток в 1 мкл (300 клеток в 1 мкл анамнестически)
Тип воспаления	Атопический фенотип; продолжающийся контакт с аллергеном	T2-эндотип; зависимость от пероральных ГКС; выраженное снижение показателей ФВД	Поздний дебют БА
Коморбидное заболевание Т2-группы	Хроническая спонтанная крапивница; аллергический ринит	Атопический дерматит; хронический полипозный риносинусит	Синдром Чарджа–Стросс

Таблица 6. Дозы суспензии будесонида при обострении бронхиальной астмы

Тяжесть обострения	Разовая доза, мг	Кратность приема	Длительность приема
Легкое	0,5	2 раза в день	5–7 дней, далее уменьшение дозы на 50% до разрешения симптомов
Средней тяжести	0,5	2 раза в день	В первый день 2 ингаляции с интервалом 1 ч. В последующие дни ингаляции 2 раза в день до разрешения симптомов
Тяжелое	1 мг	2 раза в день	До разрешения симптомов

Важную роль в ведении детей с БА играет образование пациентов и родителей (астма-школы), в т. ч. обучение и контроль правильной техники ингаляции и поддержка приверженности к терапии.

Прогноз

Спрогнозировать течение БА достаточно трудно. В 60–80% случаев заболевание, начавшееся в детстве, персистирует и во взрослом возрасте. После полового созревания выраженность симптомов может уменьшиться вплоть до полного исчезновения (чаще у больных с легкой формой). Существенное значение для исхода заболевания имеет раннее начало адекватного и систематического лечения.

Профилактика

До настоящего времени не определены эффективные меры профилактики развития БА. Вероятно, целесообразным является улучшение экологической ситуации, в том числе экологии жилища, снижение заболеваемости ОРВИ, уменьшение контакта с аллергенами у сенсibilизированных лиц, а также снижение распространенности курения, в том числе пассивного. Обязательно проведение астма-школ для родителей и пациентов для улучшения понимания особенностей заболевания, необходимости регулярного наблюдения врача и профилактики.

Литература

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / коорд. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина, А.Б. Малахов, В.А. Ревякина. 6-е изд. М.: МедКом-Про, 2021.
2. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf.
3. Global strategy for asthma management and prevention, 2022, GINA Report. <https://ginasthma.org/gina-reports>.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger, updated April 2015. URL: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_PediatricPocket_2015.pdf.
5. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др. Бронхиальная об-

струкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М., 2019.

6. Геппе Н.А. Ингаляционная терапия заболеваний респираторной системы у детей: практическое руководство для врачей. М., 2022.

7. Murphy K. R., Guo Hong J., Wandalsen G. et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8: 1815–1827.

8. Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI Biologicals Guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021; 76: 14–44. doi: 10.1111/all.14425.

9. Licari A., Manti S., Castagnoli R. et al. Targeted therapy for severe asthma in children and adolescents: current and future perspectives. *Paediatr. Drugs* 2019; 21(4): 215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7.

Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-64-79; e-mail: kolosovan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>)

Озерская Ирина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-64-79; e-mail: ozerskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>)

ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

CHAPTER 3. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-155-197>

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких

И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, С.И. Овчаренко, В.А. Невзорова

3.1. Chronic obstructive pulmonary disease

Igor V. Leshchenko, Sergey N. Avdeev, Zaurbek R. Aisanov, Svetlana I. Ovcharenko, Vera A. Nevzorova

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью заболевания и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

Этиология

На развитие ХОБЛ влияют как эндогенные факторы, так и факторы внешней среды. Основной причиной ХОБЛ является курение, которое, по некоторым оценкам, в индустриальных странах вносит вклад в смертность ~ 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся – 45% мужчин и 20% женщин [3]. В развивающихся странах существенное повреждаю-

щее действие на органы дыхания оказывает спользование биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений.

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается в 15–20% [2]. Вероятно, цифры существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом (на основании самостоятельной оценки пациентами) ассоциируется с ростом распространенности ХОБЛ [4].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма (БА) в анамнезе [5], а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции

Таблица 1. Этиологические факторы развития ХОБЛ

Этиологические факторы ХОБЛ	Описание
Генетически обусловленная ХОБЛ (ХОБЛ-Г)	Дефицит α_1 -антитрипсина. Другие генетические варианты с меньшим эффектами в комбинации
ХОБЛ, обусловленная пороками развития легких (ХОБЛ-Д)	События в ранний период жизни, недоношенность, низкая масса тела при рождении
ХОБЛ, обусловленная курением сигарет (ХОБЛ-С). ХОБЛ, обусловленная воздействием загрязненного воздуха (ХОБЛ-Р)	Воздействие табачного дыма, включая воздействие в период беременности и пассивное курение. Курение вейпов или электронных сигарет. Курение марихуаны
ХОБЛ, обусловленная инфекцией (ХОБЛ-И)	Детские инфекции, туберкулез-ассоциированная ХОБЛ, ВИЧ-ассоциированная ХОБЛ
ХОБЛ и БА (ХОБЛ-А)	В частности, БА у детей
ХОБЛ неизвестной этиологии (ХОБЛ-У)	

в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже при отсутствии БА [6, 7]; имеются данные и о том, что симптомы хронического бронхита могут повышать риск развития ХОБЛ [8, 9].

Врожденный дефицит α_1 -антитрипсина — ауто-сомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, выявляется в < 1% случаев [10, 11]. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, их вклад в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов, но только немногие из этих ассоциаций были показаны в независимых популяционных выборках [12].

Участие различных этиологических факторов в развитии ХОБЛ представлено в табл. 1 [1].

Патогенез ХОБЛ

Воспаление дыхательных путей

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных отделах дыхательных путей и легких. Повышенное число воспалительных клеток у пациентов с ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. При обострении у некоторых пациентов может наблюдаться увеличение числа эозинофилов.

Оксидативный стресс, т. е. выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких и приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких.

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс системы «протеиназы—антипротеиназы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеиназ, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеаз. Данный дисбаланс часто является следствием воспаления, вызванного ингаляционным воздействием повреждающих веществ.

Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция

Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты.

К необратимым относятся:

- фиброз и сужение просвета дыхательных путей;
- потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции;
- потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей.

К обратимым причинам относятся:

- накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах;

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов;
- легочная гиперинфляция (ЛГИ), т. е. повышенная воздушность легких.

В основе ЛГИ лежит неполное опустошение альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Согласно недавно выполненным исследованиям, сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол как при центриацинарной, так и при панацинарной эмфиземе.

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких [ОЕЛ]) и снижение емкости вдоха. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения физической нагрузки, т. к. при этом учащается дыхание, а значит, укорачивается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Неблагоприятными проявлениями ЛГИ являются:

- уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- повышение эластической нагрузки на респираторную систему.

Установлена сильная корреляционная связь между функциональными параметрами, отражающими ЛГИ, в частности изменением емкости вдоха, и одышкой и толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

Нарушения газообмена

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионных отношений — V_A/Q (V_A — альвеолярная вентиляция, Q — сердечный выброс). Участки легких с низким соотношением V_A/Q вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным соотношением V_A/Q ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2) требуется усиление общей вентиляции легких. При ХОБЛ обычно не увеличивается шунтирование кровотока за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в конечном счете приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии / гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечаются воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая ЛГ может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге — к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

Системные эффекты

Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока недостаточно изучены. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.

Эпидемиология ХОБЛ

ХОБЛ ложится тяжелым бременем на общество и приобретает все большую социальную значимость. В настоящее время это заболевание относится к наиболее распространенным, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и повторяющимися респираторными инфекциями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ, умерло 3,3 млн пациентов, а показатель DALYs (*Disability-Adjusted Life Years* — годы жизни с поправкой на нетрудоспособность) составил 74,4 млн. Распространенность ХОБЛ равнялась 2 638,2 на 100 тыс. человек, смертность — 42,5 на 100 тыс. [13]. По данным Министерства здравоохранения РФ, в нашей стране 2,4 млн человек страдают ХОБЛ. В действительности, по данным эпидемиологических исследований

Российского респираторного общества, число таких больных приближается к 11 млн, включая недиагностированные случаи.

По данным ВОЗ, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от этого заболевания умирает \approx 2,8 млн человек — 4,8% всех причин смерти [14]. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьируется: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии. Наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. В России, по данным Росстата, в структуре заболеваемости на ХОБЛ приходится 14,1%, а в структуре смертности — 26%. Около 50–80% пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем.

ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [245, 246]. Снижение функции легких, на которое указывает объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), обуславливает вероятность сердечно-сосудистой смертности не менее, чем основные факторы сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования *The Lung Health Study* (5 887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной бронхиальной обструкцией), установлено, что при уменьшении ОФВ₁ на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышался на 20% [247].

В Глобальной инициативе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD — *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2023 г. предложена терминология, учитывающая особенности проявления заболевания (табл. 2).

Клиническая картина ХОБЛ стабильного течения

В условиях воздействия факторов риска (курение, как активное, так и пассивное, экзогенные поллютанты, биоорганическое топливо и т. п.) ХОБЛ развивается обычно медленно и прогрессирует

Таблица 2. Терминология ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Термин	Определение
Ранняя ХОБЛ (<i>early COPD</i>)	Биологический термин, указывающий на недавний дебют заболевания (в любом возрасте) и требующий оценки биомаркеров в клинической практике
Легкая ХОБЛ (<i>mild COPD</i>)	Функциональный термин, отражающий легкие нарушения проходимости дыхательных путей (в любом возрасте)
ХОБЛ у молодых (<i>COPD in young patients</i>)	Возраст-зависимый термин, относящийся к субпопуляции пациентов с ХОБЛ (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 0,7) в возрасте от 20 до 50 лет (независимо от тяжести нарушения проходимости дыхательных путей)
Пре-ХОБЛ (<i>pre-COPD</i>)	Лица любого возраста, имеющие хронические респираторные симптомы со структурными и/или функциональными изменениями либо без них, при отсутствии ограничения воздушного потока (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ > 0,7), у которых оно может со временем развиться (или нет)

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD — Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

постепенно. Особенность клинической картины заболевания в том, что долгое время оно протекает без выраженных клинических проявлений. Возникновению первых клинических симптомов, как правило, предшествует курение по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении > 20 лет.

При описании клинической картины ХОБЛ необходимо учитывать черты, характерные именно для этой болезни: субклиническое начало, отсутствие специфических симптомов, неуклонное прогрессирование. Первыми признаками, с которыми пациенты обращаются к врачу, является кашель, часто с выделением мокроты и/или одышка. Эти симптомы наиболее выражены по утрам. В холодный сезон возникают «частые простуды». Такова клиническая картина дебюта заболевания, которая расценивается врачом как проявление бронхита курильщика или хронического бронхита, и диагноз ХОБЛ на этой стадии практически не ставится.

Хронический кашель — обычно первый симптом ХОБЛ, который часто недооценивается и пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Обычно у больных выделяется небольшое количество вязкой мокроты. Нарастание кашля и продукции мокроты происходит чаще всего в зимние месяцы, во время инфекционных обострений.

Одышка — наиболее значимый симптом ХОБЛ, который нередко служит причиной обращения за медицинской помощью и основной причиной, ограничивающей трудовую деятельность больного. Вначале одышка отмечается при относительно высоком уровне физической нагрузки, например при беге по ровной местности или ходьбе по ступенькам. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается и может ограничивать даже ежедневную активность, а в дальнейшем возникает и в покое, заставляя пациента оставаться дома.

Очень важным показателем оценки состояния здоровья является объективизация тяжести одышки. Существует несколько специальных шкал, используемых с этой целью. Чаще всего в практической деятельности применяется 4-балльная шкала mMRC (*Modified Medical Research Council* — Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета), представляющая собой модификацию шкалы Флетчера. Она служит для градации одышки соразмерно уровню нагрузки, необходимой для возникновения данного симптома [15]. Применение 10-балльной визуальной оценочной шкалы Борга [16] позволяет выразить в баллах субъективную оценку больного (рис. 1). Шкала Борга рекомендована для оценки одышки при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ).

ЛГИ считается основным механизмом, приводящим к появлению одышки при физической нагрузке на ранних стадиях заболевания [17]. Механизмы развития ЛГИ и ЛГ (легочного сердца) описаны выше в разделе «Патогенез».

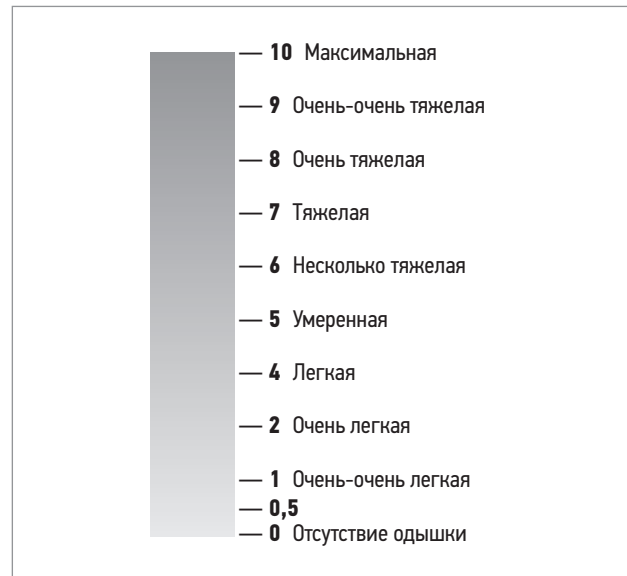


Рис. 1. Шкала одышки Борга (по Borg G.A., 1982 [16])

Для диагностики легочного сердца необходимо выполнение ряда диагностических процедур, включая рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, а иногда требуется проведение радионуклидной сцинтиграфии и МРТ [18].

Когда выраженность одышки не соответствует значениям $ОФВ_1$, необходимо провести пробу с физической нагрузкой. Предпочтение отдается выполнению 6-МШТ. Этот метод является наиболее простым, может быть выполнен в условиях амбулаторной практики, позволяет проводить индивидуальное наблюдение и мониторировать течение заболевания.

Тест проводится в соответствии со стандартным протоколом [19]. Пациентов инструктируют о целях теста. Им предлагают ходить по измеренному коридору в собственном темпе и стараться пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. При этом пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, но они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешается подбадривать пациента. Перед началом и в конце теста оцениваются одышка по шкале Борга (0–10 баллов), наличие и тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) — по величине сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови (SpO_2), определяемой по пульсоксиметрии [20]. Расстояние в метрах, пройденное за 6 мин, сравнивается с должным показателем. Пациентам следует прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах, резкое нарастание одышки и снижение SpO_2 до 88%. Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависят от интенсивности воздействия этиологических факторов и их суммации. Помимо этого, выраженность симптомов характеризуется фазой заболевания. Выделяют стабильное течение ХОБЛ и обострение. Стабильным следует считать состояние, при

котором выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель или даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном (6–12 мес.) динамическом наблюдении за больным [21].

Клиническая картина обострения ХОБЛ

Обострение ХОБЛ – событие, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем и мокротой, ухудшающееся в течение ≤ 14 дней. Может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией, часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, их повреждением или воздействием поллютантов [1].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному, до нескольких недель, ухудшению показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена, к более быстрому прогрессированию заболевания и значимому снижению качества жизни, а также сопряжено с существенными

экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза. В GOLD 2023 г. предложено обновление определения и классификации тяжести обострений ХОБЛ (рис. 2), получившее название «Римское предложение объединенной рабочей группы» [22].

Во время обострения отмечается усиление выраженности ЛГИ и «воздушных ловушек» в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что приводит к усилению одышки, которая обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением толерантности к физической нагрузке. Помимо этого, происходит нарастание интенсивности кашля, изменяются количество мокроты (как в сторону увеличения, так и уменьшения), характер ее отделения, цвет и вязкость. Одновременно ухудшаются показатели ФВД и газов крови: снижаются

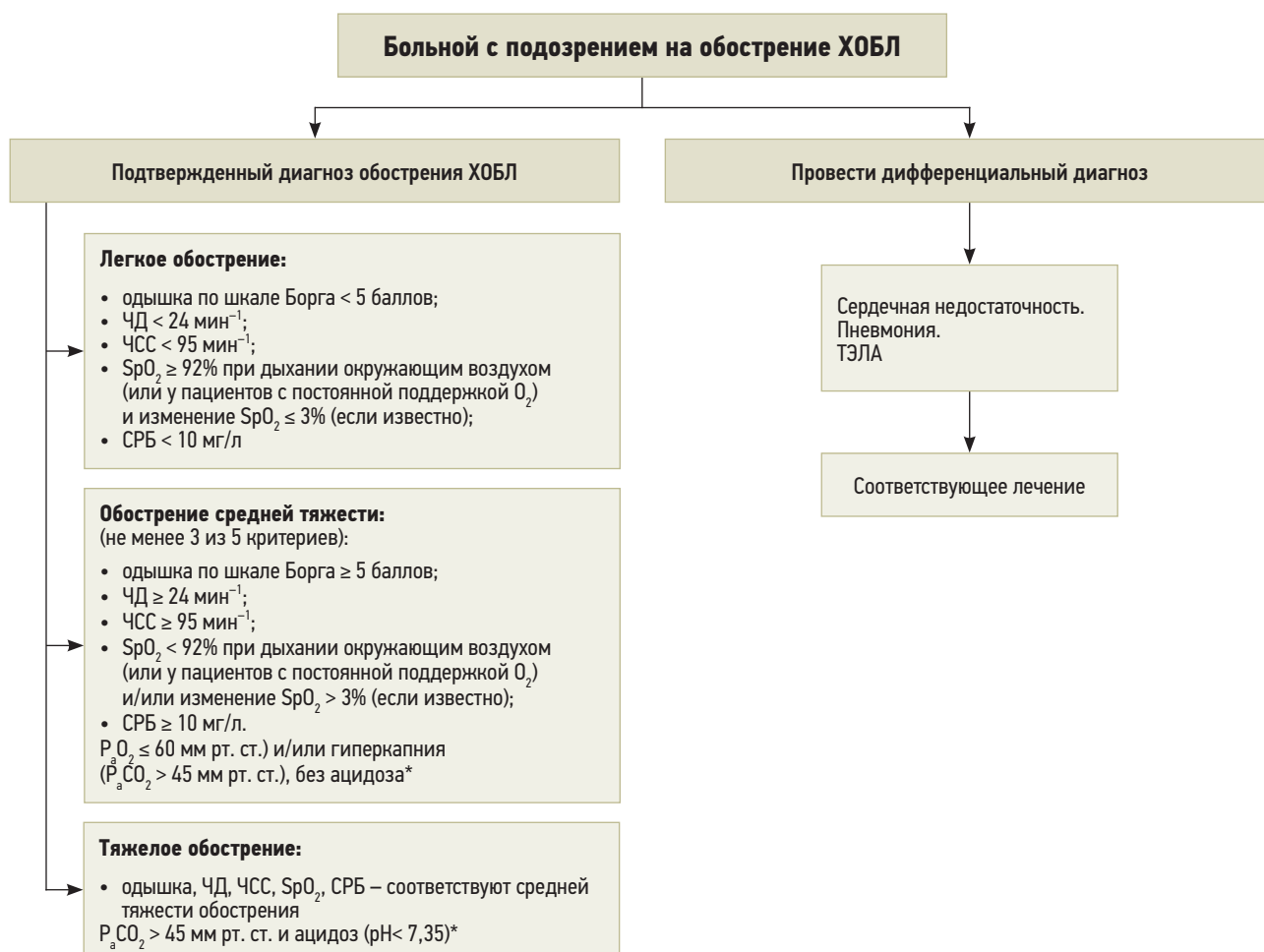


Рис. 2. Классификация тяжести обострения ХОБЛ (по Celi V. et al., 2021 [22])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом; СРБ – С-реактивный белок; P_aO₂ и P_aCO₂ – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно; * – при возможности определения.

скоростные показатели (ОФВ₁ и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния.

Неосложненное обострение ХОБЛ – относительно редкое обострение, которое проявляется с частотой < 2 раз в год, не требует госпитализации, возникает у больных в возрасте до 65 лет с нетяжелым течением (при постбронходилатационном значении ОФВ₁ ≥ 50%_{долж.}) без тяжелых сопутствующих заболеваний.

Отличительными чертами *тяжелого обострения* ХОБЛ являются цианоз, тахипноэ, тахикардия, тремор, усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение над- и подключичных промежутков, втяжение межреберных промежутков), сопровождаемые падением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (P_aO₂) до 35–60 мм рт. ст., десатурацией (снижение SpO₂ до 75–90%) с признаками декомпенсированного респираторного ацидоза. Тяжелое и, как правило, осложненное обострение ХОБЛ характеризуется частыми обострениями (≥ 2 в течение года и/или 1 госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес.), возникающими у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с тяжелым течением заболевания (при постбронходилатационном значении ОФВ₁ < 50%_{долж.}) или на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарного диабета (СД), хронических заболеваний печени и почек с функциональными нарушениями, сердечной недостаточностью (СН)).

Обострения могут осложняться острой дыхательной недостаточностью (ОДН), тромбоемболией легочной артерии, пневмотораксом, СН. В течение обострения может развиваться пневмония, происходить декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. Развившиеся осложнения могут существенно ухудшать течение ХОБЛ и требуют изменения тактики лечения. В процессе обследования больного необходимо уточнить длительность текущего обострения и частоту предшествовавших (в т. ч. потребовавших госпитализации), а также характер лечения в период стабильного течения ХОБЛ. Обострения могут начинаться постепенно, исподволь, а могут характеризоваться и стремительным ухудшением состояния с развитием ОДН и правожелудочковой недостаточности.

Выделяют 2 типа обострений [18]. Обострение 1-го типа характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и гнойности мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), α₂-глобулинов) – инфекционный фенотип обострения. Обострение 2-го типа проявляется нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабости, усталости, головная боли, плохого сна, депрессии), может появиться одышка – неинфекционный фенотип обострения.

Клинические особенности ХОБЛ

Эмфизематозная и бронхитическая формы

Течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения, но неодинаково у разных пациентов. Вместе с тем общим является прогрессирование заболевания, особенно если продолжается воздействие на пациента ингалируемых патогенных частиц или газов. Поскольку прогрессирование ХОБЛ, проявляемое неуклонным нарастанием бронхиальной обструкции, служит основополагающей чертой, которая усугубляет ДН, оно в целом определяет тяжесть течения заболевания и его прогноз. В зависимости от индивидуальных особенностей больных давно выделены 2 основные клинические формы заболевания – эмфизематозную и бронхитическую, имеющие четкие разграничительные признаки и определяемые как фенотипы (табл. 3).

Эмфизематозный фенотип связывают преимущественно с панацинарной эмфиземой. Таких больных образно называют «розовыми пыхтельщиками» поскольку для преодоления преждевременно наступающего экспираторного коллапса бронхов выдох производится через сложенные в трубочку губы и сопровождается своеобразным звуком. В клинической картине превалирует одышка в покое вследствие уменьшения диффузионной поверхности легких. Такие больные обычно худые, кашель у них чаще сухой или с небольшим количеством густой и вязкой мокроты. Цианоз не выражен, так как достаточная оксигенация крови поддерживается максимально возможным увеличением вентиляции. Предел вентиляции достигается в состоянии покоя, и больные очень плохо переносят физическую нагрузку. ЛГ выражена умеренно, так как редукция артериального русла, вызванная атрофией межальвеолярных перегородок, не достигает значительных величин. Легочное сердце длительное время компенсировано. Таким образом, эмфизематозный тип ХОБЛ характеризуется преимущественным развитием ДН, и такие больные «пыхтят» очень долго и уходят из жизни в пожилом возрасте.

Бронхитический фенотип наблюдается, как правило, при центриацинарной эмфиземе и в основе своей имеет картину хронического бронхита. Постоянная гиперсекреция вызывает увеличение сопротивления на вдохе и выдохе, что способствует существенному нарушению вентиляции. В свою очередь, резкое уменьшение вентиляции приводит к значительному уменьшению содержания кислорода в альвеолах, последующему нарушению V_A/Q и шунтированию крови. Это и обуславливает характерный оттенок диффузного цианоза у больных данной категории, которых называют «синими отечниками». Такие пациенты тучные, в клинической картине преобладает кашель с обильным выделением мокроты. Прогрессирующие фиброзные изменения легочной ткани и облитерация просвета кровеносных сосудов ведут к раз-

Таблица 3. Клинико-лабораторные признаки двух основных фенотипов ХОБЛ

Признаки	Преимущественно эмфизематозный тип	Преимущественно бронхитический тип
Возраст на момент диагностики ХОБЛ, лет	Около 60	Около 50
Особенности внешнего вида	Сниженное питание. Цианоз не выражен. Холодные конечности	Повышенное питание. Диффузный цианоз. Теплые конечности
Преобладающий симптом	Одышка	Кашель
Мокрота	Скудная, чаще слизистая	Обильная, чаще слизисто-гнойная
Бронхиальная инфекция	Нечасто	Часто
Легочное сердце	Редко, лишь в терминальной стадии	Часто
Рентгенография органов грудной клетки	Гиперинфляция, буллезные изменения, «вертикальное» сердце	Усиление легочного рисунка, увеличение размеров сердца
Гематокрит, %	35–45	50–55
P_{aO_2}	65–75	45–60
P_{aCO_2}	35–40	50–60
Диффузионная способность	Снижена	Норма, небольшое снижение

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; P_{aO_2} и P_{aCO_2} – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно.

витию легочного сердца и его декомпенсации. Этому способствуют стойкая ЛГ, значительная гипоксемия, эритроцитоз и постоянная интоксикация вследствие выраженного воспалительного процесса в бронхах.

ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой

Частота сочетания ХОБЛ и БА у 1 пациента составляет 13–22% с нарастанием встречаемости в пожилом возрасте – около 50% в возрасте ≥ 70 лет. В первую очередь этот фенотип может развиваться у курящих больных, страдающих БА. В ходе широкомасштабных исследований было показано, что 20–30% пациентов с ХОБЛ могут иметь обратимую бронхиальную обструкцию, а в клеточном составе при воспалении появляются эозинофилы. Часть из этих больных также можно отнести к фенотипу ХОБЛ + БА. Такие пациенты хорошо отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

Признаками, свидетельствующими о сочетании БА и ХОБЛ, являются:

- возраст > 35 лет с длительным анамнезом одной из болезней;
- более частое присоединение ХОБЛ к БА, чем наоборот;
- длительное воздействие факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности);
- прогрессирование ДН, отмечаемое при длительном наблюдении;
- снижение эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС);
- снижается переносимости физической нагрузки.

Ниже приведены диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ + БА.

А. Большие критерии.

1. Бронходилатационный ответ ($ОФВ_1 > 400$ мл и $> 15\%$).

2. Эозинофилия мокроты ($> 3\%$, специфичность и чувствительность 82% и 85%).

3. Верифицированный ранее диагноз БА.

Б. Малые критерии.

1. Повышенный уровень общего иммуноглобулина Е.
2. Предсуществующий анамнез атопии.
3. Бронходилатационный ответ ($ОФВ_1 > 200$ мл и $> 12\%$).

Диагноз сочетания БА и ХОБЛ ставится при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. Дополнительные методы обследования, используемые при диагностике данного фенотипа, приведены в табл. 4 [24].

ХОБЛ с частыми обострениями

К данному фенотипу относят пациенты с ≥ 2 обострениями в течение предыдущего года или ≥ 1 обострением, приведшим к госпитализации. Значимость этого варианта определяется тем, что после обострения у пациента снижаются функциональные показатели легких, а частота обострений напрямую влияет на продолжительность жизни и требует индивидуального подхода к лечению. Рецидивом считается сохранение или усугубление симптомов ХОБЛ в течение 14 дней после возникновения, несмотря на проводимую терапию, или сохранение признаков обострения на фоне антибактериальной терапии, продолжающейся > 7 дней. Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21–40% случаев, в связи с чем особенно важна оценка факторов риска, к которым относятся [1]:

- низкие показатели $ОФВ_1$;
- повышение потребности в бронхолитиках и системных ГКС;
- предыдущие обострения ХОБЛ (> 3 в течение последних 2 лет);

Таблица 4. Дополнительные методы обследования (по www.ginasthma.org [24])

Показатель	БА	ХОБЛ
Диффузия газов	Нормальная или незначительно снижена	Часто снижена
Газы артериальной крови	Между обострениями в норме	При тяжелой ХОБЛ между обострениями могут быть нарушены
Тест на гиперреактивность	Не имеет значительной пользы для дифференциальной диагностики. Высокая гиперреактивность характерна больше для БА	
Данные КТВР	Обычно в норме, могут выявляться воздушные ловушки и увеличение толщины стенок дыхательных путей	Воздушные ловушки или эмфизема, могут выявляться увеличение толщины стенок дыхательных путей и признаки легочной гипертензии
IgE и/или кожные пробы	Необязательны для верификации диагноза, положительные результаты более характерны для БА	Соответствуют фоновой распространенности аллергии, не исключают ХОБЛ
NO в выдыхаемом воздухе	Высокий (> 50 ppb) характерен для эозинофильного воспаления	Обычно нормальный, низкий у активных курильщиков
Эозинофилия крови	Встречается при БА	Может возникать во время обострений
Воспалительные элементы в мокроте	Роль в дифференциальной диагностике не установлена в обширной популяции пациентов	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; IgE – иммуноглобулин E; NO – оксид азота.

- ранее проводимая антибактериальная терапия (преимущественно ампициллином);
- наличие сопутствующих заболеваний (СН, коронарной, почечной и/или печеночной недостаточности).

Выраженность клинических проявлений у больных с ХОБЛ зависит от многочисленных факторов, включающих:

- фазу процесса (стабильное течение или обострение);
- тяжесть течения;
- фенотип болезни (бронхитический, эмфизематозный, смешанный, ХОБЛ + БА и др.);
- выраженность внелегочных проявлений или/и сопутствующих заболеваний;
- наличие осложнений и их характер.

Диагностика ХОБЛ

Предположить вероятность ХОБЛ следует при наличии кашля, выделении мокроты или одышке и выявлении факторов риска, приводящих к развитию этого заболевания. Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что болезнь долгое время протекает без выраженных клинических проявлений и это может затруднять своевременную постановку диагноза. Проблема гиподиагностики связана также с тем, что многие люди, страдающие ХОБЛ, не ощущают себя больными. В реальной жизни на ранних стадиях курильщик не считает себя больным ХОБЛ, так как оценивает кашель как нормальное состояние, если трудовая деятельность не нарушена. Из-за отсутствия одышки на определенном этапе развития заболевания больные не попадают в поле зрения врача. Отсюда следует, что в подавляющем большинстве случаев диагностика осуществляется на инвалидирующих стадиях ХОБЛ. Курильщики не считают

кашель с мокротой признаком заболевания, расценивая его как обычное явление при курении. Даже возникновение одышки при физической нагрузке расценивается ими как особенность пожилого возраста или детренированности.

Будучи уже больным, курильщик на ранних стадиях ХОБЛ и вне обострения обращается к врачам-специалистам по поводу других состояний, также являющихся результатом курения. Так, если у пациента «стынут» или «зябнут» ноги, он приходит на прием к хирургу, а если беспокоит одышка и появляется чувство нехватки воздуха – к кардиологу. Из этого следует сделать вывод, что и специалисты должны знать и помнить о развитии ХОБЛ у курящего и направлять его на исследование ФВД или к пульмонологу.

Диагноз ХОБЛ всегда должен подтверждаться результатами исследования ФВД. Спирометрия требуется всем пациентам, имеющим в анамнезе:

- курение или контакт с поллютантами окружающей среды либо профессиональными вредностями;
- респираторные болезни у родственников;
- наличие длительного кашля, продукции мокроты и/или одышки.

Основные направления диагностики ХОБЛ включают:

- выявление факторов риска (установление ингаляционного воздействия патогенных агентов, в первую очередь табачного дыма);
- беседу с больным (анализ словесного портрета пациента) о характере и продолжительности кашля и одышки;
- оценку выраженности одышки на основании вопроса mMRC (табл. 5) [15];
- применение оценочного теста COPD Assessment Test (CAT) для оценки клинической картины (рис. 3) [25];

Таблица 5. Оценка одышки по шкале Modified Medical Research Council (по Bestall J.C. et al., 1999 [15])

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваю или раздеваю

Ваши имя и фамилия:	Сегодняшняя дата:	CAT (COPD Assessment Test)	
<p>Как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))</p> <p>Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.</p> <p>В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.</p>			
Пример: Я очень счастлив(-а)	0 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 3 4 5	Мне очень грустно	
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю	БАЛЛЫ
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я крепко сплю	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии	
<p>COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены. FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated August 27, 2010.</p>			Общий балл

Рис. 3. Тест COPD Assessment Test™ (по Jones P.W. et al., 2009 [25])

- объективизацию симптомов обструкции (данные объективного обследования);
- исследование ФВД (диагноз должен быть подтвержден данными спирометрии: постбронхолатационными значениями $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ на всех стадиях заболевания). Показатель $ОФВ_1$ отражает степень нарушения бронхиальной проходимости [26].

Для выполнения САТ больному необходимо ответить на 8 вопросов, самостоятельно оценив выраженность некоторых симптомов по шкале от 0 до 5 баллов. Данные тест отражает самочувствие больного и тесно коррелирует с состоянием здоровья. На основании ответов оценивают влияние ХОБЛ на жизнь пациента: 0–9 баллов – незначительное; 10–19 баллов – умеренное; 20–29 баллов – сильное; 30–40 баллов – чрезвычайно сильное.

При сборе анамнеза стоит оценить статус курения и определить индекс курящего человека [1], а также учесть частоту предыдущих обострений ХОБЛ [27]. Лучшие прогностические факторы частых обострений (≥ 2 в год) – это предшествующие подобные эпизоды и тяжесть ХОБЛ. Рекомендуется провести обследование для выявления сопутствующих заболеваний [28]. Поскольку ХОБЛ обычно развивается

у людей среднего возраста с длительным стажем курения, часто обнаруживаются различные патологические состояния, связанные с этими факторами. Нередко ХОБЛ сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия.

Определенную помощь в постановке диагноза может оказать вопросник для диагностики ХОБЛ (табл. 6.).

Функциональная диагностика

Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ рекомендуется проводить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрию) для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей [1].

Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) является основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ. На показателях этого исследования построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений.

Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) рекомендовано

Таблица 6. Вопросник для диагностики ХОБЛ (по Hill K. et al., 2010 [29])

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. Укажите Ваш возраст	40–49 лет	0
	50–59 лет	4
	60–69 лет	8
	70 лет и старше	10
2. Сколько сигарет Вы обычно выкуриваете ежедневно (если Вы бросили курить, то сколько Вы курили каждый день)? Сколько всего лет Вы курите сигареты? Пачкодень = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачколет = пачкодень × стаж курения	0–14 пачколет	0
	15–24 пачколет	2
	25–49 пачколет	3
	50 и более	7
3. Определите Ваш индекс массы тела (ИМТ): ИМТ = вес (кг) : рост (м ²)	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4–29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли у Вас кашель плохая погода?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой по утрам?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто у Вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У Вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

Примечание: ≥ 17 баллов – диагноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вероятен; ≤ 16 баллов – рассмотрите другие заболевания, включая бронхиальную астму, или направьте пациента к специалисту.

для подтверждения диагноза ХОБЛ [1]. Критерием, свидетельствующим об экспираторном ограничении воздушного потока, служит постбронходилатационное отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) $< 0,7$ (рис. 4). Использование этого фиксированного физиологического критерия для всех возрастных групп может способствовать более частой постановке диагноза (гипердиагностике) по сравнению с использованием критерия нижней границы нормы у пациентов старческого возраста [30, 31].

При выявлении исходных признаков бронхиальной обструкции ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$) рекомендуется проведение бронходилатационного теста для определения постбронходилатационного показателя степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов [32].

Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением $ФЖЕЛ$ рекомендуется определять ОЕЛ методом бодиплетизмографии [33, 34]. Рекомендуется использовать ОЕЛ и диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) для оценки выраженности эмфиземы [33, 34].

Определение DL_{CO} является полезным инструментом для оценки способности к газообмену дыхательной системы и дополняет данные спирометрии. У курильщиков без ограничения воздушного потока $DL_{CO} < 80\%$ указывает на повышенный риск развития ХОБЛ со временем.

У каждого больного ХОБЛ с симптомами (одышка), не соответствующими имеющейся степени ограничения воздушного потока, необходимо проводить обследование для исключения хронической сердечной недостаточности (ХСН). ХОБЛ признается фактором риска развития клинического варианта ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Необходимо провести тщательный анализ кардиального анамнеза, исследовать клинические признаки и симптомы ХСН (застой в малом круге кровообращения, набухание яремных вен, отеки). Также для подтверждения или исключения диагно-

за ХСН требуются лабораторно-инструментальные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки, определение натрийуретических пептидов – BNP и NT-proBNP.

Лучевые методы

Рентгенография органов грудной клетки должна быть проведена всем больным с предполагаемым диагнозом ХОБЛ. Этот метод не является чувствительным инструментом для постановки диагноза, но позволяет исключить другие заболевания, сопровождаемые аналогичными ХОБЛ клиническими симптомами (опухоль, туберкулез, застойная СН и т. п.), а в период обострения – выявить пневмонию, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и т. д. В типичных случаях обструктивные изменения рентгенографически характеризуются увеличением объема легких за счет гипервоздушности респираторных отделов (на ранних стадиях заболевания эти проявления, как правило, отсутствуют). *И.Е. Тюрин* приводит следующие рентгенологические признаки бронхиальной обструкции:

- уплощение купола диафрагмы;
- ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях;
- изменение переднезаднего размера грудной полости;
- расширение ретростерального пространства;
- «саблевидная трахея»;
- вертикальное расположение сердца [35].

Обширные участки легочных полей, лишённые легочного рисунка, обычно в сочетании с оттеснением или обрывом легочных сосудов – так рентгенологически могут выглядеть проявления эмфиземы. Рентгенографически можно выявить тонкостенные воздушные полости – результат развития буллезной эмфиземы. Однако такие ее формы, как внутридольковая, парасептальная и др., могут быть обнаружены с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), которая позволяет не только уточнить природу эмфиземы, но и обнаружить

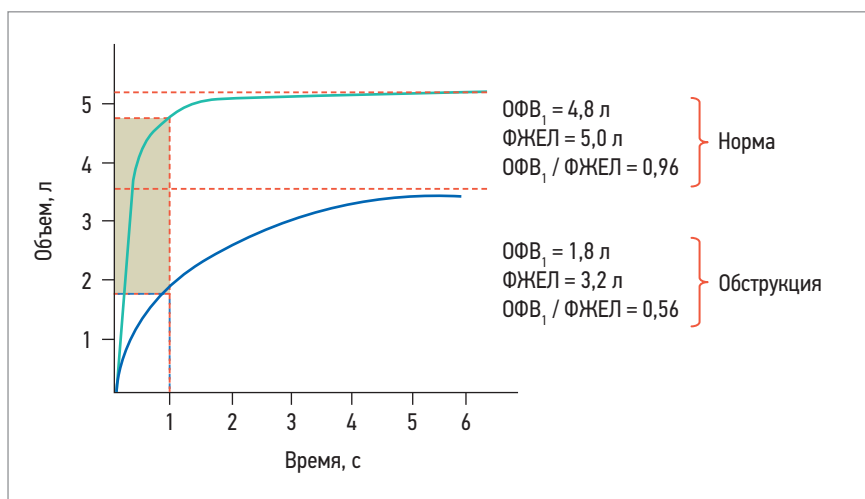


Рис. 4. Изменение параметров неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрии) при обструкции
Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; $ФЖЕЛ$ – форсированная жизненная емкость легких.

бронхоэктазы. Не рекомендуется использовать этот метод для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [1], однако он подходит для дифференциальной диагностики. Проведение КТВР органов грудной клетки рекомендуется больным ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких для определения целесообразности проведения хирургической редукции легочных объемов [1]. Также данный метод наиболее чувствителен и специфичен для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких. Кроме этого, посредством КТВР легких можно выявить начальные признаки эмфизематозной перестройки легочной ткани [35].

Электрокардиография

ЭКГ относится к обязательным методам обследования и позволяет обнаружить признаки гипертрофии и/или перегрузки правых отделов сердца у ряда больных. Однако эти признаки могут изменяться при развитии эмфиземы и не соответствовать общепринятым критериям. Данные ЭКГ в большинстве случаев помогают исключить (или уточнить) кардиальный генез респираторной симптоматики.

Лабораторные методы

Из числа лабораторных методов диагностики к обязательно выполняемым относятся исследование клинического анализа крови и цитологии мокроты. При обострении заболевания наиболее часто встречаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение скорости оседания эритроцитов. Наличие лейкоцитоза служит дополнительным аргументом в пользу инфекционного фактора как причины обострения ХОБЛ. При стабильном течении ХОБЛ уровень лейкоцитов в периферической крови существенно не меняется.

При исследовании клинического анализа крови может быть выявлена как анемия в результате общего воспалительного синдрома, так и полицитемия. Полицитемический синдром (повышение числа эритроцитов, уровня гемоглобина > 16 г/дл у женщин и > 18 г/дл у мужчин, а также уровня гематокрита $> 47\%$ у женщин и $> 52\%$ у мужчин) может указывать на существование выраженной и длительной гипоксемии. Как правило, это присуще тяжелому течению ХОБЛ, и постановка диагноза на таком этапе будет крайне поздней.

Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и степени его выраженности. Определение атипичных клеток усиливает онкологическую настороженность и требует проведения дополнительных методов обследования. Культуральное микробиологическое исследование мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии [36]. С этой же целью выполняется бактериологическое исследова-

ние бронхиального содержимого, полученного при бронхоскопии.

В диагностике ХОБЛ бронхоскопическое исследование является дополнительным. Оно служит для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания, приводящими к хронической бронхиальной обструкции.

Бронхоскопия может включать:

- осмотр слизистой оболочки бронхов;
- культуральное исследование бронхиального содержимого;
- бронхиальный лаваж с определением клеточного состава;
- биопсию стенки бронхов.

Определение уровня α_1 -антитрипсина

У относительно молодых больных (в возрасте < 40 лет) или у пациентов с явным семейным анамнезом ХОБЛ имеет смысл исследовать уровень α_1 -антитрипсина. Если его сывороточная концентрация составляет $< 15\text{--}20\%$ нормального уровня, то очень высока вероятность, что у больного гомозиготный тип дефицита α_1 -антитрипсина, который может быть причиной развития ХОБЛ.

Газовый состав артериальной крови

У больных при диагностике ХОБЛ на поздних стадиях развития заболевания ($\text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж}}$ или наличие признаков тяжелой ДН либо правожелудочковой СН) следует провести анализ газового состава артериальной крови. Наиболее важными показателями являются $P_a\text{O}_2$, $P_a\text{CO}_2$, pH и уровень бикарбонатов HCO_3 артериальной крови (рекомендуется их серийное исследование). При отсутствии возможности определить $P_a\text{O}_2$ ориентировочную информацию о степени гипоксемии позволяет получить исследование SpO_2 с помощью пульсоксиметра.

Эхокардиография

Врач может дополнительно направить пациента на ультразвуковое исследование сердца для выявления и оценки дисфункции правых (а при наличии изменений — и левых) отделов сердца, а также для определения ЛГ и степени ее выраженности.

Для объективизации степени ограничения физических возможностей рекомендуется также провести пробу с физической нагрузкой [37]. Предпочтение отдается 6-МШТ, который выполняется по стандартному протоколу. Этот тест используется в тех случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению ОФВ_1 , а также применяется для отбора больных на реабилитационные программы.

Вопросы ранней диагностики ХОБЛ

С учетом того, что постановка диагноза ХОБЛ является прерогативой врача первичного звена, для улучшения диагностики терапевту предлагается следующий алгоритм действий:

1. Выявить факторы риска и определить индекс курящего человека.
2. Анкетировать каждого курящего и/или имеющего контакт с пылью по опроснику CAT.
3. Определить наличие и степень выраженности одышки по вопроснику mMRC.
4. Выявить объективные признаки бронхиальной обструкции и/или эмфиземы (необходимо знать, что клинические признаки ограничения воздушного потока обычно не выражены до развития существенного нарушения функции легких и имеют относительно невысокую чувствительность).
5. Провести пикфлоуметрию и тест с бронхолитиками.
6. Поставить вероятный диагноз ХОБЛ и назначить лекарственные препараты для регулярной терапии.
7. Провести лабораторно-инструментальное обследование (согласно принятым стандартам: клинический анализ крови, мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и ЭКГ).
8. Выполнить спирометрическое исследование.
9. Направить пациента к врачу-пульмонологу.

Таким образом, диагностика ХОБЛ базируется на суммировании следующих данных:

- наличия факторов риска, в т. ч. табакокурения;
- клинических признаков, главными из которых являются кашель и экспираторная одышка, сухие свистящие хрипы;
- по данным ФВД – неуклонно прогрессирующих нарушениях бронхиальной проходимости и наличии частично (слабо) обратимой или необратимой обструкции;
- исключения других заболеваний, которые могут привести к появлению указанных выше симптомов.

Диагностические критерии пре-ХОБЛ и ХОБЛ представлены в табл. 7.

Классификация ХОБЛ

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ХОБЛ кодируется как J44. При этом присвоены следующие коды подтипам заболевания:

- J44.0 – ХОБЛ с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей, в т. ч. пневмонией.
- J44.1 – ХОБЛ с обострением неуточненная (без пневмонии).
- J44.8 – другая уточненная ХОБЛ.
 - Хронический бронхит: астматический (обструктивный) без дополнительных уточнений (БДУ), эмфизематозный БДУ, обструктивный БДУ;
- J44.9 – ХОБЛ неуточненная.
 - Хроническая обструктивная болезнь легких БДУ.

При оценке ХОБЛ необходимо учитывать тяжесть бронхиальной обструкции, т. е. степень нарушения бронхиальной проходимости, определяемую по результатам исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков – спирометрии (табл. 8). Также необходимо получить следующие клинические данные: количество и тяжесть обострений ХОБЛ за год, выраженность клинических симптомов по шкале mMRC и тесту CAT [1].

На рис. 5 представлены критерии диагностики и категории ХОБЛ с учетом последних рекомендаций GOLD 2023 г. В данной редакции группы А и В не изменились. Группы С и D объединены в группу Е: таким образом подчеркнута клиническая значимость обострений и сделан акцент на том, что у пациентов с высоким риском таких эпизодов, выраженность симптомов вне обострения лишена значимости. Авторы GOLD 2023 г. признают, что это предложение должно быть подтверждено клиническими исследованиями.

Оценивая степень риска обострений ХОБЛ, врач должен учитывать анамнестические сведения о ча-

Таблица 7. Диагностические критерии пре-ХОБЛ и ХОБЛ (по Downey G.P. et al., 2022 [38])

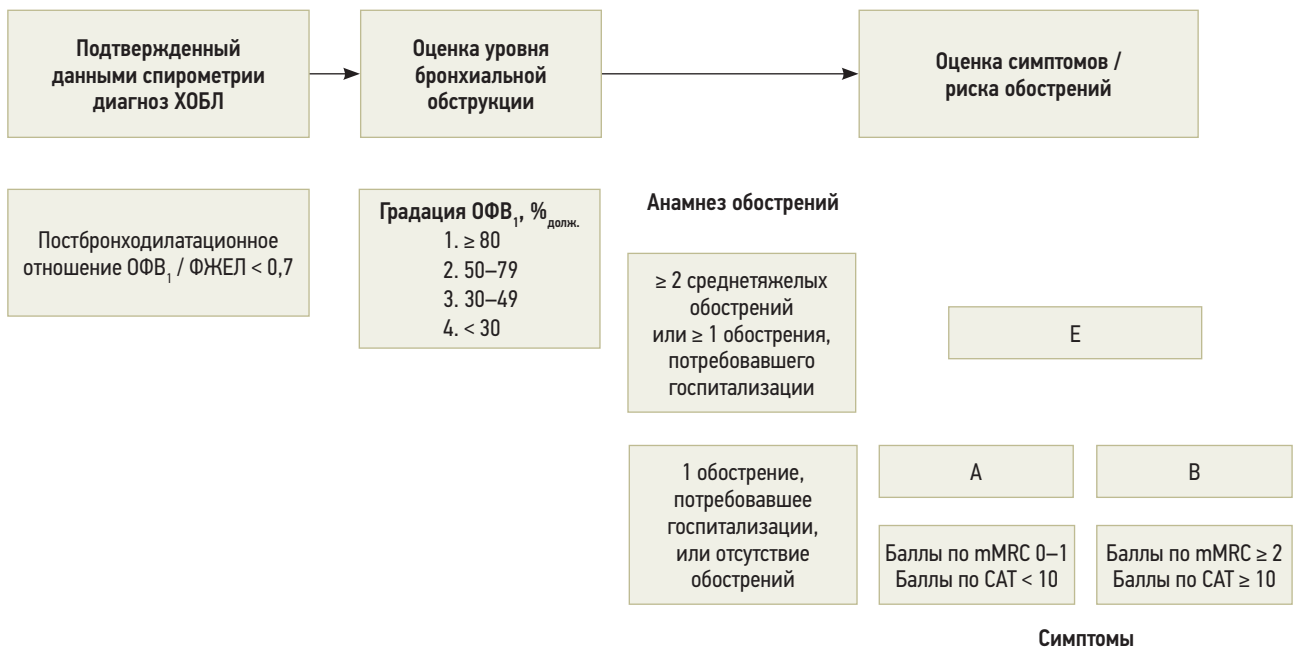
Критерий	Пре-ХОБЛ	ХОБЛ
Спирометрия (постбронходилатационный показатель)	$ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,7$	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$
	и	и
Симптомы	Хронический бронхит (ежедневный кашель с мокротой > 3 мес. в году на протяжении 3 лет)	Хронический бронхит, одышка, утомляемость, коморбидная патология
	и/или	и/или
Функция	$DL_{CO} < 80\%_{\text{долж.}}$, или снижение $ОФВ_1$ на > 40 мл/год, или $ОФВ_1 < 80\%_{\text{долж.}}$	Низкий уровень DL_{CO} , легочная гипертензия, гиперинфляция, гипоксия, гиперкапния
	и/или	и/или
Структура	Эмфизема (> 5% по данным КТ), ремоделирование сосудистого русла	Эмфизема, утолщение стенки дыхательных путей, ремоделирование сосудистого русла

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТ – компьютерная томография.

Таблица 8. Спирометрическая классификация бронхиальной обструкции при ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Градация по GOLD	Оценка бронхиальной обструкции	Постбронходилатационное значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	$ОФВ_1, \% \text{ допл.}$
I	Легкая	$< 0,7$	$\geq 80\%$
II	Среднетяжелая	$< 0,7$	Между ≥ 50 и 80
III	Тяжелая	$< 0,7$	Между ≥ 30 и 50
IV	Крайне тяжелая	$< 0,7$	$< 30\%$ или $< 50\%$ в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

**Рис. 5.** Критерии диагностики и категории ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council*); CAT – COPD Assessment Test (тест по оценке степени тяжести ХОБЛ).

стоте обострений, в т. ч. потребовавших госпитализации в течение последних 12 мес. При наличии хотя бы 1 такого эпизода (т. е. тяжелого обострения) пациента следует относить к группе высокого риска.

С учетом вышесказанного диагноз может быть сформулирован как «Хроническая обструктивная болезнь легких» с указанием далее:

- степени тяжести (I–IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов (выраженные – при ≥ 10 баллов по CAT и ≥ 2 баллов по mMRC; невыраженные – при < 10 баллов по CAT, < 2 баллов по mMRC);
- частоты обострений (редкие – 1 эпизод за год или полное отсутствие; частые – ≥ 2 обострений в год, в т. ч. потребовавших госпитализации);
- фенотипа ХОБЛ (по возможности);
- осложнений (ДН, ЛГ и др.);
- сопутствующих заболеваний.

Дифференциальная диагностика ХОБЛ

Основная задача дифференциальной диагностики ХОБЛ – исключение заболеваний со сходной симптоматикой. Несмотря на вполне определенные различия между БА и ХОБЛ по механизмам развития, в клинических проявлениях и принципах профилактики и лечения эти два заболевания имеют некоторые общие черты. Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ основана на интеграции основных данных клинической картины, результатов функциональных и лабораторных тестов (табл. 9).

Вместе с тем следует помнить, что ХОБЛ может сочетаться с БА, что подробно изложено выше в соответствующем разделе. Помимо БА, на определенных стадиях развития ХОБЛ (особенно при первой встрече с больным) возникает необходимость дифференциации от ряда других заболеваний со сходной симптоматикой. Их основные отличительные признаки приведены в табл. 10.

Таблица 9. Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и бронхиальной астмы

Признаки	ХОБЛ	БА
Возраст начала болезни	Как правило, старше 40 лет	Чаще детский и молодой
Курение в анамнезе	Характерно	Нехарактерно
Факторы риска	Курение (до 90%), продукты сгорания некоторых видов бытового топлива, промышленного загрязнения и некоторые производственные факторы (кремний, кадмий)	Бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы
Отягощенная наследственность по БА	Нехарактерна	Характерна
Внелегочные проявления аллергии	Нехарактерны	Характерны
Характер воспаления	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводя к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких
Тип воспаления	Преобладают нейтрофилы	Преобладают эозинофилы
Характер течения заболевания	Позднее появление и медленное неуклонное нарастание респираторных симптомов, поздняя диагностика. Ранняя диагностика (при легком течении) возможна лишь при активном выявлении больных в контингентах риска	Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии), отсутствие прогрессирования при неосложненных формах БА
Симптомы (кашель и одышка)	Постоянны, прогрессируют медленно	Изменчивы, появляются приступообразно, носят сезонный характер
Наличие легочного сердца	Характерно при тяжелом течении	Нехарактерно
Бронхиальная обструкция	Малообратима или необратима	Обратима
Показатели ФВД	Снижение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%. Прирост ОФВ ₁ < 12% и < 200 мл в ингаляционной пробе с КДБД	Прирост ОФВ ₁ ≥ 12% от исходной величины и ≥ 200 мл в ингаляционной пробе с КДБД
Суточная вариабельность ПСВ	< 10%	> 20%
Эффективность глюкокортикоидной терапии	Низкая	Высокая

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Таблица 10. Основные дифференциально-диагностические критерии при ХОБЛ

Диагноз	Основные диагностические критерии
Бронхиальная астма	Факторы риска: бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы. Отягощенная наследственность. Начало в молодом возрасте (часто). Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Сердечная недостаточность	Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, факторы сердечно-сосудистого риска. Объективные признаки кардиогенного застоя в большом или малом кругах кровообращения, выявленные при помощи диагностических методов визуализации (рентгенография органов грудной клетки, увеличение давления наполнения при ЭхоКГ), повышение уровня натрийуретических пептидов BNP и NT-proBNP. Преобладание рестрикции при спирометрии
Бронхоэктазы	Большие объемы гнойной мокроты. Частая связь с бактериальной инфекцией. Грубые влажные разнокалиберные хрипы при аускультации. Изменение ногтевых фаланг по типу «баранных палочек». На рентгенограмме или КТ – расширение бронхов, утолщение их стенок
Туберкулез	Начало в любом возрасте. Инфильтрат в легких или очаговые поражения при рентгенографии. Микробиологическое подтверждение. Высокая заболеваемость в данном регионе. При подозрении на туберкулез легких – томография и/или КТ легких, исследования мокроты на МБТ, в т. ч. методом флотации, посев мокроты на МБТ, исследования плеврального экссудата, диагностическая бронхоскопия с биопсией при подозрении на туберкулез бронха, реакция Манту

Таблица 10. Окончание

Диагноз	Основные диагностические критерии
Облитерирующий бронхиолит	Развитие в молодом возрасте. Связи с курением не установлено. Ревматоидный артрит. Контакт с парами, дымом. На КТ – очаги пониженной плотности при выдохе
Диффузный панбронхиолит	Большинство пациентов – некурящие мужчины, почти все больны хроническим пансинуситом. На рентгенограмме или КТВР – диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляция

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; КТ – компьютерная томография (ВР – высокого разрешения); МБТ – микобактерии туберкулеза.

Дифференциальная диагностика на разных стадиях развития ХОБЛ имеет свои особенности. При легком течении главное – выявить отличия от других заболеваний, связанных с факторами экологической агрессии, протекающих субклинически или с малой симптоматикой, в первую очередь – различных вариантов хронического бронхита. Сложность возникает при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Это связано не только с состоянием больных и выраженностью необратимых изменений, но и со значительным набором сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, болезни обмена и т. д.).

Сопутствующие заболевания

Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ представлены в табл. 11. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой ССЗ. Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти при ХОБЛ – ИБС и СН. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% общего количества смертельных случаев. Причины смерти пациентов с ХОБЛ отражены в табл. 12. Доказано, что ОФВ₁ может быть маркером будущего кардиоваскулярного риска, т. е. прогрессирующее снижение ОФВ₁ опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и кардиоваскулярной смертности.

Таблица 11. Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ (по Walsh J.W. et al., 2006 [39])

Нозологическая форма	Частота встречаемости, %
Сердечно-сосудистые заболевания	42,0
Остеопороз	28–34
Депрессия	35–42
Инфекция нижних дыхательных путей	67–72
Синдром апноэ сна	17–26
Катаракта	31–32
ТЭЛА	10–20
Импотенция	37–43

Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Таблица 12. Причины смерти пациентов с ХОБЛ (по Walsh J.W. et al., 2006 [39])

Причина смерти	%
Легочная	35
Сердечно-сосудистая	27
Рак	21
Другая	10
Причина неизвестна	7

Взаимосвязь сопутствующей патологии при ХОБЛ и риска смерти показана на рис. 6.

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с тяжелыми формами ХОБЛ относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, которая может лежать в основе развития внезапной смерти, является нарушение ритма сердечных сокращений. Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных. На рис. 7 показан риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ.

Несомненно, большую роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая ИБС и СН. В случаях ХОБЛ другую важную причину возникновения эпизодов аритмии связывают с приемом определенных лекарственных средств: теофиллина, дигоксина, агонистов β_2 -рецепторов. Весь спектр перечисленных условий возникновения аритмий у больных с ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Особое место в изучении аритмий сердца у больных с ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений являются вариабельность зубца Р (зубцы Р различаются по форме, полярности, амплитуде, что лучше регистрируется в отведениях I, II, и III), ЧСС > 100 мин⁻¹, разные интервалы Р–Р и Р–R, R–R. Мультифокальная предсердная тахикардия ассоциируется в значительной степени с ДН, причем с ее возникновением связывают функциональные изменения в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.

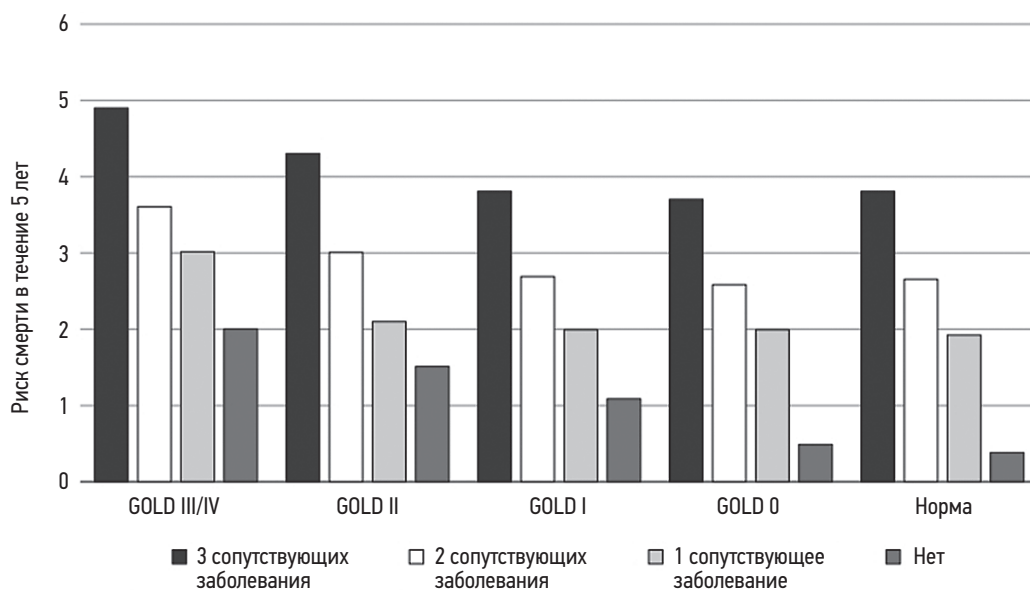


Рис. 6. Сопутствующие заболевания и риск смерти (по Mannino D.M. et al., 2008 [40])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

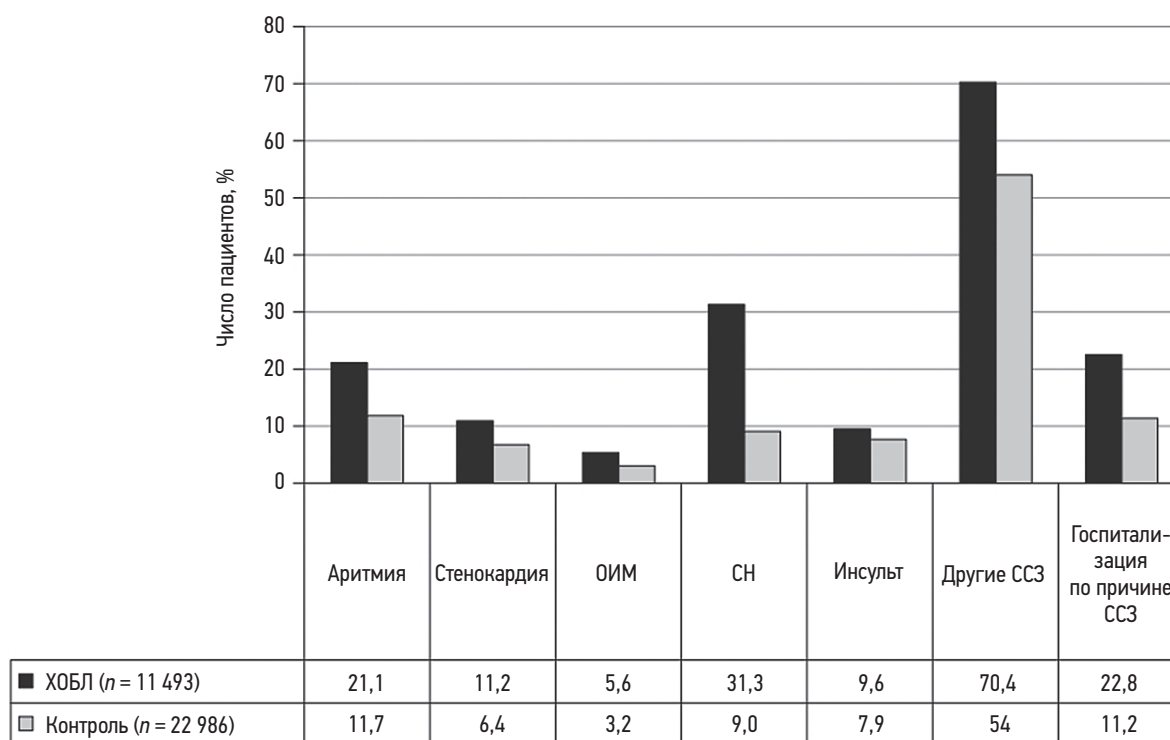


Рис. 7. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ (по ERS XIX Annual Congress Abstract, 2009 г. [41])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Сочетание АГ и ХОБЛ достаточно часто встречается в клинической практике. Нередко пациенты с этими формами сочетанных болезней представляют одну и ту же возрастную группу. Трудности в ведении этой категории больных связаны в первую очередь с тем, что некоторые антигипертензивные лекарственные средства могут оказывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение БА

и ХОБЛ. Общие рекомендации построены на предельно осторожном назначении β-адреноблокаторов; в меньшей степени эти рекомендации распространяются на группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии АГ.

Достаточно часто бывают сопутствующими ИБС и ХОБЛ. В клинической практике порой бывает

трудно определить, какое из заболеваний у конкретного пациента в данной ситуации является ведущим. Большую роль отводят развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказываются снижение SpO_2 до 80% и продолжительность гипоксии > 5 мин. Наибольшему риску подвергаются больные, у которых гипоксия сочетается с гиперкапнией. В лечебные программы этой категории пациентов обязательно включается назначение кислорода. Неоднократно было показано, что длительная терапия кислородом (время ингаляции > 15 ч в сутки) значительно повышает выживаемость больных.

ХОБЛ и сердечная недостаточность

Наличие коморбидных состояний типично для ХОБЛ с любой степенью ограничения воздушного потока [42]. Общие факторы риска — курение, возраст > 40 лет, сниженная физическая активность и единые патофизиологические механизмы, такие как системное воспаление, эндотелиальная сосудистая дисфункция и сердечно-сосудистое ремоделирование, составляют основание для формирования концепции кардиопульмонального континуума при ХОБЛ, итогом которого является развитие ХСН [43]. Частота встречаемости ХСН у пациентов ХОБЛ колеблется от 20 до 70% с ежегодной заболеваемостью 3–4% [44, 45]. В свою очередь, вклад ХОБЛ в развитие ХСН неуклонно возрастает у лиц старше 60 лет [46]. Наличие данного сердечно-сосудистого состояния при ХОБЛ относится к независимым предикторам смертности. Роль ХОБЛ в формировании различных фенотипов ХСН неоднозначна. Согласно части исследований, достоверно чаще преобладает ХСН с сохранной фракцией выброса [47, 48], в других источниках указано, что ХОБЛ вносит практически равнозначный вклад в развитие ХСН как с сохранной, так и со сниженной фракцией выброса [49]. Сходство симптомов ХОБЛ и ХСН требует обязательного проведения спирометрии с использованием бронходилатационных тестов в условиях стабильного состояния пациентов. Наличие ХСН у пациентов ХОБЛ приводит к более значительному падению $ОФВ_1$ во время обострений ХОБЛ, по сравнению с лицами без ХСН, и сохранению сниженных значений этого показателя спустя несколько месяцев относительно исходных данных [49]. Оптимальная терапия ХОБЛ у пациентов с ХСН снижает число сердечно-сосудистых событий и улучшает проявления сердечно-сосудистой дисфункции [50]. Лечение ХСН у больных ХОБЛ отличается хорошей переносимостью [51]. Использование β -блокаторов при необходимости их назначения по поводу ХСН не противопоказано пациентам ХОБЛ и положительно влияет на снижение смертности и частоту обострений ХОБЛ [52, 53].

ХОБЛ является причиной развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) 3-й группы по клинической классификации, т. е. ассоциированной

с заболеваниями легких и/или гипоксией [54]. Для ХОБЛ чаще характерно наличие нетяжелой ЛАГ, возникающей при прогрессировании спирометрических нарушений. Тяжелая ЛАГ при ХОБЛ составляет не более 1–5% случаев (55). Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛАГ для установления тяжелой формы рекомендовано направление пациентов в экспертные центры для решения вопроса о проведении катетеризации правых отделов сердца. В отличие от предыдущих рекомендаций [56], определяющим показателем тяжелой ЛАГ, ассоциированной с ХОБЛ, является легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 5 ед. Вуда [57]. Развитие тяжелой ЛАГ при ХОБЛ в большей степени зависит не от показателей спирометрии, а от состояния газового состава крови и падения DL_{CO} [58, 59]. Присоединение ЛАГ увеличивает частоту появления симптомов, риск обострений и значительно ухудшает выживаемость пациентов с ХОБЛ [60]. Терапевтический подход к ведению больных ХОБЛ с сопутствующей ЛАГ начинается с оптимизации лечения основного заболевания с коррекцией гипоксемии, когда это возможно и включение в программы легочной реабилитации [61]. Существуют отдельные исследования, в которых получены положительные результаты, касающиеся улучшения качества жизни, увеличения дистанции в 6-МШТ, показателей ЛСС при использовании ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафила) у пациентов ХОБЛ и тяжелой ЛАГ [62, 63].

Однако из-за недоступности данных крупных рандомизированных исследований к настоящему времени отсутствуют рекомендации по использованию одобренных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов ХОБЛ. При подозрении на тяжелую ЛАГ и/или для ее подтверждения больных ХОБЛ следует направить в экспертные центры для принятия решения о тактике ведения.

ХОБЛ, метаболический синдром и сахарный диабет

К экстрапульмональным эффектам относят и СД, который манифестирует у пациентов старше 40 лет. Среди госпитализированных больных с ХОБЛ у 14% выявлялся сахарный диабет. У пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются повышен уровень СРБ, фибриногена, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α по сравнению с пациентами без обструктивных заболеваний легких, независимо от их пола и возраста.

При СД 2-го типа течение ХОБЛ имеет следующие особенности:

- более выражена ДН;
- частые обострения;
- гиперреактивность бронхов;
- преобладание смешанного фенотипа;
- увеличение частоты развития и более тяжелое течение коронарной болезни сердца, ХСН и АГ (рефрактерность к терапии);

- гипоксемия, нарастание ЛГ и легочного сосудистого сопротивления;
- меньшая выраженность ЛГИ.

ХОБЛ и остеопороз

Основными причинами и механизмами развития остеопороза при ХОБЛ являются курение, низкая масса тела, дефицит витамина D, гипогонадизм, гипомобильность, терапия ГКС.

Отмечаются следующие клинические проявления остеопороза, сопутствующего ХОБЛ:

- болевой синдром;
- переломы (позвоночник, проксимальная часть бедра);
- снижение мышечной массы тела.

Диагностика остеопороза предполагает двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию.

В терапии больных остеопорозом в сочетании с ХОБЛ выделяют следующие направления:

- контроль ХОБЛ в фазе обострений и ремиссий (бронхолитики, муколитики, антибиотики, ГКС, вакцины, реабилитация, кинезотерапия, образовательные программы и др.);
- контроль сопутствующей патологии;
- физическая активность;
- борьба с алиментарной недостаточностью;
- антиостеопоротические препараты. Исследования по применению таких лекарственных средств касаются главным образом больных ХОБЛ, которые получали ГКС, являющиеся доказанным фактором риска остеопороза.

ХОБЛ и психические расстройства

Депрессия отмечается как наиболее частое эмоциональное расстройство, связанное с ХОБЛ. Такие симптомы, как пессимизм, безнадежность и безысходность, указываются практически всеми исследователями психологических аспектов ХОБЛ.

Причинами депрессии при ХОБЛ являются:

- социальные проблемы, вызванные заболеванием, — потеря интереса к различным видам деятельности;
- снижение возможности выполнять привычную для себя работу;
- адаптационные сложности в коллективе и в семье;
- материальные проблемы, связанные с частой нетрудоспособностью;
- физиологические факторы, в частности хроническая гипоксия мозга.

Лечение ХОБЛ стабильного течения

Цели терапии ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- снижение будущих рисков, т. е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболевания;
- сокращение летальности.

Терапия ХОБЛ включает фармакологические и нефармакологические подходы.

Задачи немедикаментозной терапии:

- снижение влияния факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ (антиникотиновые программы, снижение и предупреждение влияния производственных вредностей, атмосферных и домашних поллютантов);
- распространение среди населения профильных образовательных программ;
- поддержание физической активности больного с ХОБЛ;
- легочная реабилитация.

Задачи медикаментозной терапии:

- контроль симптомов заболевания;
- улучшение функции легких;
- сокращение частоты и тяжести обострений;
- улучшение общего состояния и повышение толерантности к физической нагрузке;
- предотвращение смертельного исхода от основного заболевания и сопутствующей патологии.

Консервативное лечение

Отказ от курения

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется отказ от курения [64, 65], который является наиболее эффективным вмешательством, оказывающим значительное влияние на прогрессирование ХОБЛ [64]. Обычный совет врача приводит к отказу от курения у 7,4% пациентов (на 2,5% больше, чем в контроле), а в результате 3–10-минутной консультации этот показатель достигает 12%. При больших затратах времени и более сложных вмешательствах, включающих отработку навыков, обучение решению проблем и психосоциальную поддержку, доля пациентов, отказавшихся от курения, может составить 20–30% [65]. При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости, которая подтвердила свою эффективность в поддержке больного, стремящегося прекратить курение [66–71]. К препаратам первой линии относится варениклин, никотин. Комбинация советов врача, групп поддержки, отработки навыков и никотинзаместительной терапии приводит к отказу от курения в 35% случаев через 1 год, при этом через 5 лет остаются некурящими 22% [72].

Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), комбинации и ГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, представлены в табл. 13.

Таблица 13. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
КДБА	Сальбутамол, фенотерол
КДАХ	Ипратропия бромид
Фиксированная комбинация КДБА + КДАХ	Фенотерол + ипратропия бромид
ДДБА	Индакатерол Формотерол
ДДАХ	Аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид
Фиксированные комбинации ДДАХ + ДДБА	Гликопиррония бромид + индакатерол, тиотропия бромид + олодатерол, умеклидиния бромид + вилантерол, аклидиния бромид + формотерол
Фиксированные комбинации иГКС + ДДАХ + ДДБА	Флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол, беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Метилксантины	Теofilлин (SR)
Муколитические препараты	Эрдостеин, карбоцистеин*, N-ацетилцистеин*, амброксол

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты (антихолинергетические селективные β_2 -адреномиметики); КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; * – режимы дозирования обсуждаются.

При назначении фармакотерапии рекомендуется ставить целью достижение контроля симптомов и уменьшение будущих рисков, т. е. обострений ХОБЛ и смертности (табл. 14) [1]. Решение о продолжении или окончании лечения рекомендуется принимать, основываясь на снижении будущих рисков (обострений).

В исследованиях показано преимущество ДДАХ в отношении снижения риска обострений по сравнению с плацебо и ДДБА [73–76]. Более обширные данные, доказывающие уменьшение риска обострений ХОБЛ, касаются применения фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДАХ и иГКС + ДДБА [51–55], а также иГКС + ДДАХ + ДДБА по сравнению с иГКС + ДДБА и ДДАХ + ДДБА [56, 57]. Получены досто-

верные сведения о снижении риска смертельных исходов при ХОБЛ в результате лечения иГКС + ДДАХ + ДДБА [84–86].

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей – бронходилататоры

К бронходилататорам относят селективные β_2 -адреномиметики и антихолинергические средства, включающие короткодействующие (продолжительность эффекта – 3–6 ч) и длительнодействующие препараты. (продолжительность эффекта – 12–24 ч). Классы лекарственных средств этой группы представлены в табл. 15.

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний

Таблица 14. Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Цели терапии ХОБЛ		
	Контроль симптомов – краткосрочное или продолжительное уменьшение их выраженности	Снижение будущих рисков, в т. ч. обострений	Снижение смертности
КДБА	+	–	–
КДАХ	+	–	–
Теofilлин	+	–	–
ДДБА	+	+	–
ДДАХ	+	+	–
ДДАХ + ДДБА	+	+	–
иГКС + ДДАХ + ДДБА	+	+	+
Рофлумиласт	–	+	–

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 15. Фармакокинетические характеристики бронходилататоров

Класс препаратов	Представители класса	Начало действия	Продолжительность действия
КДБА	Сальбутамол, фенотерол	В течение 5 мин	3–6 ч
КДАХ	Ипратропия бромид	В течение 30 мин	4–6 ч
ДДБА	Формотерол	В течение 5 мин	12 ч
	Индакатерол	Через 5 мин	24 ч
ДДАХ	Аклидиния бромид	Через 30 мин	12 ч
	Тиотропия бромид	Через 30 мин	24 ч
	Гликопиррония бромид	Через 5 мин	24 ч

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики.

дыхательных путей) для использования по потребности [87].

Использование короткодействующих бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) по потребности возможно и у пациентов, получающих лечение ДДБД. В то же время регулярное использование высоких доз короткодействующих бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), в т.ч. через небулайзер, у пациентов, получающих ДДБД, не является обоснованным, и к нему следует прибегать лишь в самых сложных случаях. В таких ситуациях необходимо всесторонне оценить соответствие объема соответствия назначения препаратов для регулярной (базисной) терапии тяжести заболевания и способность пациента правильно выполнять ингаляции.

Селективные β_2 -агонисты

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать такие ДДБА, как формотерол и индакатерол (табл. 15) [88–91].

По влиянию на ОФВ₁ и одышку индакатерол, по крайней мере, не уступают формотеролу и тиотропия бромиду. По влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений индакатерол уступает тиотропия бромиду [92, 93].

При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [94].

Активация β -адренорецепторов сердца под действием β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) предположительно может вызывать ишемию, СН, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ не получено данных об увеличении частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) [95, 96].

При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА применяются в виде монотерапии (без ИГКС) [95, 96].

Антихолинергические средства

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие ДДАХ (табл. 15): тиотропия бромид [97–99], аклидиния бромид и гликопиррония бромид [100–103].

Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропия бромид. Тиотропия бромид увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ [98, 99]. Аклидиния бромид и гликопиррония бромид улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают потребность в препаратах для неотложной терапии [100–103]. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиния бромид, гликопиррония бромид уменьшали риск обострений ХОБЛ [100, 102], но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия бромида, до настоящего времени не проводились. Ингаляционные антихолинергические средства, как правило, отличаются хорошей переносимостью, и нежелательные явления (НЯ) при их применении возникают относительно редко.

У пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется использование ДДАХ [98, 99]. Выказано подозрение о том, что короткодействующие антихолинергические средства (КДАХ) вызывают НЯ со стороны сердца, применительно к ДДАХ сообщений о повышении частоты НЯ со стороны сердца не получено [104]. В 4-летнем исследовании UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид, было достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, и общая летальность среди них была меньше, чем в группе плацебо [98]. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропия бромид в виде жидкостных ингаляций доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропия бромидом в порошковом ингаляторе в отношении летальности, серьезных НЯ со стороны сердца и обострений ХОБЛ [99].

Комбинации бронходилататоров

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется комбинирование бронходилататоров (препараты для лечения

обструктивных заболеваний дыхательных путей) с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов [105–107]. Комбинация ДДАХ с ДДБА улучшает ОФВ₁ в большей степени, чем любой из монокомпонентов [105, 106].

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использование фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА: умеклидиния бромид + вилантерол, гликопиррония бромид + индакатерол, тиотропия бромид + олодатерол, аклидиния бромид + формотерол [108–116]. Данные комбинации показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ₁, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [109–116]. При сравнении с тиотропия бромидом, все комбинации ДДАХ + ДДБА показали свое преимущество по действию на легочную функцию и качество жизни. По влиянию на ЛГИ только тиотропия бромид + олодатерол достоверно превосходил монотерапию тиотропия бромидом [116]. При этом комбинации ДДАХ + ДДБА не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [109, 114, 117].

Комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих бронходилататоров

Перед началом терапии иГКС + ДДАХ + ДДБА рекомендуется провести клинический обзор убедиться:

- что оптимизируется немедикаментозное лечение ХОБЛ у больных, включая, если требуется, лечение табачной зависимости пациента;
- острые эпизоды ухудшения симптомов вызваны обострением ХОБЛ, а не другими заболеваниями или состояниями;
- повседневные симптомы, отрицательно влияющие на качество жизни, вызваны ХОБЛ, а не другими заболеваниями или состояниями.

В Российской Федерации зарегистрированы три фиксированные комбинации иГКС + ДДАХ + ДДБА (флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол, беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол).

Тройная терапия в едином ингаляторе продемонстрировала достоверное преимущество по влиянию на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, улучшение функциональных показателей и снижение выраженности симптомов в сравнении, как с двухкомпонентной бронходилатацией, так и по сравнению с применением комбинации иГКС + ДДБА [118–120]. Для пациентов с ХОБЛ без признаков БА, которые получают терапию иГКС + ДДБА и имеют хороший контроль симптомов и обострений, может быть продолжена терапия иГКС + ДДБА [1].

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, порогом, определяющим чувствитель-

ность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 клеток в 1 мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 клеток в 1 мкл назначение иГКС возможно, а при содержании эозинофилов > 300 клеток в 1 мкл – рекомендовано [1]. Пациенты с инфекционными обострениями и/или при содержании эозинофилов < 100 кл/мкл, возвращаются к терапии ДДАХ + ДДБА, рассматривается вопрос о назначении муколитических препаратов, рофлумиласта, азитромицина. При повторяющихся обострениях и/или содержании эозинофилов ≥ 100 кл/мкл рекомендуется продолжить терапию иГКС + ДДАХ + ДДБА. Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже одного раза в год, подтверждая ее обоснование.

Даже пороговые уровни эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл и ≥ 300 клеток в 1 мкл следует рассматривать нестрого. Использование уровня эозинофилов для прогнозирования последствий иГКС должно сочетаться с риском обострения (с учетом истории обострений). Количество эозинофилов в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного биомаркера без учета риска обострения заболевания и риска побочных эффектов иГКС [121].

Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение иГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС [122, 123].

НЯ, связанные с приемом иГКС, включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании иГКС и комбинаций иГКС + ДДАХ + ДДБА. Риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ – это класс-эффект иГКС, проявляющийся при применении различных препаратов этой группы [124]. Начало лечения иГКС сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с респираторной патологией [125].

При БА лечебные эффекты и НЯ иГКС зависят от используемой дозы, при ХОБЛ существует сходная тенденция [126]. В долгосрочных исследованиях предыдущего десятилетия использовались средние и высокие дозы иГКС [127], однако в исследованиях последних лет для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ чаще применяются низкие дозы иГКС, что более рационально с точки зрения соотношения эффективности и безопасности [119, 128]. При использовании экстрамелкодисперсных иГКС (ММАД < 2 мкм) риск развития пневмонии по сравнению иГКС с ММАД 2–4 мкмд достоверно уменьшается на 40% ($p = 0,011$) [129].

В метаанализе с использованием данных 4 рандомизированных клинических исследований с участием 21 809 пациентов с ХОБЛ показано, что флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол имеет лучший профиль эффективности по сравнению с комбинациями будесонида + гликопиррония бромид + формотерола и беклометазона + гликопиррония бромид + формотерола, однако

лучшим комбинированным профилем соотношения эффективности и безопасности характеризовалась комбинация беклометазона + гликопиррониума бромида + формотерола с экстрамелкодисперсной формой доставки иГКС [130, 131]. Результаты данного метаанализа не согласовываются с другими 4 сетевыми метаанализами, говорящими о сопоставимой эффективности трехкомпонентной терапии у больных с ХОБЛ по влиянию на частоту обострений [118].

В настоящее время трехкомпонентная терапия фиксированной комбинацией иГКС + ДДАХ + ДДБА является единственной фармакотерапией, показавшей снижение смертности при ХОБЛ в клинических исследованиях [120, 132, 133].

Два больших одногодичных рандомизированных контролируемых исследования (IMPACT и ETHOS) представили достоверные доказательства снижения смертности при ХОБЛ а 28% в результате лечения фиксированными тройными комбинациями флутиказона фуората + умеклидиния бромида + вилантерола и будесонида + гликопиррониума бромида + формотерол, по сравнению с фиксированными двойными комбинациями умеклидиния бромида +

вилантерола, и на 49% – в сравнении с гликопиррониумом бромидом + формотеролом [132, 133]. Результаты совокупного анализа данных исследований TRILOGY, TRINITY и TRIBUTE показали численное (без достижения уровня статистической значимости) снижение общего количества смертельных исходов у больных ХОБЛ в результате одногодичной терапии беклометазоном + гликопиррониумом бромидом + формотеролом от нереспираторных (в основном кардиологических) причин на 35% ($p = 0,037$), по сравнению с монотерапией тиотропиумом бромида и комбинацией гликопиррониума бромида + индакатерола [120].

Доказательства, подтверждающие снижение смертности при проведении фармакотерапии и немедикаментозного лечения у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 16.

Пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ, высоким риском обострений и без эозинофилии крови рекомендуется назначать ДДАХ + ДДБА [1, 134]. Пациентам с ХОБЛ с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе не рекомендуется использование иГКС [126].

Таблица 16. Доказательства, подтверждающие снижение смертности при проведении фармакотерапии и немедикаментозного лечения у пациентов с ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Терапия	РКИ	Влияние терапии на смертность	Характеристики пациента с ХОБЛ
Фармакотерапия			
иГКС + ДДАХ + ДДБА	Да	Снижение смертности по сравнению с ДДАХ + ДДБА: ETHOS – снижение риска смертности на 49% в результате лечения в течение 52 нед. (ОР – 0,51; 95%-ный ДИ – 0,33–0,80). IMPACT – снижение риска смертности на 28% в результате лечения в течение 52 нед. (ОР – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,53–0,99)	Пациенты с выраженными симптомами, с частыми и/или тяжелыми обострениями в анамнезе
Немедикаментозная терапия			
Отказ от курения	Да	Смертность от всех причин 8,83 на 1 000 пациентолет при отказе от курения по сравнению с 10,38 на 1 000 пациентолет при продолжении курения (ОР – 1,18; 95%-ный ДИ – 1,02–1,37; $p = 0,03$)	Пациенты с бессимптомным течением или слабо выраженными симптомами
ЛР	Да	Снижение смертности при ранней ЛР (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,35–0,98) и в течение наиболее длительного периода наблюдения (ОР – 0,55; 95%-ный ДИ – 0,12–2,57). Долгосрочные эффекты, оказываемые на уровень смертности, статистически не значимы, но улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, по-видимому, сохранялось в течение как минимум 12 мес.	Госпитализация по поводу обострения ХОБЛ или в течение ≤ 4 нед. после выписки
Длительная оксигенотерапия на дому	Да	Ночная O_2 -терапия ≥ 19 ч непрерывной кислородотерапии по сравнению с ≤ 13 ч – снижение смертности на 50%. O_2 -терапия ≥ 15 ч по сравнению с отсутствием O_2 – снижение балла mMRS на 50%	$55 \leq P_aO_2 < 60$ мм рт. ст. с легочной гипертензией или вторичной полицитемией
НВПД	Да	Летальность 12% при НВПД и 33% – в контрольной группе (ОР – 0,24; 95%-ный ДИ – 0,11–0,49), снижение риска смертельного исхода на 76% ($p = 0,0004$)	Стабильная ХОБЛ с выраженной гиперкапнией
Хирургическое уменьшение легочного объема	Да	0,07 смертельных исходов / пациентолет в сравнении с 0,15 смертельных исходов / пациентолет при консервативной терапии (ОР для показателя смертельного исхода – 0,47; $p = 0,005$)	Эмфизема верхней доли и низкая толерантность к физической нагрузке

Примечание: GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; P_aO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council*); ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЛР – легочная реабилитация; НВПД – неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением на вдохе.

Терапия комбинациями иГКС + ДДБА не влияет на скорость снижения $ОФВ_1$ и на летальность при ХОБЛ [129, 135, 136].

Рофлумиласт

Рофлумиласт подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Этот препарат рекомендован пациентам с $ОФВ_1 < 50\%$ ^{долж.} хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБА для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [137, 138]. Не следует назначать рофлумиласт для уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ [127, 128]. Он не является бронходилататором (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), хотя во время длительной терапии у больных, получающих тиотропия бромид, рофлумиласт дополнительно увеличивал $ОФВ_1$ на 50–80 мл [137, 138].

Влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Применение препарата связано со значимыми НЯ, среди которых желудочно-кишечные нарушения, головная боль, а также снижение массы тела [138].

Глюкокортикостероиды

Рекомендуется избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такая терапия может ухудшить отдаленный прогноз [139–141].

Хотя в высокой дозе (≥ 30 мг преднизолона в сутки) такие препараты улучшают легочную функцию в ближайшей перспективе, данные о пользе их длительного применения в низкой или средней и высокой дозах отсутствуют при достоверном повышении риска НЯ [139]. Однако этот факт не препятствует назначению при обострениях короткого курса лекарственных средств данной группы.

Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных НЯ. Один из наиболее важных эффектов применительно к ХОБЛ – стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и ДН у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [141].

Теofilлин

Относительно точного механизма действия теofilлина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теофиллин значительно улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ [142]. Есть данные о том, что низкие дозы препарата (100 мг 2 раза в сутки) статистически значимо уменьшают частоту обострений ХОБЛ [143]. Возможно применение в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяже-

лыми симптомами [142–145]. Влияние теofilлина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у такого ДДБА, как формотерол [145]. Точная продолжительность действия теofilлина, в т. ч. современных препаратов с медленным высвобождением, при ХОБЛ неизвестна.

При назначении теofilлина рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и корректировать в зависимости от полученных результатов дозу препарата, что не проводится во врачебной практике [142]. Фармакокинетика препарата характеризуется межиндивидуальными различиями и тенденцией к лекарственным взаимодействиям. Теофиллин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. Наиболее распространенные НЯ включают раздражение желудка, тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность, агитация) и нарушения ритма сердца.

Антибактериальные препараты

Назначение макролидов (азитромицина) в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг каждые 3 суток/неделю рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [146, 147]. Проведенный метаанализ показал, что длительное лечение макролидами (кларитромицином и азитромицином) в 6 исследованиях продолжительностью от 3 до 12 мес. приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37% по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21% сократились случаи госпитализации [146, 147]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [146].

Мукоактивные препараты

Эта группа включает несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитиков при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты [148].

Назначение ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 900 мг в сутки и карбоцистеина 750 мг 2 раза в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [148–150, 234].

Ацетилцистеин, эрдостеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни у пациентов ХОБЛ.

Выбор ингалятора

Рекомендуется обучать пациентов с ХОБЛ правильному использованию ингаляторов в начале ле-

Таблица 17. Основные принципы выбора ингаляционного устройства

Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха > 30 л/мин	Скорость вдоха < 30 л/мин	Скорость вдоха > 30 л/мин	Скорость вдоха < 30 л/мин
ДПИ, ДАИ, ЛП в комплекте с ингалятором, ДАИ-АВ, небулайзер	ДАИ, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер	ДПИ, ДАИ-АВ, ДАИ + спейсер, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер	ДАИ + спейсер, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер

Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; АВ – активируемый вдохом; ЛП – лекарственный препарат.

чения и контролировать их применение во время последующих визитов [119]. Значительная часть больных допускают ошибки в эксплуатации подобных средств доставки препарата. Дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) не требует координации между нажатием на кнопку и вдохом, однако для создания достаточного инспираторного потока необходимо достаточное инспираторное усилие. При использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) высокий инспираторный поток не нужен, однако пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха (табл. 17).

Рекомендуется использование спейсеров при назначении ДАИ для устранения проблемы координации и уменьшения депозиции препарата в верхних дыхательных путях [151]. При тяжелой ХОБЛ следует отдавать предпочтение ДАИ (в т. ч. со спейсером) или лекарственному препарату, поставляемому в комплекте с ингалятором [152, 153]. Данная рекомендация обусловлена тем, что у пациентов с такой формой заболевания инспираторный поток не всегда оказывается достаточным при использовании ДПИ [152].

Тактика лечения стабильной ХОБЛ

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется реализация немедикаментозных мер, назначение короткодействующего бронхолитика только для использования по потребности, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, лечение сопутствующих заболеваний [154–156]. К таким мероприятиям относятся отказ от курения, обучение технике ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, побуждение к физической активности, оценка необходимости длительной кислородотерапии (ДКТ) и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ).

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение ДДБА – комбинации ДДАХ + ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии. При наличии у пациента выраженных симптомов (≥ 2 баллов по mMRC или ≥ 10 баллов по САТ) рекомендуется назначение комбинации ДДАХ + ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [157, 158].

Стартовая монотерапия одним бронхолитиком (препаратом для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) длительного действия (ДДАХ или ДДБА) рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами (< 2 баллов по mMRC или

< 10 баллов по САТ), при 1 обострении без госпитализации (или его отсутствии) в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1]. Преимущество ДДАХ по сравнению с ДДБА заключается в более выраженном влиянии на риск обострений.

Стартовая терапия ДДАХ + ДДБА необходима пациентам с выраженными симптомами (≥ 2 баллов по mMRC или ≥ 10 баллов по САТ) независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагноза ХОБЛ, либо при сохранении симптомов (одышки и снижении переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним ДДБД. [157, 158]. Большинство пациентов обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности физических нагрузок. Применение комбинации ДДАХ + ДДБА позволяет облегчить одышку благодаря максимальной бронходилатации, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни.

Показаниями к **тройной терапии** при ХОБЛ являются [1, 159]:

- ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1 тяжелого обострения, потребовавшего госпитализации, если уровень эозинофилов составляет ≥ 300 клеток в 1 мкл (в качестве стартовой терапии);
- обострения на фоне монотерапии ДДАХ или ДДБА, если уровень эозинофилов составляет ≥ 300 клеток в 1 мкл;
- пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелым обострением на фоне лечения ДДБД, если уровень эозинофилов составляет ≥ 100 клеток в 1 мкл;
- при сочетании ХОБЛ и БА.

Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все три компонента в одном устройстве доставки. Использование одного ингаляционного устройства способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции [160, 161].

Применение фиксированной комбинации флутиказона фуората + умеклидиния бромида + вилантерола, в сравнении с комбинацией ДДАХ + ДДБА (умеклидиния бромид + вилантерол), привело к снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в год на 25% [161], а в сравнении с комбинацией иГКС + ДБА (будесонид + форматерол) – на 15%

[162]. Среднегодовая частота обострений ХОБЛ в результате лечения комбинацией будесонида + гликопиррония бромид + формотерола в одном ингаляторе уменьшилась на 52%, в сравнении с применением гликопиррония бромид + формотерола, и на 13% – в сравнении с терапией будесонидом + формотеролом [163]. Данный показатель также снизился при использовании фиксированной комбинации беклометазона + гликопиррония бромид + формотерола на 15%, по сравнению с индакатеролом + гликопиррония бромидом + индакатеролом [164], и на 23% – в сравнении с беклометазоном + формотеролом [165].

При возникновении повторных обострений на терапии комбинацией ДДАХ + ДДБА у пациента без эозинофилии (уровень эозинофилов < 100 клеток на 1 мкл) и/или истории БА либо при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХ + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт в дозе 250 или 500 мкг в сутки, ацетилцистеин в дозе 600–1 200 мг в сутки, азитромицин 250 мг 1 раз в сутки ежедневно или 500 мг один раз в 3 суток/неделю и др.) [166–169].

Объем бронходилатационной терапии (ДДАХ + ДДБА) не рекомендуется уменьшать в отсутствие НЯ даже в случае максимального облегчения симптомов [1]. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

Дезэскалационная терапия

Дезэскалационная терапия проводится только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию иГКС + ДДАХ + ДДБА [170–173]:

- при уровне эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл рекомендуется постепенная отмена иГКС со ступенчатым уменьшением суточной дозы в течение 3 мес. до полной отмены иГКС при условии назначения ДДАХ + ДДБА;
- при возникновении НЯ, связанных с иГКС (инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы др.), рекомендуется снижение суточной дозы или замена молекулы иГКС при уровне эозинофилов ≥ 100 кл/мкл, либо отмена иГКС при уровне эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл.

Значение $ОФВ_1 < 50\%$ ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации иГКС + ДДБА или иГКС + ДДАХ + ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к НЯ и неоправданным затратам [170].

Хирургическое лечение

Пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки рекомендуется проведение операции по уменьшению объема легких [175]. Операция уменьшения объема легких проводится путем удаления части легкого для снижения ЛГИ и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Для уменьшения объема легких возможно использование и менее инвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Трансплантация легких рекомендуется ряду пациентов с очень тяжелой ХОБЛ при наличии следующих показаний:

- индекс BODE ≥ 7 баллов (табл. 18);
- $ОФВ_1 < 15\%$ долж.;
- ≥ 3 обострений в предшествующий год;
- 1 обострение с развитием ОДН;
- среднетяжелая или тяжелая ЛГ (среднее давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт. ст.) [177].

У тщательно отобранных больных ХОБЛ трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели.

Другие методы лечения

Длительная кислородотерапия

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на его поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Главным признаком последней служит развитие гипоксемии, т. е. снижение содержания кислорода в артериальной крови (P_aO_2).

На сегодняшний день ДКТ является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность пациентов с ХОБЛ. Гипоксемия не только сокращает жизнь пациентов с ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением ри-

Таблица 18. Индекс BODE (по Celli B.R., 2006 [176])

	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % от прогнозируемого	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
Пройденное расстояние за 6 мин, м	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
mMRC, баллы	0–1	2	3	4
ИМТ, кг/м ²	> 21	≤ 21		

Приложение. BODE – индекс масс тела (B – body mass index), обструкция (O – obstruction), одышка (D – dyspnea), толерантность к физической нагрузке (E – exercise tolerance); mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council).

Таблица 19. Показания к длительной кислородотерапии (по GOLD, 2023 [1], Stoller J.K. et al., 2010 [178])

Показания	P_aO_2 , мм рт. ст.	SpO_2 , %	Особые условия
Абсолютные	< 55	< 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55–59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия ($Ht > 55\%$)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке; десатурация во время сна; болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне O_2

Примечание: GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO_2 – сатурация кислородом гемоглобина капиллярной крови.

ска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием ЛГ. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии. Показания к оксигенотерапии при ХОБЛ приведены в табл. 19. Наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ.

Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. В отличие от ряда неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у пациентов с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии и называется ДКТ.

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния пациентов, т. е. через 3–4 нед. после обострения ХОБЛ [179–181]. Именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Перед назначением ДКТ пациентам с ХОБЛ рекомендуется убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению P_aO_2 выше пограничных значений. При проведении ДКТ следует стремиться к достижению значений $P_aO_2 > 60$ мм рт. ст. и $SpO_2 > 90\%$ [182].

ДКТ не рекомендуется пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, иГКС и т.д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [181, 183]. Большинству пациентов ХОБЛ рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 ч в сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч подряд, с потоком кислорода 1–2 л/мин [182]. ДКТ > 15 ч в день позволяет увеличить выживаемость у пациентов с ХДН и выраженной гипоксемией в покое. Для ее проведения в домашних условиях в основном используют концентраторы кислорода. У наиболее тяжелых пациентов поток может быть увеличен и до 4–5 л/мин. Алгоритм ДКТ у пациентов с ХОБЛ представлен на рис. 8.

Длительная домашняя вентиляция легких

Гиперкапния, т. е. повышение $P_aCO_2 \geq 45$ мм рт. ст., является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также служит отрицательным прогностическим фактором для пациентов с ХОБЛ. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к CO_2 , приводя к более высокому уровню P_aCO_2 и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляет гиперкапнию у пациентов с ХОБЛ, таким образом, развивается «порочный круг», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

У пациентов с ХОБЛ со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии, возможно проведение длительной респираторной поддержки на постоянной основе в домашних условиях – т. н. длительной домашней вентиляции легких (ДДВЛ). Ее проведение у больных ХОБЛ сопровождается рядом положительных патофизиологических эффектов, основными из которых являются улучшение показателей газообмена – повышение P_aO_2 и снижение P_aCO_2 , улучшение функции дыхательных мышц, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества сна, уменьшение ЛГИ. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) возможно значительное улучшение выживаемости пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [184, 185]. ДДВЛ рекомендуется пациентам с ХОБЛ, отвечающим следующим критериям [186–188]:

- наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли;
- наличие одного из следующих показателей: $P_aCO_2 > 55$ мм рт. ст., P_aCO_2 50–54 мм рт. ст. и эпизоды ночной десатурации ($SpO_2 < 88\%$ в течение более 5 мин во время O_2 -терапии 2 л/мин), P_aCO_2 50–54 мм рт. ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (≥ 2 госпитализаций за 12 мес.).

В домашних условиях используются преимущественно портативные респираторы. Общими чертами

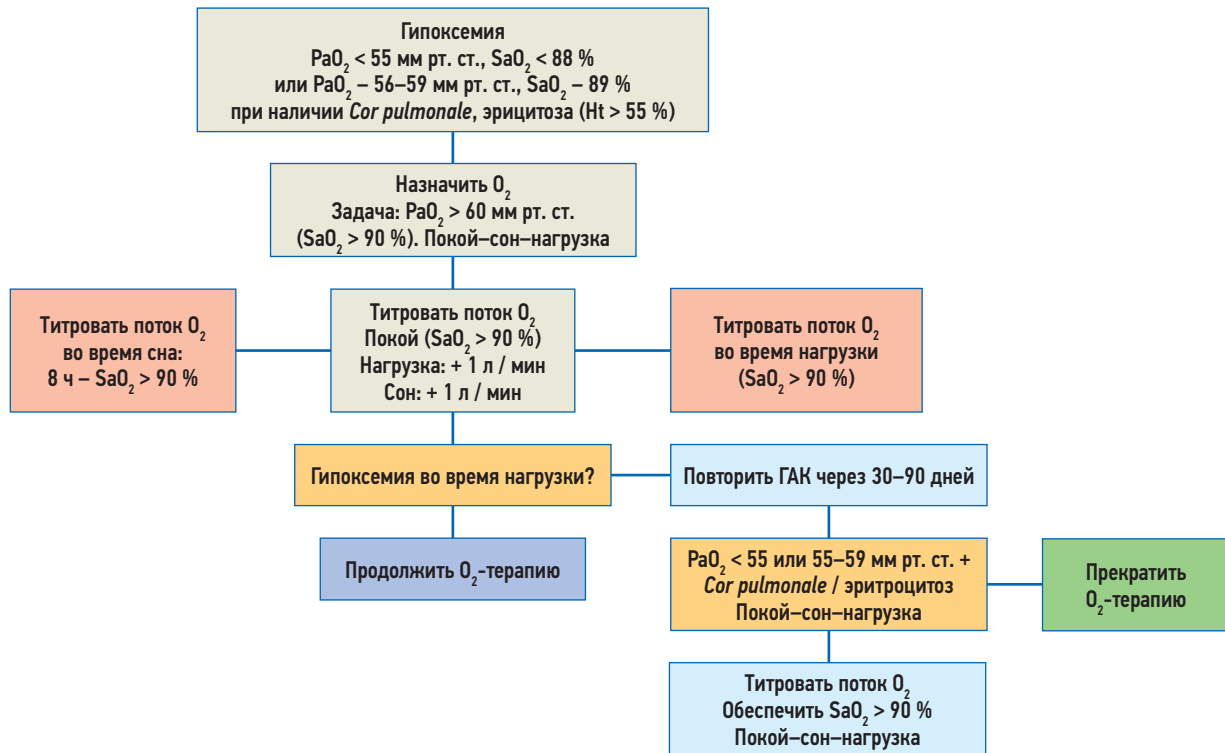


Рис. 8. Алгоритм длительной кислородотерапии

Примечание: P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SaO_2 – сатурация кислородом гемоглобина артериальной крови; SpO_2 – сатурация кислородом гемоглобина капиллярной крови; ГАК – исследование газового состава артериальной крови; *Cor pulmonale* – легочное сердце.

портативных респираторов является их малый размер, низкая стоимость, простота настройки, возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку, однако данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга, которые есть у «реанимационных» респираторов. В большинстве портативных аппаратов используется одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. При проведении ДДВЛ рекомендуется использовать респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время [189]. Некоторым пациентам с ХОБЛ, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время, требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из блока жидкого портативного кислорода (код 113770). Критерии дозирования такие же, как при ДКТ ($P_aO_2 > 60$ мм рт. ст. и/или $SaO_2 > 90\%$). ДДВЛ не рекомендуется проводить у пациентов с ХОБЛ с тяжелыми расстройствами глотания и неспособностью контролировать откашливание (для масочной вентиляции), плохой мотивацией и неадекватным комплаенсом, тяжелыми когнитивными расстройствами, потребностью в постоянной (около 24 ч

в сутки) респираторной поддержке, недостаточностью финансовых или страховых ресурсов; отсутствием поддержки пациента медицинскими учреждениями [185, 190]. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ представлен на рис. 9.

Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких

Терапия обострения ХОБЛ во многом определяется тяжестью обострения. Как правило, тяжесть обострения соответствует выраженности клинических проявлений заболевания. Так, у пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ обострение, как правило, характеризуется усилением одышки, кашля и увеличением объема мокроты, что позволяет вести больных в амбулаторных условиях. Напротив, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ обострение сопровождается прогрессированием ХДН, вплоть до развития ОДН.

Пациентам с обострением ХОБЛ госпитализация в стационар рекомендуется при наличии следующих показаний:

- значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка по шкале Борга ≥ 5 баллов);
- частота дыхания ≥ 24 мин⁻¹;
- частота сердечных сокращений ≥ 95 мин⁻¹;
- падение $SpO_2 < 92\%$ и/или снижение $SpO_2 > 3\%$ от исходного уровня, если известно;

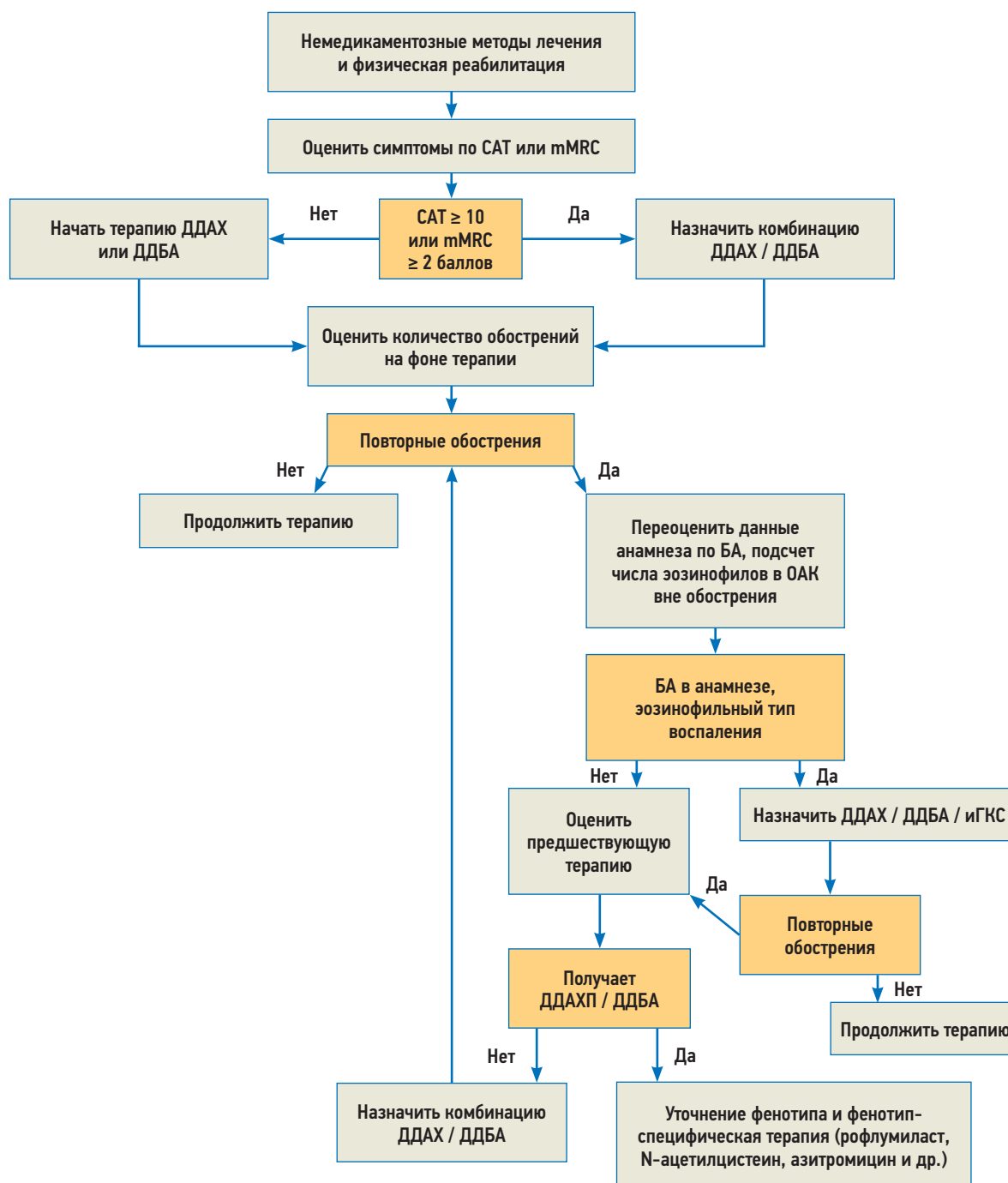


Рис. 9. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ

Примечание: mMRC – *Modified Medical Research Council* (Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета); CAT – *COPD Assessment Test* (теста по оценке степени тяжести ХОБЛ); БА – бронхиальная астма; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

- $P_aO_2 \leq 60$ мм рт. ст. и/или $P_aCO_2 > 45$ мм рт. ст. (при возможности определения), невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии [22].

В качестве обязательного диагностического минимума при поступлении в стационар рекомендуется выполнение развернутого клинического анализа крови, определение С-реактивного белка сыворотки крови, коагулограмма с определением D-димера (по показаниям), пульсоксиметрия, рентгенографии ор-

ганов грудной клетки, а также электрокардиография [1, 191].

Ингаляционные бронходилататоры

Назначение бронходилататоров является ключевым звеном терапии обострения ХОБЛ. Таким пациентам рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров – КДБА (сальбутамола) или КДАХ (ипратропия бромид) – либо фиксированной комбинации КДБА + КДАХ [192, 193]. Эффектив-

ность β_2 -агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова. Преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических средств — высокая безопасность и хорошая переносимость.

Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [193]. НЯ обычно носят дозозависимый характер.

Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию, а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре. Пациентам с неинфекционным обострением ХОБЛ, потребовавшим госпитализации, рекомендуется назначение системных или ингаляционных ГКС [194, 195].

Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30–40 мг в сутки в течение 5–7 дней. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются иГКС, назначаемые через небулайзер. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови > 2% имеют наилучший ответ на системные ГКС [196].

Антибактериальная терапия

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Назначение антибиотиков может быть рекомендовано пациентам с обострением ХОБЛ при усилении одышки, увеличении

объема и гноистости мокроты или при наличии двух из перечисленных 3 признаков [197, 198]. У таких пациентов ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

При выборе антибактериальных препаратов для терапии обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать следующие факторы:

- тяжесть бронхиальной обструкции;
- факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, частые обострения в анамнезе, сопутствующие заболевания);
- предшествующую антибактериальную терапию.

Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в ИВЛ или НВЛ [199]. Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ рекомендуется использование биомаркеров, таких как СРБ [191]. В случае обострением ХОБЛ может быть рассмотрено назначение антибактериальной терапии при повышении уровня СРБ ≥ 30 мг/л и соответствующих критериях по *N.R. Anthonisen* [197, 198, 200, 201].

Критериями высокого риска бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ является сочетание клинико-лабораторных показателей [202]:

- сывороточного СРБ > 40 мг/л;
- длительности прогрессирования симптомов > 1 дня;
- количества нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз) в крови > 9 500 в 1 мкл.

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической антибактериальной терапии зависит от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска (табл. 20).

Таблица 20. Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и антибактериальная терапия с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD

Градация тяжести ХОБЛ по GOLD	Пост. ОФВ ₁ , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
I–II без факторов риска	> 50	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения
I–II с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам
III	30–50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. Catarrhalis</i> , PRSP, грамотрицательные энтеробактерии	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат
IV	< 30	<i>H. influenzae</i> , PRSP, грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин) / «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) \pm антисегментные β -лактамы

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*; * – факторы риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частота обострений ≥ 2 в год); ** – предикторы инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (частота курсов антибиотиков ≥ 2 в год, ОФВ₁ < 30%, выделение *P. aeruginosa* во время предыдущих обострений, колонизация *P. aeruginosa*, частые курсы системных глюкокортикостероидов – > 10 мг преднизолона в последние 2 нед., бронхоэктазы).

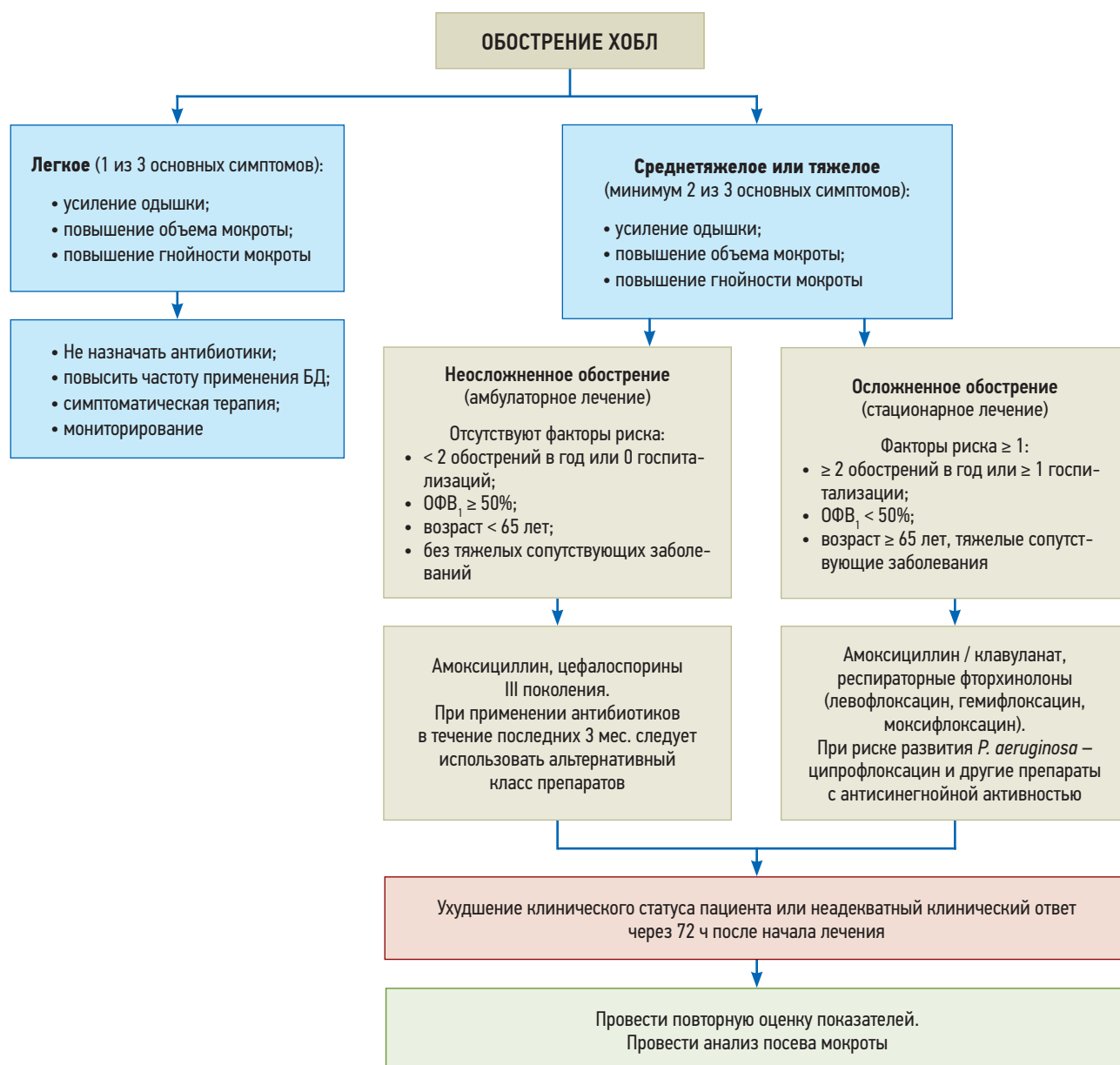


Рис. 10. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от тяжести обострения

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БД – бронходилататоры; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни пациента, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии ОДН на фоне ХОБЛ. Всем пациентам с обострением ХОБЛ и ОДН рекомендовано проведение кислородотерапии с целью достижения P_aO_2 в пределах 55–65 мм рт. ст. и SaO_2 88–92% [183].

Проведение пульсоксиметрии рекомендовано для оценки необходимости дополнительной кислородотерапии. Кислородотерапия показана пациентам при значении $SpO_2 \leq 92\%$ [1, 183]. Для доставки кислорода следует использовать носовые канюли или маску Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству пациентов достаточно потока 1–2 л/мин. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки кислорода, как как

позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2), не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока пациента.

Неинвазивная вентиляция легких

НВЛ, т. е. вентиляция без постановки искусственных дыхательных путей, обеспечивает безопасное и эффективное достижение разгрузки дыхательной мускулатуры, восстановление газообмена и уменьшение диспноэ у пациента с ОДН. ИВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у пациентов с ХОБЛ с ОДН [203].

Пациентам с ОДН на фоне ХОБЛ рекомендуется проведение НВЛ при наличии следующих признаков [204]:

- выраженная одышка в покое;
- частота дыхания $> 24 \text{ мин}^{-1}$, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс.

Признаки нарушения газообмена:

- $P_a\text{CO}_2 > 45 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{pH} < 7,35$;
- $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ мм рт. ст.}$

Во время НВЛ взаимосвязь «пациент—респиратор» осуществляется при помощи носовых или лицевых масок. Пациент находится в сознании, при этом, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления при необходимости. После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин рекомендуется проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей $P_a\text{CO}_2$ и pH [205].

НВЛ не рекомендуется проводить пациентам с ОДН, нуждающимся в экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержке [206, 207]. Противопоказаниями к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ являются:

- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда);
- невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания);
- избыточная бронхиальная секреция;
- признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

Инвазивная респираторная поддержка

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная терапия и НВЛ не приводит к улучшению состояния [208].

Показания к проведению ИВЛ должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных методов терапии, степень тяжести изменений функции дыхания, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН. Как правило, при назначении респираторной поддержки, проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса пациента.

Проведение ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ рекомендуется при наличии приведенных ниже показаний [209, 210]:

Абсолютные показания:

- остановка дыхания;
- выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление $< 70 \text{ мм рт. ст.}$, частота сердечных сокращений $< 50 \text{ мин}^{-1}$ или $> 160 \text{ мин}^{-1}$);
- утомление дыхательной мускулатуры.

Относительные показания:

- частота дыхания $> 35 \text{ мин}^{-1}$;

- pH артериальной крови $< 7,25$;
- $P_a\text{O}_2 < 45 \text{ мм рт. ст.}$, несмотря на проведение кислородотерапии.

У пациентов с ХОБЛ отлучение от ИВЛ рекомендуется начинать как можно раньше [211].

Каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Мукоактивные препараты

Пациентам с обострением ХОБЛ при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Мукоактивные препараты применяются при наличии продуктивного кашля — амброксол, N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин.

Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета

При обострении ХОБЛ рекомендуется использовать специальные методы улучшения дренажа дыхательных путей — высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких или высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки, виброакустическую терапию [212–214]. Гиперпродукция секрета и его плохая эвакуация из дыхательных путей может представлять серьезную проблему для многих пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, поэтому данные методы могут существенно улучшить их состояние.

Профилактика и диспансерное наблюдение

В качестве мероприятий по профилактике ХОБЛ рекомендуется выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте, и загрязнение среды в помещении [215, 216].

Всем пациентам с ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [217]. В общей популяции показано, что вакцинация лиц старше 65 лет против гриппа снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68%.

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции (ПИ) [1, 218], которая может снизить заболеваемость пневмококковой пневмонией у пациентов с ХОБЛ, хотя нет доказательств того, что вакцинация снижает риск подтвержденной пневмококковой пневмонии, которая встречается относительно редко. Эффективность вакцинация против пневмококковой инфекции в отношении влияния на другие исходы (риск обострений, общая смертность) требует дополнительного изучения [219].

Иммунизация против ПИ может проводиться в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно

с иммунизацией против ПИ перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям ВОЗ.

Перспективным методом профилактики обострений ХОБЛ является применение бактериальных лизатов системного действия (ОМ-85, PMDL). Клинические исследования бактериальных лизатов (ОМ-85 и PMDL) у пациентов с ХОБЛ демонстрируют снижение количества обострений заболевания, а также потребность в антибактериальной терапии [237–240]. В настоящее время необходимы результаты дальнейших исследований, определяющих роль и место бактериальных лизатов в режимах терапии ХОБЛ.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение

У пациентов с ХОБЛ снижается физическая активность, а отсутствие физической активности служит предиктором повышенной летальности [220]. Легочная реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ, имеющей высокий уровень доказательности.

Курсы легочной реабилитации рекомендуются пациентам с ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), а также физически неактивным пациентам с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки [221, 222].

Эффекты легочной реабилитации включают [221–223]:

- улучшение переносимости физической нагрузки;
- уменьшение ощущения одышки;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем;
- уменьшение количества и длительности госпитализаций;
- уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ;
- улучшение выживаемости;
- улучшение результатов госпитализации по поводу обострений;
- усиление действия ДДБД.

Реабилитация является многокомпонентной мерой. Рекомендуется включать в программу легочной реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и индивидуальные занятия лечебной физкультурой [224]. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 нед. [225].

Индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки)

При проведении легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ рекомендуется включать в программу индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки) [226]. Разработка тренировочных программ требует индивидуального подхода

и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При наличии соответствующих показаний во время тренировки следует использовать различные виды респираторной поддержки.

В ходе лечебной физической тренировки можно проводить занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 мин с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [227]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, 30 мин, 4 км — в зависимости от физического статуса), а также заниматься скандинавской ходьбой. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [228].

Эффект от индивидуальных занятий лечебной физкультурой имеет продленное действие. Рекомендуется включать в программу реабилитации дренирующие дыхательные упражнения с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) [229]. Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.

В сочетании с легочной реабилитацией для пациентов ХОБЛ эффективной является климатотерапия. Исследования показали, что климатические факторы повышают адаптационные возможности и улучшают показатели психофизиологического статуса, что обуславливает целесообразность их широкого использования в лечении и реабилитации больных ХОБЛ [230].

Легочная реабилитация для пациентов ХОБЛ должна представлять непрерывно-цикловый процесс, направленный на коррекцию биомеханики дыхания, бронхиальной проходимости, профилактику утомления дыхательной мускулатуры, улучшение физической работоспособности, переносимости физических нагрузок под контролем клинического и функционального состояния каждого пациента.

Кроме того, программа легочной реабилитации должна включать психологическую поддержку со стороны медицинских и немедицинских работников, проведение с пациентами работы по изменению отношения к своей болезни, работу с имеющимися факторами риска.

В программе легочной реабилитации рекомендуется проактивное выявление синдрома старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ с целью выделения групп пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза жизни и течения заболевания и формирования индивидуального плана ведения. ХОБЛ болезнь легких ассоциирована со значительным повышением риска развития гериатрических синдромов и синдрома старческой астении, что затрудняет адекватное лечение ХОБЛ, ухудшает качество жизни, повышает

риск госпитализаций, утраты автономности и смерти [241–244]. Достижение контроля ХОБЛ имеет важное значение для профилактики и лечения старческой астении. Скрининг синдрома старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ и их длительное наблюдение должны осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» и другими клиническими рекомендациями по профилю «гериятрия» в зависимости от выявленных гериатрических синдромов.

Обучение пациентов

В программу легочной реабилитации при ХОБЛ рекомендуется включать обучение пациентов [231].

Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения, понимание ряда вопросов, связанных с терминальными событиями и улучшения исходов обострений. Для пожилых пациентов могут оказаться полезными многопрофильные образовательные программы.

При обучении пациентов с ХОБЛ рекомендуется составлять индивидуальный письменный план действий для оказания самопомощи [232].

Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий могут улучшить исходы обострений [233].

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023. <https://goldcopd.org>.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.
- Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
- Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. The SAPALDIA Team. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1292–1300.
- Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S. et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.
- Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671–677.
- de Marco R., Accordini S., Marcon A. et al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 891–897.
- de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32–39.
- Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Probst-Hensch N.M. et al.: Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63: 768–774.
- Stoller J.K.: Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 123S–128S.
- Stoller J.K., Aboussouan L.S.: A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–259.
- Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., Boezen H.M.: Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618–631.
- Safiri S., Carson-Chahhoud K., Maryam Noori M. et al, Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 378: e069679.
- World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence>.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581–586.
- Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
- O'Donnell D.E., Reville S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2001; 164(5): 770–777.
- Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких/ руководство для практикующих врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Enright P.L.; Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1391.
- William MacNee, MD Diagnosis/Differential Diagnosis/Stating of Severity, lung Function Testing, Radiology in the book *Clinical management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Professional*, 2005.
- NICE guideline N12 Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on

management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care developed by the national Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Thorax* 2004; 54(Suppl 1): 1–232.

22. Celi B., Fabbry L, Aaron S. et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251–1258.

23. Agustín Ruiz-González, Saez-Huerta E., Martínez-Alonso M. et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17: 773–779. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S356950>.

24. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) 2014. <http://www.ginasthma.org>.

25. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654.

26. Celli B., MacNee W., ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.

27. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al.: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.

28. Barnes P.J., Celli B.R.: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.

29. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182(7): 673–678.

30. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. “GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study”. *Respir Res* 2012; 13(1): 13. doi: 10.1186/1465-9921-13-13.

31. Bhatt S.P., Balte P.P., Schwartz J.E. et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; 321(24): 2438–2447. doi: 10.1001/jama.2019.7233.

32. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750.

33. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, 6(suppl. 16): 5–40.

34. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.

35. Тюрин И.Е. Рентгенологическое исследование при обструктивных заболеваниях легких. *Атмосфера* 2008; 4(15): 29–35.

36. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (карманное руководство для врачей). М.: Атмосфера, 2006.

37. Enright P.L.; Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.

38. Downey G.P., Rivera M.P., Schnapp L. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205, ss3: 275–287.

39. Walsh J.W., Thomashow B.M. COPD and Comorbid conditions in patients with physician diagnosed COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(8): 867–874.

40. Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin E. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 962–969.

41. ERS XIX Annual Congress. Abstract P 962, Sept. 13, 2009.

42. Agusti A, Calverley PM, Celli B. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(1): 122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.

43. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2795–2803. doi: 10.1093/eurheartj/ehf192.

44. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020; 21: 54.

45. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J et al. ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 100–110.

46. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J. et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(15): 1682–1690. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147.

47. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D. et al. ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264(4): 361–369. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x.

48. Huang, W.-M., Cheng, H.-M., Yu, W.-C. et al. The ventilatory abnormalities and prognostic values of H2FPEF score in dyspnoeic patients with preserved left ventricle systolic function. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 1872–1879. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12754>.

49. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(6): 368–378. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.

50. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised,

- crossover, placebo-controlled, singlecentre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368378.
51. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H. et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 823833.
52. Etminan M., Jafari S., Carleton B. et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-48>.
53. Du Q, Sun Y, Ding N. et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9(11): e113048. doi: 10.1371/journal.pone.0113048.
54. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1): 2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
55. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(2): 189–194. doi: 10.1164/rccm.200401-006OC.
56. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
57. Zeder K, Avian A, Bachmaier G et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58(2): 2100944. doi: 10.1183/13993003.00944-2021.
58. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1292–1301. doi: 10.1183/09031936.00079512.
59. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V. et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(9): 1009–1018. doi: 10.1016/j.healun.2021.04.021.
60. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a retrospective longitudinal study of a veteran population. *COPD* 2017; 14(5): 484–489. doi: 10.1080/15412555.2017.1336209.
61. Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 982–992. doi: 10.1183/09031936.00176312.
62. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(2): 166–174. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.010.
63. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest* 2021; 160(2): 678–689. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.012.
64. Pelkonen M., Notkola I.L., Tukiainen H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56: 703–707.
65. Chandler M.A., Rennard S.I. Smoking cessation. *Chest* 2010; 137: 428–435.
66. Henningfield J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333: 1196–1203.
67. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.
68. Silagy C., Mant D., Fowler G., Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142.
69. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
70. Strassmann R., Bausch B., Spaar A. et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
71. Faessel H., Ravva P., Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther* 2009; 31: 177–189.
72. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497–1505.
73. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
74. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1093–1103.
75. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(7): 524–533.
76. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1106–1114.

77. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199–209.
78. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1484–1494.
79. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222–2234.
80. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 337–344.
81. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199–209.
82. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
83. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
84. Martinez F, Rabe K, Ferguson G, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 203(5): 553–564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
85. Lipson DA, Criner G, Criner G. et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: A7344.
86. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1801230. doi: 10.1183/13993003.01230-2018.
87. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta₂-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD001495.
88. Chung V.C.H., Ma P.H.X., Hui D.S.C. et al. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e70784.
89. Cope S., Donohue J.F., Jansen J.P. et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
90. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697–714.
91. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–486.
92. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–1103.
93. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al., INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 524–533.
94. Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M. et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142: 305–311.
95. Decramer M.L., Hanania N.A., Lotvall J.O. et al. The safety of long-acting b₂-agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 53–64.
96. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta₂-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; art. No CD010177.
97. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009285.
98. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554.
99. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491–1501.
100. Sims M.W., Panettieri R.A. Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 457–466.
101. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 673–678.
102. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011; 12: 55.
103. Kerwin E., Hebert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106–1114.

104. Sharafkhaneh A., Majid H., Gross N.J. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 49–55.
105. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001387.
106. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006101.
107. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989.
108. Donohue J.F., Niewoehner D., Brooks J. et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014; 15: 78.
109. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–486.
110. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538–1546.
111. Vincken W., Aumann J., Chen H. et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 215–228.
112. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 1498–1507.
113. Ulrik C.S. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 331–338.
114. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 969–979.
115. Singh D, Jones PW, Bateman ED. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.
116. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 32: 53–59.
117. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209.
118. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Resp. Med.* 2018; 6(10): 747–758.
119. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
120. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1801230. doi: 10.1183/13993003.01230-2018.
121. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206(1): 17–24.
122. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:1076–1084.
123. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
124. Broekhuizen B.D., Sachs A.P., Moons K.G. et al. Wignands G.J. et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann Fam Med* 2011; 9: 104–109.
125. Callahan C.M., Dittus R.S., Katz B.P. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216–2397.
126. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
127. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123:1001–1006.
128. Izquierdo JL, Cosio B. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3539–3547.
129. Calverley P.M.A., Anderson A.M.A., Ferguson G.T. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.

130. Sonnappa S, Martin R, Israel E et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease. A real-life study comparing estra fine and particle inhaled corticosteroids. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178112.
131. Rogliani P., Ora J., Cavalli F. et al. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: a meta-analysis and IBI-Score. *J Clin Med* 2022; 11(15): 4491. doi: 10.3390/jcm11154491.
132. Martinez F, Rabe K, Ferguson G et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 203(5): 553–564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
133. Lipson DA, Criner G, Criner G et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: A7344.
134. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 390–398.
135. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. SUMMIT investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817–1826.
136. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699–708.
137. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD002309.
138. Calverley P.M.A., Rabe K.F., Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
139. Walters J.A.E., Walters E.H., Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005374.
140. Schols A.M.W.J., Wesseling G., Kester A.D.M. et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337–342.
141. Man W.D.-C., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 251–264.
142. Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901–906.
143. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603–610.
144. Ram F.S., Jones P., Jardim J. et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003902.
145. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
146. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–1392.
147. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
148. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287.
149. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451–461.
150. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2277–2283. doi:10.2147/COPD.S140603.
151. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1311.
152. Wieshammer S., Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008; 75: 18–25.
153. Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C. Inhaler choice in primary practice. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 117–122.
154. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
155. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta₂-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2002; 4: CD001495.
156. Schermer T, Smeenk F, van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth J Med* 2003; 61(3): 71–81. PMID: 12765227.
157. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Primary Care Respir J* 2012; 21(1): 101–108.
158. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study *Eur Respir J* 2014; 43(6):1599–1609.

159. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15(1): 143–152.
160. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17: 165–180.
161. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
162. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438–446.
163. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020; 383(1): 35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
164. Papi A, Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–1084.
165. Singh D, Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–973.
166. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD002309.
167. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–1392.
168. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
169. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451–461.
170. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Over-treatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013; 8: e75221.
171. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77.
172. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294.
173. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 329–339.
174. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2019; 29(3): 334–345.
175. Naunheim K.S., Wood D.E., Mohsenifar Z. et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431–443.
176. Celli B.R. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest* 2006; 129(4): 873–878.
177. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–755.
178. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179–187.
179. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respiratory Care* 2019; 64(12): 1574–1585.
180. Ergan, B., Nava, S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 14(3): 351–366.
181. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020; 202(10): e121–e141.
182. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J «Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120.
183. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 2011.
184. Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomised clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 2177–2186.
185. Kohnlein T., Windish W., Kohler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (9): 698–705.
186. Ergan B., Oczkowski S., Rochweg B. et al. European Respiratory Society guideline on long-term home non-invasive ventilation for management of chronic ob-

- structive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2019; 54(3): 1901003.
187. Duiverman M.L., Vonk J.M., Bladder G. et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2020; 75(3): 244–252.
188. Murphy P.B., Hart N. Home non-invasive ventilation for COPD: how, who and when? *Archivos de Bronconeumología* 2018; 54(3): 149–154.
189. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561–566.
190. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология* 2017; 27(2): 232–249. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249>.
191. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Jun. (NICE Clinical Guidelines, No. 101.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039>.
192. Higgings B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415–420.
193. O'Driscoll B.R., Kay E.A., Taylor R.J. et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317–325.
194. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456–460.
195. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698–703.
196. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48–55.
197. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196–204.
198. Miravittles M., Kruesmann F., Haverstock D. et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354–1360.
199. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020–2025.
200. Weis N., Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 88–91.
201. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664–667.
202. Agustín Ruiz-González, Saez-Huerta E., Martínez-Alonso M., et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17 773–779/DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S356950>.
203. 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 (9219): 1931–1935.
204. Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540–577.
205. Antyn A., Guell R., Gymes 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.
206. 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.
207. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250–259.
208. Conti G., Antonelli M., Navalesi P. et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701–1707.
209. Gladwin M.T., Pierson D.J., Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 898–910.
210. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J. et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 345–350.
211. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5Pt1): 1498–1505.
212. Vargas F, Bui HN, Boyer A, et al: Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: R382–R389.
213. Nicolini, A., Grecchi, B., Ferrari-Bravo, M., Barlascini, C. Safety and effectiveness of the high-frequency chest wall oscillation vs intrapulmonary percussive ventilation in patients with severe COPD. *International*

- Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018; 13: 617–625.
214. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016; 26(4): 466–472. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472>.
215. Van Eerd E.A., van der Meer R.M., van Schayk O.C., Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
216. Romieu I., Riojas-Rodriguez H., Marron-Mares A.T. et al. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 649–656.
217. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
218. Mathew T., Kaur A., Ross J. et al. For patients with COPD, does pneumococcal vaccination reduce the incidence of pneumococcal pneumonia? *Evidence-Based Practice* 2018; 21(1): E15.
219. Walters J. A. E. et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 1.
220. Waschki B., Kirsten A., Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331–342.
221. Nici L., Donner C., Wouters E., et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413.
222. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W., et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S.
223. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005305.
224. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861–864.
225. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 19–38.
226. Puhan M.A., Busching G., Schunemann H.J. et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 816–825.
227. Mahler D.A.. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 263S–268S.
228. Belman M.J., Botnick W.C., Nathan S.D., Chon K.H. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 925–929.
229. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 128–141.
230. Зарипова Т.Н., Сереброва М.А., Решетова Г.Г. Непрерывно-цикловая технология реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном этапе. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020; 97(2): 12–19. <https://doi.org/10.17116/kurort20209702112>.
231. Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C.: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
232. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3(3): CD002990.
233. Bischoff E.W., Hamd D.H., Sedeno M. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011; 66: 26–31.
234. Dal Negro R, Wedzicha J, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;12; 50(4).
235. Llor C., Moragas A., Miravittles M., Mesquita P., Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 72: 102111.
236. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015.
237. Tang H. et al. Efficacy and safety of OM-85 in patients with chronic bronchitis and/or chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2015; 193: 513–519.
238. Braido F, Tarantini F, Ghigliione V, et al. Sublingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multi-centre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 33: 75–80.
239. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В. и др. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив* 2020; 92(4): 57–63.
240. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med* 2006; 6(3): 199–207.
241. Hanlon P, Guo X, McGhee E, Lewsey J, McAllister D, Mair FS. Systematic review and meta-analysis

of prevalence, trajectories, and clinical outcomes for frailty in COPD. NPJ Prim Care Respir Med. 2023 Jan 5;33(1):1. doi: 10.1038/s41533-022-00324-5

242. Hanlon P, Lewsey J, Quint JK, Jani BD, Nicholl BI, McAllister DA, Mair FS. Frailty in COPD: an analysis of prevalence and clinical impact using UK Biobank. BMJ Open Respir Res. 2022; 9(1): e001314.

243. Witt LJ, Beyond the Lung: Geriatric Conditions Afflict Community-Dwelling Older Adults With Self-Reported Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Front. Med. 2022; 9: 814606. doi: 10.3389/fmed.2022.814606

244. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17: 701–717.

245. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8–11.

246. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 1 (98): 51–57.

247. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(3): 333–339. doi: 10.1164/rccm.2110093.

248. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(9): 1052–1057. DOI: 10.1164/rccm.201302-0289PP.

Информация об авторах

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 246-44-75;

e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

3.2. Обострение хронической обструктивной болезни легких

С.Н. Авдеев

3.2. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется усилением одышки и/или кашля с мокротой, ухудшением в течение ≤ 14 дней, может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией, часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, поллютантами или другими повреждениями воздухоносной системы [1–3]. Обострения ХОБЛ проявляются разнообразно и составляют одну из наиболее частых причин госпитализации с внутрибольничной летальностью $\sim 3,9\%$ [4]. Спектр тяжести обострений варьирует от легкого, требующего только дополнительного использования бронхолитиков, до острой дыхательной недостаточности (ОДН), при которой необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Лечение обострений зависит от тяжести, которая сама по себе представляет собой сложную сумму тяжести острого события, основного хронического заболевания и сопутствующих заболеваний пациента.

Опасность обострений ХОБЛ

Госпитализации по поводу обострения ХОБЛ ухудшают течение заболевания и сопровождаются быстрым ухудшением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и высокой смертностью [5–7]. Хотя мужской пол был идентифицирован как фактор риска более высокой заболеваемости и смертности при обострении ХОБЛ [6], последние данные указывают на то, что на женщин с ХОБЛ приходится большее количество госпитализаций с длительным сроком пребывания в стационаре [8]. В любом случае, повышается вероятность последующих госпитализаций по поводу ХОБЛ [5] с потенциальными причинно-следственными связями между прошлыми и будущими тяжелыми обострениями [9]. В этом контексте наличие в анамнезе не менее 2 случаев обострения ХОБЛ связано с новым событием (скорректированное отношение шансов (ОШ) – 6,73; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 3,53–12,83) и повышенным риском смерти (скорректированное ОШ – 7,63; 95%-ный ДИ – 3,41–17,05) [10]. При поступлении больных в стационар по поводу тяжелого обострения ХОБЛ такие факторы, как возраст, низкий индекс массы тела, сердечная недо-

статочность (СН), сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, злокачественные новообразования, длительная оксигенотерапия, а также значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и парциального давления кислорода в артериальной крови (P_aO₂), были в значительной степени связаны с долгосрочной смертностью в течение 2-летнего периода наблюдения [11]. В целом для тяжелого обострения ХОБЛ средневзвешенное значение внутрибольничной летальности и смертности в течение 1 года и 5 лет составляют 6,7% (95%-ный ДИ – 5,7–7,7), 33% (95%-ный ДИ 25–40) и 51% (95%-ный ДИ 38–63) соответственно [12]. Недавние данные о плохом прогнозе при обострениях ХОБЛ указывают на связь с наличием гипонатриемии [13], гипоальбуминемии [14], и острого повреждения почек [15]. Также установлено, что у пациентов с расширением легочной артерии (ЛА), определяемым ее отношением к аорте (ЛА/А) > 1 (при КТ грудной клетки) и повышенным уровнем тропонина ($> 0,01$ нг/мл), значительно возрастает риск развития ОДН, госпитализации в ОРИТ или внутрибольничной летальности по сравнению с пациентами без этих факторов [16].

Диагностика обострений ХОБЛ

Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование остаются основой для диагностики обострения ХОБЛ. Несмотря на многие годы исследований, до сих пор не существует конкретного диагностического теста или биомаркера, который является неперемennым условием определения обострений [3]. Большинство лабораторных и рентгенологических исследований у пациентов с подозрением на обострение ХОБЛ проводится для исключения других сердечно-легочных причин и определения вклада сопутствующих заболеваний. Таким образом, использование различных методов не является предписанным и шаблонным, а должно основываться на клинической оценке. Диагноз обострения ХОБЛ требует подтвержденного наличия самого заболевания. Сходные респираторные симптомы у пациента без ХОБЛ следует обозначать как острый бронхит – клиническую форму, этиология, прогноз и лечение которой существенно отличаются. Это легко сделать у пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ

и предыдущей спирометрией, демонстрирующей обструкцию дыхательных путей.

Однако нередко первым проявлением ХОБЛ является эпизод обострения. На практике происходит задержка в среднем 2 года между первым острым эпизодом и установлением диагноза ХОБЛ [17]. Оценка факторов риска этого заболевания показана каждому взрослому пациенту с инфекцией нижних дыхательных путей. Как только наличие ХОБЛ установлено или подозревается, при дифференциальной диагностике следует также учитывать другие состояния. Чаще всего это пневмония и застойная сердечная недостаточность, но возможны и менее распространенные пневмоторакс, легочная эмболия, плевральный выпот, карцинома легких и переломы ребер [1, 18, 19]. Недавно к этому списку добавилось повреждение легких, связанное с курением электронных сигарет и вейпов [20]. Степень оценки определяется тяжестью обострения и местом лечения (табл. 1). Пациентам с достаточно тяжелым состоянием, требующим обследования в стационаре, показано более обширное обследование для обеспечения надлежащего лечения и предотвращения неблагоприятных исходов. Небольшое патологоанатомическое исследование показало, что у пациентов, которые умерли в течение 24 ч после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, основными причинами смерти были СН, пневмония, легочная тромбоэмболия и ХОБЛ у 37, 28, 21 и 14% пациентов соответственно [19].

Обычно тестов, приведенных в табл. 1, достаточно, чтобы исключить альтернативные диагнозы. Иногда в зависимости от клинических обстоятельств и результатов этих оценок показаны дополнительные тесты [3]. Например, атипичное проявление с внезапным появлением одышки и повышенным уровнем D-димера или без него требует выполнения КТ-ангиографии для исключения легочной эмболии. В случае ателектаза или объемного образова-

ния на рентгенограмме грудной клетки необходима компьютерная томография (КТ) для дальнейшего уточнения альтернативного диагноза.

Определение причины обострения

Примерно от 30 до 50 % случаев обострений ХОБЛ связаны с бактериальными инфекциями [21]. Однако при лечении большинства обострений окраска мокроты по Граму и посев не рекомендуются. Исследования с использованием молекулярной диагностики показали, что посев мокроты имеет ограниченную чувствительность [22]. Присутствие респираторного патогена в посевах не делает различий между хронической колонизацией и острой инфекцией, поэтому имеет ограниченную специфичность [23]. Обычное время обработки результатов посева мокроты от 48 до 72 ч также ограничивает их пользу, поскольку принятие клинических решений относительно лечения обострения ХОБЛ должно проводиться в максимально ранние сроки.

В некоторых ситуациях, в которых посев мокроты может быть полезен, например при отсутствии реакции на начальную эмпирическую антибактериальную терапию, при факторах риска инфекции *Pseudomonas aeruginosa* или других устойчивых к антибиотикам бактерий, а также при необходимости госпитализации [24, 25]. Даже в таких случаях следует помнить об ограниченной точности этого теста при интерпретации результатов и отдать предпочтение клинической картине. Например, у госпитализированного пациента с хорошим ответом на назначенные антибиотики не требуется их отмена, даже несмотря на то, что посев мокроты выявляет резистентный возбудитель. От 30 до 50% случаев обострения ХОБЛ связаны с вирусной инфекцией. В настоящее время исследования для обнаружения вирусной культуры проводятся крайне редко. Во время сезона гриппа экспресс-тест на грипп полезен, если вместе с симптомами обострения наблюдаются

Таблица 1. Методы обследования пациентов с подозрением на обострение ХОБЛ

Методы обследования	Возможный диагноз
Пульсоксиметрия	Гипоксемия
Общий анализ крови	Анемия, лейкоцитоз
Комплексная метаболическая панель	Электролитные нарушения, печеночная недостаточность, почечная недостаточность
Мозговой натрийуретический пептид	Сердечная недостаточность
Сердечные ферменты	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
D-димер	Легочная эмболия
Газы артериальной крови	Гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз
Электрокардиография	Инфаркт миокарда, аритмии
Рентгенография грудной клетки	Пневмония, застойная сердечная недостаточность, пневмоторакс, плевральный выпот, переломы ребер
УЗИ – при наличии	Сердечная недостаточность, пневмоторакс, плевральный выпот, перикардиальный выпот, венозная тромбоэмболия

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; УЗИ – ультразвуковое исследование.

острое начало лихорадки, миалгии и насморка. Более обширные диагностические панели респираторных вирусов имеют ограниченную пользу вследствие отсутствия специфической противовирусной терапии.

Обнаружение вируса не означает отсутствия сопутствующей бактериальной инфекции; коинфекция как таковая наблюдается при ~ 25% обострений [26]. Биомаркеры бактериальной инфекции, такие как прокальцитонин и С-реактивный белок (СРБ), оценивались при обострении ХОБЛ для определения целесообразности назначения антибактериальной терапии. Хотя эти биомаркеры хорошо проявляют себя при паренхиматозных и системных инфекциях, таких как пневмония и сепсис, они не очень надежны при обострении ХОБЛ [27, 28]. Вероятным объяснением является то, что бактериальные обострения являются инфекциями слизистых и, следовательно, недостаточны в качестве стимула, чтобы вызвать устойчивую выработку печенью этих реагентов острой фазы.

В проведенных клинических исследованиях уровень этих биомаркеров во время обострений ХОБЛ не коррелировал с микробиологией мокроты и не отражал скорость разрешения симптомов. С другой стороны, биомаркеры клинических симптомов бактериальной инфекции полезны и точны при обострении ХОБЛ. К ним относится наличие гнойной мокроты, особенно когда гнойность увеличилась с началом обострения. Также полезны критерии *N.R. Anthonisen*, где вероятность бактериальной этиологии при обострениях 1-го и 2-го типа является существенной и достаточно надежной, чтобы рекомендовать применение антибиотиков (табл. 2) [29]. Гнойность мокроты легко оценить путем опроса пациента или визуального исследования образца мокроты, если таковой имеется. Другим вариантом является использование стандартизированной цветной шкалы, которая имеет чувствительность 94,4% и специфичность 77,0% для положительного посева мокроты и обеспечивает хорошую воспроизводимость [30].

Определение тяжести обострения

Симптоматические критерии, предложенные в классификации *N.R. Anthonisen*, часто рассматривались как мера тяжести обострения ХОБЛ (табл. 2) [29]. Однако они более полезны как показатель этиологии, а не как мера тяжести. Например, у пациента проявляется один симптом – усиление одышки такой степени тяжести, что оно не требует госпитализации, но при этом обострение относится к 3-му типу, т. е. не легкое [29]. В идеале показатели тяжести обострений должны отражать степень патофизиологических нарушений (например, тяжесть легочной дисфункции или степень воспаления слизистой оболочки). Обострение – это усиление хронического заболевания. Таким образом, однократное измерение во время обострения не дает информации о тяжести острых изменений, если не принимать

Таблица 2. Классификация обострения ХОБЛ на основе клинических данных (по Antonisen N.R. et al., 1987 [29])

<p>Основные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • усиление одышки; • увеличение объема мокроты; • появление или увеличение выделения гнойной мокроты
<p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лихорадка без другой причины; • усиление хрипов или кашля; • увеличение частоты дыхания или сердечных сокращений на 20% по сравнению с исходным уровнем; • инфекции верхних дыхательных путей в предшествующие 5 дней
<p>Виды обострения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обострения 1-го типа – все основные критерии; • обострения 2-го типа – любые 2 основных критерия; • обострения 3-го типа – любой 1 основной критерий наряду с по крайней мере одним второстепенным

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

во внимание исходное стабильное состояние пациента. Например, пиковая скорость выдоха (ПСВ) ~ 60 л/мин во время обострения может указывать на лишь небольшое острое изменение у пациента с исходным значением ПСВ 80 л/мин или на значительное нарушение у больного с исходным ПСВ 240 л/мин. Хотя обоим требуется одинаковый уровень ухода, у второго пациента обострение является более тяжелым.

Наиболее часто использовавшаяся классификация тяжести обострения ХОБЛ до 2022 г., была основана на потребности в ресурсах здравоохранения или требуемом уровне помощи (табл. 3) [31]. Однако эта классификация не помогает решить, как лечить обострение. Другие ограничения такого подхода к определению тяжести включают невозможность оценить острые изменения и вариативность в применении медицинских вмешательств среди практикующих врачей и систем. Однако такая классификация тяжести полезна в клинических испытаниях, а также используется для определения будущей профилактической помощи при обострениях у отдельного пациента. В Глобальной инициативе диагностики, лече-

Таблица 3. Классификация тяжести обострений ХОБЛ на основе использования ресурсов здравоохранения (по GOLD, 2023 г. [31])

<p>Легкое обострение: лечится ингаляторами, т. е. бронхолитиками короткого действия</p>
<p>Умеренное обострение: лечится ингаляторами, антибиотиками и/или пероральными глюкокортикостероидами</p>
<p>Тяжелое обострение: требуется посещение отделения неотложной помощи или госпитализация, в т. ч. в отделение интенсивной терапии.</p>

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ).

Таблица 4. Классификация тяжести обострений ХОБЛ (по GOLD, 2023 г. [31])

Тяжесть	Критерии тяжести
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> Одышка по визуальной аналоговой шкале < 5 баллов. ЧД < 24 мин⁻¹. ЧСС < 95 мин⁻¹. SpO₂ ≥ 92% при дыхании окружающим воздухом (или у пациентов с постоянной поддержкой O₂) и/или изменение SpO₂ ≤ 3% (если известно). СРБ < 10 мг/л
Средняя (не менее 3 из 5 критериев тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> Одышка по визуальной аналоговой шкале по Боргу ≥ 5 баллов. ЧД ≥ 24 мин⁻¹. ЧСС ≥ 95 мин⁻¹. SpO₂ < 92% при дыхании окружающим воздухом (или у пациентов с постоянной поддержкой O₂) и/или изменение SpO₂ > 3% (если известно). СРБ ≥ 10 мг/л. (Если получены газы артериальной крови: P _a O ₂ ≤ 60 мм рт. ст. и/или гиперкапния – P _a CO ₂ > 45 мм рт. ст.), без ацидоза
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> Одышка, ЧД, ЧСС, SpO₂, СРБ – соответствуют средней тяжести обострения. P_aCO₂ > 45 мм рт. ст. и ацидоз (pH < 7,35)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом; СРБ – С-реактивный белок; P_aO₂ и P_aCO₂ – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно.

ния и профилактики ХОБЛ 2023 г. (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) предложены обновленное определение и классификация тяжести обострений ХОБЛ, получившие название «Римские предложения объединенной рабочей группы» [1, 2] (табл. 4). Данная классификация отличается тем, что критериями тяжести являются не уровень использования ресурсов здравоохранения, а определенные клинические маркеры.

Место лечения обострений

Хотя более 80% пациентов с обострениями лечатся амбулаторно [32, 33], больных с ОДН или с риском ее развития следует госпитализировать, чтобы обеспечить доступ к более высокому уровню помощи [1] (табл. 4). Риск летального исхода при обострении ХОБЛ увеличивается с развитием респираторного ацидоза, изменением уровня сознания, наличием серьезных сопутствующих заболеваний и необходимостью ИВЛ. Хорошо разработанный алгоритм стандартизации диагностики, оценки, лечения и сортировки пациентов в приемном отделении может улучшить лечение обострений ХОБЛ. В табл. 5 представлены потенциальные индикаторы того, что пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ требуется госпитализация в пульмонологические/терапевтические отделения или в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

Таблица 5. Потенциальные индикаторы, указывающие на место ведения пациентов с обострением ХОБЛ

Параметры	Ведение в амбулаторных условиях	Госпитализация в отделении	Госпитализация в ОРИТ
Недостаточная поддержка в домашних условиях		×	
Хороший ответ на начальную медикаментозную терапию	×		
Недостаточный ответ на начальную медикаментозную терапию		×	
Умеренные симптомы (одышка при нагрузке, ЧД < 30 мин ⁻¹ , SpO ₂ > 90%, отсутствие спутанности сознания, отсутствие сонливости)	×		
Выраженные симптомы (одышка в покое, ЧД ≥ 30 мин ⁻¹ , SpO ₂ ≤ 90%, спутанность сознания, сонливость)		×	×
Очень тяжелые симптомы (одышка), которые не отвечают на начальную неотложную терапию			×
Наличие серьезных сопутствующих заболеваний (например, сердечная недостаточность, недавно возникшие аритмии и т. д.)		×	
Появление новых физических признаков (например, цианоз, периферические отеки)		×	
Острая дыхательная недостаточность (без вовлечения вспомогательных дыхательных мышц и изменения психического статуса)		×	
Острая дыхательная недостаточность (с вовлечением вспомогательных дыхательных мышц и изменением психического статуса)			×
Стойкая или усиливающаяся гипоксемия (P _a O ₂ < 40 мм рт. ст.) и/или тяжелый респираторный ацидоз (pH < 7,25)			×
Потребность в НВЛ			×
Нестабильность гемодинамики (потребность в вазопрессорах)			×

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧД – частота дыхания; SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Лечение обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение обострений ХОБЛ включает интенсификацию терапии бронхолитиками и принятие решения об использовании глюкокортикостероидов (ГКС) и антибиотиков перорально.

Бронходилататоры

При обострениях калибр дыхательных путей уменьшается за счет сочетания повышенного выделения бронхиального секрета, отека слизистой оболочки, воспаления и бронхоспазма. Таким образом, бронходилататоры, в первую очередь для ингаляционного введения, показаны практически всем пациентам с обострением ХОБЛ. Цель бронхорасширяющей терапии — уменьшить одышку и улучшить толерантность к физической нагрузке, такое лечение может помочь и в удалении слизи за счет улучшения эффективности кашля [3]. Ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) являются основой терапии благодаря быстрому началу действия и эффективности. Сальбутамол и фенотерол — наиболее часто используемые препараты, доставляемые с помощью небулайзера либо дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) со спейсером или без него. В амбулаторных условиях обычные инструкции заключаются в использовании ДАИ каждые 3–4 ч по мере необходимости (максимум 6 раз в день) или небулайзера каждые 5–6 ч по потребности (максимум 4–5 раз в день) [3]. Если такая частота использования недостаточна для облегчения одышки, это обычно указывает на необходимость дальнейшего обследования пациентов. Хотя небулайзер легче использовать в неотложных состояниях, следует отметить, что нет существенной разницы в эффективности между правильно назначенным ДАИ и лечением посредством небулайзера [34]. Общие побочные эффекты при использовании КДБА включают в себя учащенное сердцебиение, тремор, головную боль и тошноту. Ингаляционные короткодействующие антихолинэргические препараты (КДАХ) могут обеспечить дополнительную бронходилатацию в сочетании с ингаляционными КДБА. Ипратропий, наиболее часто используемый КДАХ, применяется с помощью ДАИ или небулайзера каждые 4–6 ч. Распространенными побочными эффектами КДАХ являются сухость во рту, тремор и задержка мочи [35].

Системные глюкокортикостероиды

Амбулаторным пациентам с обострением ХОБЛ обычно назначают ГКС перорально. Большинство испытаний системных глюкокортикостероидов (сГКС) при обострении ХОБЛ проводилось у госпитализированных пациентов или поступивших в отделение неотложной помощи, состояние которых, вероятно, было более тяжелым, чем у амбулаторных больных. Короткий курс сГКС считается относительно безопасным, однако исследования при бронхи-

альной астме показывают, что прерывистые курсы стероидов связаны с ухудшением качества жизни [36]. Также, согласно новым данным, увеличение концентрации эозинофилов в крови и мокроте является потенциальными биомаркером ответа на ГКС, и наоборот, когда уровень эозинофилов не повышен, у пациентов с обострением ХОБЛ может возрастать риск неудачной терапии при использовании сГКС [37, 38]. Исследования микробиома показали, что после короткого курса пероральных ГКС, используемых для лечения обострения ХОБЛ, может увеличиваться число видов микроорганизмов в дыхательных путях, которое сохраняется в течение нескольких недель [39]. Все эти данные не подтверждают универсального назначения сГКС при обострении ХОБЛ и позволяют предположить, что некоторым больным такая практика может принести больше вреда, чем пользы.

Как определить, когда использовать сГКС при обострении ХОБЛ? Четкого руководства нет, но имеются критерии, на которые обычно опираются в клинической практике, приведенные в табл. 6 [3]. При наличии показаний обычная доза преднизолона перорально составляет 40 мг ежедневно в течение 5 дней [1]. Эффективность продленных курсов до 14 дней никогда систематически не изучалась у амбулаторных больных. При этом, если через 5 дней наблюдается неполный ответ, можно опробовать более длительный курс, если клинически исключены другие причины отсутствия ответа. Побочные эффекты терапии ГКС включают гипергликемию, изжогу, инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, психомоторные нарушения и стероидную миопатию, хотя большинство из них (за исключением гипергликемии) обычно наблюдаются после длительного применения препарата [1, 40].

Таблица 6. Предлагаемые показания к применению сГКС при обострении ХОБЛ

Выраженные свистящие хрипы
Тяжелая ХОБЛ, при которой неэффективность лечения может привести к госпитализации
Эозинофилы крови повышены (исходно или при обострении)
Отсутствие или минимальные бронхитические симптомы при обострении (кашель и мокрота)
Предыдущие обострения требовали лечения ГКС для разрешения обострения

Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Антибиотики

Основная роль антибиотиков при обострении ХОБЛ заключается в ускорении процесса разрешения, зависящего от реакции организма, и в предотвращении развития осложнений. Большая доказательная база, полученная благодаря метаанализам и плацебо-контролируемым исследованиям, под-

тверждает улучшение исходов при применении антибиотиков в любых случаях обострениях, кроме самых легких. Доказательства плацебо-контролируемых рандомизированных исследований недавно были обобщены в метаанализе, который включал 19 рандомизированных исследований с участием 2 663 пациентов [41]. В отличие от испытаний ГКС, некоторые из этих исследований антибиотиков проводились в амбулаторных условиях. Среди амбулаторных больных в 9 исследованиях с 1 332 участниками было показано значительное снижение риска неэффективности лечения в течение 4 нед. (относительный риск (ОР) – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,53–0,90). Распространенными побочными эффектами являются диарея и развитие устойчивости к антибиотикам [42].

Поскольку около половины всех обострений являются бактериальными, возникает вопрос, кому назначать антибиотики. Отсутствие симптомов бронхита и выраженные свистящие хрипы могут указывать на меньшую вероятность пользы от таких препаратов. После того, как определено, кого лечить, следующим важным вопросом является выбор конкретных антибиотиков. В отличие от ГКС, существуют значительные различия в антимикробной активности, фармакокинетических/фармакодинамических свойствах и профилях нежелательных явлений антибиотиков, что делает нецелесообразным использование одного и того же препарата при всех обострениях [25]. В данном случае рациональный выбор требует стратификации риска (табл. 7). При обострении ХОБЛ можно выделить 2 категории риска: 1) неблагоприятного клинического исхода (неэффективность лечения, ранний рецидив, госпитализация, смерть); 2) устойчивости к противомикробным препаратам [42]. Лица, которые несут эти риски, нуждаются в ранней агрессивной антибиотикотерапии широкого спектра действия для оптимизации результатов лечения.

Факторы риска неблагоприятных исходов при обострении ХОБЛ были выявлены в нескольких обсервационных исследованиях и при вторичном анализе рандомизированных контролируемых исследований. Отсутствие всех факторов риска определяет обострение как неосложненное, в то время как у пациентов с осложненным обострением будут присутствовать ≥ 1 фактор риска (табл. 7) [43–45]. Такие больные с большей вероятностью будут госпитализированы или умрут из-за обострения, поэтому для них неэффективное начальное лечение антибиотиками является дорогостоящим и опасным. Поскольку *P. aeruginosa* ассоциируется с тяжелым течением ХОБЛ, такие пациенты представляют собой подгруппу с осложнениями и дополнительными факторами риска (табл. 7). Вероятность инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, требует подбора антибиотиков, активных в отношении этого возбудителя. Риск того, что появятся штаммы распространенных патогенов, устойчивые к антибиотикам, лучше всего прогнозируется по недавнему применению подобных препаратов по любой причине, при этом недавний прием обычно определяется как последние 3 мес. [46]. Выбор устойчивых патогенов из-за недавнего применения часто специфичен для этого класса антибиотиков. Следовательно, с таким риском легко справиться, используя противомикробный препарат другого класса.

Терапия выбора для пациентов с неосложненным обострением ХОБЛ включает макролиды, цефалоспорины. Применение амоксициллина неадекватно из-за значительной частоты продукции β -лактамаз среди распространенных патогенов, вызывающих обострение ХОБЛ [47]. Также необходимо избегать тетрациклинов, поскольку недавние исследования доксициклина показали ограниченную бактериологическую и клиническую эффективность препарата

Таблица 7. Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и антибактериальная терапия с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD

Градация тяжести ХОБЛ по GOLD	Пост. ОФВ ₁ , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
I–II без факторов риска	> 50	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения
I–II с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам
III	30–50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP, грамотрицательные энтеробактерии	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат
IV	< 30	<i>H. influenzae</i> , PRSP, грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин) / «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) \pm антисинегнойные β -лактамы

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*; * – факторы риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частота обострений ≥ 2 в год); ** – предикторы инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (частота курсов антибиотиков ≥ 2 в год, ОФВ₁ < 30%, выделение *P. aeruginosa* во время предыдущих обострений, колонизация *P. aeruginosa*, частые курсы системных глюкокортикостероидов – > 10 мг преднизолона в последние 2 нед., бронхоэктазы).

[48, 49]. Пациентам с осложненными обострениями показано назначение амоксициллина / клавуланата или респираторных фторхинолонов. Ципрофлоксацин рекомендуется в подгруппе риска инфицирования *P. aeruginosa* — с оговоркой, что возникающая резистентность к этому антибиотику снижает его эффективность [50]. Таким образом, перед началом лечения антибиотиками будет разумным по возможности получить культуру мокроты при подозрении на наличие этого возбудителя, чтобы обеспечить последующую коррекцию терапии.

Дополнительная терапия

Обострения являются подходящим временем того, чтобы обсудить с актуальными курильщиками отказ от употребления табака и поощрить их к этому. Еще одним важным вмешательством является оценка правильной техники ингаляции и обучения. В период обострения ХОБЛ при наличии продуктивного кашля можно рассмотреть назначение мукоактивных препаратов (амброксола, N-ацетилцистеина, эрдостеина, карбоцистеина), позволяющих разжижить мокроту и облегчить ее отхождение [51]. Также могут быть полезны специальные методы, помогающие улучшить дренаж дыхательных путей: высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких, высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки или виброакустическая терапия [52].

Отсутствие ответа на первоначальное лечение

Клиническое улучшение при обострении ХОБЛ ожидаемо в течение 48–72 ч после начала терапии, хотя полное излечение занимает еще несколько дней. Отсутствие улучшения или ухудшения должно привести к немедленной повторной оценке. Она должна включать тщательное клиническое обследование для исключения состояний, описанных в дифференциальном диагнозе, и анализ ухудшения сопутствующих заболеваний, симптомы которых совпадают с признаками обострения ХОБЛ. Классическим примером является декомпенсация хронической застойной сердечной недостаточности после обострения, вызванного повышенным стрессом, гипоксемией и задержкой жидкости вследствие приема ГКС. Могут быть полезны дополнительные диагностические тесты, приведенные в табл. 1. Если признаки бактериальной инфекции развились или сохраняются, следует рассмотреть возможность посева мокроты для выявления резистентных патогенов. Если альтернативные диагнозы и сопутствующие заболевания исключены как причина неэффективности лечения, необходимо задуматься о переходе на альтернативный антибиотик и/или добавлении сГКС.

Ведение пациентов с обострениями ХОБЛ в стационаре

Пациентов, состояние которых прогрессирует, несмотря на амбулаторное лечение, или у которых есть показания к госпитализации, лечат в пульмо-

логическом/терапевтическом отделении или ОРИТ в зависимости от тяжести течения заболевания. При госпитализации основные принципы терапии не меняются, также применяются бронходилататоры, антибиотики и ГКС. Однако госпитализация позволяет проводить лечение более интенсивно и с альтернативными путями. Кроме того, в условиях стационара возможны частая оценка признаков ДН и изменений психического и гемодинамического статуса, обеспечение кислородотерапии и респираторной поддержки.

Ведение в пульмонологическом или терапевтическом отделении

Ведение пациентов с обострением ХОБЛ в пульмонологическом/терапевтическом отделении включает в себя разрешение ограничения воздушного потока с помощью ингаляционных КДБА и сГКС, лечение инфекции, сопутствующих заболеваний, обеспечение адекватной оксигенации и тщательный мониторинг.

Бронходилататоры

Принципы бронхорасширяющей терапии при обострении ХОБЛ в условиях стационара аналогичны амбулаторным. Чаще всего КДБА и КДАХ вводят вместе. Небулайзерный путь предпочтительнее в силу его простоты и надежности. По мере улучшения состояния пациента можно уменьшить частоту применения КДБА и перевести на пациентов на ДАИ. Длительнодействующие β_2 -агонисты не подходят для лечения в период обострения. Обычно их прием можно возобновить или начать при выписке.

Системные глюкокортикостероиды

Польза системных ГКС при обострении ХОБЛ подтверждается результатами рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в условиях стационара. Систематические обзоры и метаанализы показали, что при использовании сГКС улучшается функция легких, снижается частота неуспешной терапии и рецидивов, а также сокращается продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Однако эти препараты не позволяют снизить смертность, а их наиболее частым побочным эффектом является гипергликемия [53]. Если нет особых противопоказаний, сГКС следует назначать при всех обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации. Хотя это было обычной практикой в течение последних нескольких десятилетий, в последние годы произошли существенные изменения, касающиеся доз и продолжительности приема стероидов. После опубликованного в 1999 г. исследования SCOPE была подтверждена польза стероидов при обострении ХОБЛ, требующем госпитализации. Стандартом был признан прием 125 мг метилпреднизолона 4 раза в день в течение 3 суток с последующим снижением дозы в течение 14 дней [54]. Хотя последующие исследования показали, что достаточно более

низких доз и более короткой продолжительности приема сГКС, только после результатов исследования REDUCE, опубликованных в 2013 г., текущая доза преднизолона 40 мг в течение 5 дней стала стандартом лечения [55]. Обсервационные исследования показали, что другие режимы дозирования с использованием более высоких доз ГКС связаны с нарастанием числа побочных эффектов, таких как гипергликемия и инфекции. По-видимому, нет существенной разницы в клинических исходах между парентеральным и пероральным введением [53]. Большинство клиницистов предпочитают вводить первые 1–2 дозы парентерально, чтобы избежать нарушения всасывания препаратов, а затем переключаются на пероральное введение. Хотя часто практикуются более длительные курсы сГКС (например, 14 дней с постепенным снижением дозы) при медленной реакции или неэффективности предшествующего короткого курса, такой подход не подтверждается текущими данными и требует изучения.

Более безопасной альтернативой сГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные формы ГКС (будесонид), доставляемые через небулайзер [56].

Антибиотики

Антибиотики доказали свою эффективность при обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации пациентов в стационар. В метаанализе, включавшем 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 803 госпитализированных пациентов, было показано снижение частоты неэффективности лечения в пользу применения антибиотиков (ОР – 0,76; 95%-ный ДИ – 0,58–1,00) [41]. Два исследования с обширными базами данных из США также позволяют уверенно поддержать преимущества антибиотиков при обострении ХОБЛ, демонстрируя меньший процент неэффективности лечения при их применении (ОШ – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,92) [57], а также снижение госпитальной смертности (ОР – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,50–0,73) и повторной госпитализации по поводу ХОБЛ в течение 30 дней (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,79–0,96) [58].

Неясно, должны ли все госпитализированные пациенты получать антибиотики. При этом 1 исследование показало, что безопасно воздерживаться от антибиотиков у пациентов с более легким течением заболевания и без каких-либо клинических признаков бактериальной инфекции. Однако точность критериев бактериальной инфекции у госпитализированных лиц не была проверена должным образом. По нашему опыту, зачастую госпитализированные пациенты с обострением ХОБЛ на вопрос о цвете мокроты заявляют, что чувствуют заложенность в груди, но не могут отхаркивать мокроту из-за сильно ограниченного потока выдоха.

В группу с осложненными обострениями попадают почти все больные, госпитализированные преимущественно по поводу обострения. Кроме

того, подгруппа с риском инфекции *Pseudomonas sp.*, вероятно, больше среди пациентов, нуждающихся в госпитализации, по сравнению с амбулаторными больными, и выделение данного возбудителя связано с повышенной смертностью [59–61]. Тщательная оценка факторов риска инфицирования *Pseudomonas* важна для госпитализированных пациентов, включая анамнез предыдущих микробиологических исследований мокроты. Выбор антибиотиков для госпитализированных пациентов без факторов риска *P. aeruginosa* предполагает респираторный фторхинолон или цефалоспорин третьего поколения (табл. 7). Среди госпитализированных пациентов с риском *P. aeruginosa* выбор антибиотиков включает цефепим, цефтазидим, пиперациллин / тазобактам или ципрофлоксацин. Внутривенная терапия предпочтительна в течение первых 1–2 дней, адекватной является общая продолжительность 5–7 дней.

Противовирусные препараты

Противовирусная терапия рекомендуется амбулаторным или госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ с клиническими и лабораторными признаками гриппозной инфекции. Наиболее часто используется осельтамивир, также недавно появился альтернативный препарат – балоксавир [62].

Кислородотерапия

У пациентов с обострением ХОБЛ и гипоксией назначение кислорода является важным компонентом лечения с целевым P_aO_2 60–70 мм рт. ст. или SpO_2 88–92% [63, 64]. Использование кислорода при тяжелой ХОБЛ сопряжено с риском усугубления гиперкапнии из-за комбинации угнетения вентиляционного драйва, эффекта Холдейна и ухудшения вентиляционно-перфузионного несоответствия. Таким образом, тактика кислородной поддержки при обострении ХОБЛ в начале терапии, постепенное его увеличение и тщательное титрование. Последнее при обострении ХОБЛ позволяет снизить смертность и вероятность гиперкапнии или респираторного ацидоза по сравнению с оксигенацией без титрования [16]. Преобладающим механизмом гипоксемии при обострении ХОБЛ является несоответствие вентиляции и перфузии; следовательно, это легко корректируется низким уровнем кислородной поддержки. Гипоксемия при обострении ХОБЛ, не реагирующая на введение относительно низких доз фракции кислорода во вдыхаемой смеси, – повод оценить наличие альтернативных или сопутствующих диагнозов, таких как легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких или пневмония.

Ведение в отделении реанимации и интенсивной терапии

Показаниями для госпитализации в ОРИТ являются острая гипоксическая или гиперкапническая ДН, отсутствие ответа на низкотоковую оксигенотерапию, измененное психическое состояние па-

циента, невозможность защиты дыхательных путей, тяжелые нарушения гемодинамики. Наряду с применением методов лечения, обсуждавшихся ранее, пациенты с такими признаками требуют тщательного наблюдения и часто — неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

Бронходилататоры

Неинтубированным пациентам обычно проводят интенсивное лечение ингаляционными бронходилататорами — как КДБА, так и КДАХ. Пациентам на ИВЛ такое лечение обеспечивается с помощью ДАИ или небулайзера, которые помещаются в инспираторный контур респиратора.

Системные кортикостероиды

В крупные рандомизированные контролируемые исследования, где изучалась эффективность сГКС при обострении ХОБЛ, не включали пациентов, нуждающихся в ИВЛ. Метаанализ небольших исследований показал незначительную разницу в успешности лечения и показателях смертности между стероидами и плацебо у пациентов как с неинвазивной, так и с инвазивной вентиляцией [66]. Несмотря на отсутствие данных хорошего качества в условиях интенсивной терапии, учитывая значительные преимущества, наблюдаемые у госпитализированных пациентов, обычно применяют сГКС у пациентов с ХОБЛ в ОРИТ. Чаще всего используют парентеральный путь и дозу преднизолона от 40 до 60 мг в сутки в течение 5–7 дней. Важно избегать высоких доз и длительной продолжительности, так как соотношение пользы и риска может оказаться неблагоприятным. При применении ГКС пациенты ОРИТ демонстрируют значительную подверженность вторичным инфекционным осложнениям, как бактериальным, так и грибковым. Также описан диссеминированный аспергиллез у пациентов, находившихся в ОРИТ с обострением ХОБЛ и получавших высокие дозы сГКС [67].

Антибиотики

Одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено с применением антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ в ОРИТ [68]. У 93 пациентов, получавших фторхинолоны, наблюдалось значительное снижение неэффективности лечения, смертности и продолжительности пребывания в стационаре. Выбор антибиотиков в ОРИТ аналогичен таковому у пациентов, госпитализированных в палаты стационара [25, 68].

Респираторная поддержка

Респираторная поддержка необходима пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, сопровождаемым клиническими признаками утомления дыхательных мышц и усиленной работы дыхания, выраженной гипоксией, респираторным ацидозом ($\text{с pH} < 7,35$) и гиперкапнией ($\text{с } P_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт. ст.) или тяже-

лым нарушением гемодинамики [1, 69]. Респираторная поддержка может быть обеспечена с помощью неинвазивной вентиляции с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP) с лицевой маской или путем интубации и ИВЛ.

Пациенты с ХОБЛ, которым проводится неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), имеют более низкий уровень смертности и более короткую продолжительность пребывания в стационаре и ОРИТ. Кроме того, у них реже возникают осложнения, особенно инфекции, по сравнению с пациентами, находящимися на инвазивной вентиляции [70]. Значительный объем данных, включая РКИ, поддерживает использование НВЛ в качестве предпочтительного метода у пациентов с обострением ХОБЛ. НВЛ противопоказана больным, которые не способны сотрудничать, не могут защитить дыхательные пути, имеют измененный психический статус, деформацию лица и высокий риск аспирации [69]. Пациентов, которые не отвечают на НВЛ при ухудшении психического состояния или газов крови, следует быстро перевести на инвазивную вентиляцию.

У пациентов с умеренными гиперкапнией ($P_a\text{CO}_2$ 45–60 мм рт. ст.) и респираторным ацидозом (pH 7,25–7,35) также возможно использование высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) — доставки подогретой и увлажненной кислородно-воздушной смеси через носовые канюли при высокой, до 60 л/мин, скорости потока [71]. Но на сегодня нет четких рекомендаций по использованию ВПКТ при ОДН у пациентов с ХОБЛ.

Инвазивная вентиляция показана пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, сопровождаемым остановкой сердца или дыхания, ОДН с неспособностью переносить НВЛ, измененным психическим статусом, неспособностью защитить дыхательные пути, высоким риском аспирации, сердечными аритмиями и тяжелыми нарушениями гемодинамики [1].

Дополнительная терапия

Госпитализированным пациентам с ХОБЛ необходимы профилактика тромбоза глубоких вен, ранняя физиотерапия и контроль питания. Важное значение имеет консультирование по отказу от курения и обучение обращению с ингаляторами перед выпиской, а также легочная реабилитация, начинающаяся через несколько недель после выписки.

Заключение

Лечение обострений ХОБЛ по-прежнему предполагает комплексный подход к стандартным вмешательствам, обсуждавшимся ранее. Появляющиеся данные показывают, что, за исключением бронходилататоров, целесообразно более избирательное и персонализированное использование методов лечения обострения ХОБЛ. Универсальное назначение системных ГКС и антибиотиков может свести на нет потенциальные преимущества этих вмешательств. Новые методы диагностики и лечения, такие как

применение биомаркеров, антибиотиков и противовоспалительных средств, необходимы для улучшения текущих показателей успешности терапии ХОБЛ. Хорошим примером является выраженное влияние НВЛ на снижение смертности у пациентов с обострением ХОБЛ в критическом состоянии.

Литература

1. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251–1258.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2023-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
3. Kunadharaju R, Sethi S. Treatment of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 439–451. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.008.
4. Jinjuvadia C, Jinjuvadia R, Mandapakala C et al. Trends in outcomes, financial burden, and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States from 2002 to 2010. *COPD. J Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 14(1): 72–79.
5. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11): 957–963.
6. Antoniu SA, Carone M. Hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on disease and subsequent morbidity and mortality. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 13(2): 187–189.
7. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66: 585–559.
8. Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakir M. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 823–830.
9. Sadatsafavi M, Xie H, Etminan M et al. Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191243.
10. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M et al. Predictors of hospitalized exacerbations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158727.
11. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81–89.
12. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mülken MP et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508–515.
13. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med* 2016; 117: 237–242.
14. Chen CW, Chen YY, Lu CL et al. Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD: a nationwide cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1147–1154.
15. Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7): 1121–1127.
16. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP et al. Pulmonary artery enlargement is associated with cardiac injury during severe exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 149(5): 1197–1204.
17. Yawn BP, Wollan P, Rank M. Exacerbations in the pre- and post-COPD diagnosis periods. *Pragmat Obs Res* 2013; 4: 1–6.
18. Myint PK, Lowe D, Stone RA et al. UK National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration* 2011; 82(4): 320–327.
19. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136(2): 376–380.
20. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1589–1598.
21. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2): 380s–385s.
22. Desai H, Eschberger K, Wrona C et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3): 303–309.
23. Jacobs DM, Pandit U, Sethi S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: should we use antibiotics and if so, which ones? *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32(2): 143–151.
24. Sethi S, File TM, Dagan R. Acute exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and therapy; first, determine the cause of the worsening symptoms. *J Respir Dis* 2003; 24(6): 257–263.
25. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология* 2014; 6: 65–72.
26. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129(2): 317–324.
27. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146(3): 57.

28. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131(1): 9–19.
29. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196–204.
30. Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638–1645.
31. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023. URL: [2https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2022-REPORT-ver1.0wms.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2022-REPORT-ver1.0wms.pdf).
32. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741–750.
33. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653–654.
34. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ et al. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD011826.
35. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003900.
36. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(3): 276–293.
37. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48–55.
38. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44(3): 789–791.
39. Huang YJ, Sethi S, Murphy T et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014; 52(8): 2813–2823.
40. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017; 49(3): 1600791.
41. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010257.
42. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology—impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18(4): 861–882, ix.
43. Balter MS, La Forge J, Low DE et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J* 2003; 10(5): 248–258.
44. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17(5): 928–933.
45. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 17–27.
46. Desai H, Richter S, Doern G et al. Antibiotic resistance in sputum isolates of *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease is related to antibiotic exposure. *COPD* 2010; 7(5): 337–344.
47. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(1): 153–160.
48. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2): 150–157.
49. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(6): 492–499.
50. Rehman A, Patrick WM, Lamont IL. Mechanisms of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: new approaches to an old problem. *J Med Microbiol* 2019; 68(1): 1–10.
51. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2012; 6: 96–102.
52. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2016; 26(4): 466–472.
53. Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001288.
54. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941–1947.
55. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21): 2223–2231.

56. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2003; 5: 81–88.
57. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303(20): 2035–2042.
58. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143(1): 82–90.
59. Gallego M, Pomares X, Espasa M et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 103.
60. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1072–1078.
61. Parameswaran GI, Sethi S. Pseudomonas infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Microbiol* 2012; 7(10): 1129–1132.
62. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385(9979): 1729–1737.
63. Austin MA, Wills KE, Blizzard L et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
64. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55(7): 550–554.
65. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1983–1990.
66. Abroug F, Ouanes I, Abroug S et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 32.
67. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27(1): 59–67.
68. Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020–2025.
69. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. Пульмонология 2017; 27(2): 232–249.
70. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2): 1602426.
71. Pisani L., Astuto M., Prediletto I., Longhini F. High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review. *Pulmonol* 2019; 25(6): 348–354.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

3.3. Иммуитет к дифтерии, столбняку и гепатиту В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

М.П. Костинов, В.Б. Полищук

3.3. Immunity to diphtheria, tetanus and hepatitis B in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail P. Kostinov, Valentina B. Polishchuk

Алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), приведенный в современных Национальных клинических рекомендациях, предполагает: независимо от тяжести течения, всем без исключения пациентам показаны специфические мероприятия, среди которых вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Однако профилактика других инфекционных заболеваний путем вакцинации у данного контингента пациентов не отражена ни в документах. Исключение составляет Национальный календарь профилактических прививок, где указана необходимость ревакцинации против дифтерии и столбняка каждые 10 лет, а в возрасте до 55 лет – вакцинация против гепатита В. При оказании специализированной медицинской помощи взрослому населению пульмонологи и фтизиатры не придают должного внимания проведению профилактических прививок в соответствии с возрастом больного. Это ведет к тому, что взрослые пациенты с хронической патологией респираторного тракта в декретированные сроки не получают необходимые прививки, в результате чего утрачивают специфический иммунитет ко многим инфекциям, среди которых дифтерия, столбняк, гепатит В. Исследование иммунной прослойки населения к дифтерийной инфекции в последние годы показало снижение напряженности иммунитета среди взрослых от 50 лет и старше, где доля серонегативных лиц превышает 10% [1]. Что касается респираторных инфекций, то пациенты с ХОБЛ относятся к группе риска из-за особенностей функционирования иммунной системы [2–4]. Тем не менее у таких больных возможен синтез антител в ответ на введение вакцинных препаратов, причем без развития необычных реакций в поствакцинальном периоде; проведенная иммунизация положительно влияет на состояние, связанное с течением основного заболевания [5–8]. Кроме того, она может иметь терапевтический эффект, характеризующийся элиминацией бактериальных патогенов [9, 10], восстановлением дефектов в иммунной системе, улучшением функций бронхолегочной системы и качества жизни пациентов [11–13]. Имеются данные по оценке уровня защиты против дифтерии,

столбняка и гепатита В у больных с ХОБЛ, влиянию вакцинации на течение заболевания и формирование специфического иммунитета, однако они немногочисленны [14–16]. В связи с этим целью проведенного исследования явилась оценка клинического эффекта и иммуногенности ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В у пациентов с ХОБЛ.

В исследовании участвовали 120 больных ХОБЛ и 67 здоровых лиц в возрасте 35–60 лет. Для вакцинации использовали следующие препараты: Бубо[®]-М и вакцина против гепатита В (ЗАО «Комбиотех», Россия). Вакцина Бубо[®]-М представляет собой комбинацию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на геле гидроксида алюминия. В 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг рекомбинантного дрожжевого HBsAg, 5 флокулирующих единиц дифтерийного и 5 анитоксинасвязывающих единиц столбнячного анатоксинов. В соответствии с инструкцией по применению 33 больным (1-я группа) вводили вакцину Бубо[®]-М трехкратно по схеме 0–1–6 мес. Пациентам 2-й группы, в которую вошли 28 человек, Бубо[®]-М вводили однократно, а в дальнейшем они получали 2 дозы вакцины против гепатита В через 1 и 6 мес. В 3-й группе, которую составили 34 больных ХОБЛ, проводили вакцинацию только против гепатита В по схеме 0–1–6 мес. Рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В представляет собой сорбированный на гидроксиде алюминия белок (HBsAg), синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей и содержащий детерминанты поверхностного антигена вируса гепатита В. В 1 мл препарата содержится 20 мкг HBsAg и 0,5 мг гидроксида алюминия, консервант отсутствует. Вакцину вводили в дельтовидную мышцу в дозе 1мл. В 4-ю группу вошли 25 больных, которым для форсификации поствакцинального иммунного ответа при каждом применении вакцины против гепатита В однократно вводили в другое плечо 2 ед. Аффинолейкина[®] подкожно, разведенного в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Имму-

номодулирующий препарат Аффинолейкин® – это комплекс низкомолекулярных белков, выделенных из мембран лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицином (5,4 мг в ампуле). Здоровые лица (контроль) в группе А, насчитывающей 34 человека, были вакцинированы против гепатита В по схеме 0–1–6 мес., а 33 лица группы В получили вакцину Бубо®-М однократно.

Частота рецидивов ХОБЛ и присоединения острых респираторных инфекций в течение года до и после вакцинации

В ходе исследования выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ у пациентов, получавших 3 дозы Бубо®-М (1-я группа) в течение года от начала вакцинации с $2,4 \pm 0,3$ до $1,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Аналогичный эффект получен у пациентов с ХОБЛ из 4-й группы, которые одновременно с вакциной против гепатита В получали препарат Аффинолейкин®: число обострений основного заболевания снизилось в 1,5 раза с $2,5 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах различий по частоте обострений ХОБЛ в указанные сроки наблюдений не выявлено.

Следовательно, введение препарата Бубо®-М может оказывать неспецифическое иммунокорректирующее влияние, характеризующееся увеличением длительности ремиссии хронического заболевания, сопоставимой с результатами использования вакцины против гепатита В на фоне иммуностропного препарата, т. е. с интенсификацией механизмов поствакцинального ответа [17]. Кстати, неспецифическому иммунокорректирующему влиянию вакцинных препаратов в настоящее время придается особое внимание как способу снижения осложнений инфекционных заболеваний, в т. ч. при течении COVID-19 [18–21].

Поствакцинальные антитела к вирусному гепатиту В

При исследовании уровней антител в процессе вакцинации моно- или комбинированной вакцины против вирусного гепатита В установлены определенные закономерности сероконверсии. В качестве защитного титра рассматривали концентрацию анти-НВs в 10 мМЕ/л. Уровень анти-НВs в пределах 10–100 мМЕ/мл классифицировали как низкий, 101–1 000 мМЕ/мл – средний, > 1 000 мМЕ/мл – высокий. Так, в 1, 2 и 3-й исследуемых группах через 1 мес. после введения 1-й дозы препарата серопозитивность отмечалась у 33,3; 35,7 и 29,4% пациентов соответственно. При этом титры анти-НВs были зарегистрированы в пределах низких концентраций, что существенно отличалось от показателей здоровых лиц, у которых сероконверсию наблюдали в 76,5% случаев, а у 47,1% привитых титры антител достигали средних значений. Среди пациентов 4-й группы, так же как и в группе контроля (здоровых), через 1 мес. после 1-й дозы серопозитивность определялась у 69% привитых, причем у 38% из них титры антител достигли средней концентрации.

Через 1 мес. после 2-й вакцинации в 1, 2 и 3-й группах у 72,7; 71,4 и 58,9% пациентов с ХОБЛ регистрировали низкие и средние значения титров анти-НВs, при этом оставались серонегативными 27,3; 28,6 и 41,1% больных соответственно. Среди пациентов 4-й группы и здоровых лиц через 1 мес. после 2-й вакцинации серопозитивность наблюдалась уже у 85,9 и 87,3% соответственно, причем титры анти-НВs были отмечены преимущественно в пределах средних концентраций, а в 8,9 и 17,6% случаев – в высоких.

Во всех исследуемых группах 100%-ная сероконверсия была достигнута только после введения 3-й дозы вакцины. Спустя 6 мес. после окончания вакцинации все пациенты оставались серопозитивными.

Таким образом, при изучении иммунного ответа на введение моно- или комбинированной вакцин против вирусного гепатита В у пациентов с ХОБЛ выявлено значительное замедление синтеза антител к НВs-антигену. Это явление характерно для пациентов с коморбидными состояниями, независимо от применяемой вакцины [22, 23]. Только введение иммуномодулирующего препарата Аффинолейкин® приводит к интенсификации иммунного ответа в процессе вакцинации: сероконверсия достигает показателей здоровых лиц. Такие подходы с применением иммуностропных средств, позволяющие интенсифицировать специфические поствакцинальные антитела у пациентов с различными расстройствами здоровья, применяются в практике с 1970 г. [24–29].

После 1-го введения и комбинированной, и моновакцины против гепатита В среднее геометрическое значение антител у пациентов с ХОБЛ не достигает протективных значений, в отличие от здоровых лиц и больных, вакцинированных с Аффинолейкином®. Спустя 1 мес. после 2-й вакцинации у всех участников исследования значительно повысилось содержание антител к НВs-антигену. Однако у пациентов 1, 2 и 3-й групп уровень антител был ниже, чем у здоровых лиц и в 4-й группе, составив $53,7 \pm 7,6$; $50,6 \pm 1,1$ и $95,2 \pm 14,2$ мМЕ/мл по сравнению с $630,5 \pm 147,8$ и $427,4 \pm 74,8$ мМЕ/мл соответственно ($p < 0,001$). Через 1 мес. после 3-го введения вакцинных препаратов уровень антител продолжал нарастать, причем разница между группами нивелировалась. Спустя 6 мес., после законченной вакцинации, содержание антител во всех группах сохранялась в пределах высоких протективных значений.

Поствакцинальные антитела к дифтерийному анатоксину

С целью оценки иммунологической эффективности ревакцинации против дифтерии и столбняка пациентов с ХОБЛ изучено содержание антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам в динамике. Значения противодифтерийных и противостолбнячных антител определяли микрометодом реакции пассивной гемагглютинации. В качестве защитных

титров рассматривали концентрацию противодифтерийных и противостолбнячных антитоксических антител 1 : 40 и 1 : 20 соответственно.

Выявлено, что у больных ХОБЛ исходный уровень ротиводифтерийных антитоксических антител ниже протективных значений, при этом различия с контрольной группой отсутствовали. У здоровых лиц через 1 мес. после вакцинации отмечалась 100%-ная сероконверсия, тогда как у 30,3% пациентов 1-й группы и 32,1% 2-й наблюдалась серонегативность. При этом в 1-й и 2-й группах антитела к дифтерийному анатоксину были определены на протективном уровне (1 : 78,3 и 1 : 80 соответственно), но их показатели были значительно ниже по сравнению с контрольной группой (1,0 : 1 276,1; $p < 0,01$).

Введение 2-й дозы вакцины Бубо[®]-М пациентам с ХОБЛ привело к нарастанию антител до 1 : 362,9 (1-я группа). К тому же у пациентов 2-й группы, получавших только 2-ю дозу моновакцины против гепатита В, также повысилась концентрация антител к дифтерийному анатоксину до 1 : 487,4. Однако в 21,2 и 14,3% случаев у больных 1-й и 2-й группы сероконверсия по-прежнему отсутствовала. При этом у здоровых лиц в те же сроки наблюдения (спустя 2 мес. после введения препарата Бубо[®]-М) антитела к дифтерийному анатоксину составили 1 : 2 680,8 — значительно выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,01$).

Через 1 мес. после 3-й вакцинации рост антител продолжился и составил в 1-й группе 1 : 1 907,8 и во 2-й (привитые 1 дозой Бубо[®]-М) — 1 : 1 998,6; этот показатель был ниже, чем в контрольной группе А — 5 126,8 ($p < 0,05$). При этом доли лиц с непротективными значениями антител составили 6,1 и 3,5% соответственно. Спустя 6 мес. после законченной вакцинации значения антител у пациентов с ХОБЛ не отличались от показателей контрольной группы и составили 1 : 4 867,9 и 1 : 5 120 в 1-й и 2-й группах соответственно. При этом у пациентов, получивших препарат Бубо[®]-М трехкратно, наблюдали 100%-ную сероконверсию, тогда как при сочетании 1 дозы препарата Бубо[®]-М и 2 доз вакцины против вирусного гепатита В серонегативность в отношении дифтерийного анатоксина отмечалась у 1 пациента (3,5%) и после завершения курса вакцинации.

Поствакцинальные антитела к столбнячному анатоксину

Анализ уровня антител к столбнячному анатоксину через 1 мес. после 1-й вакцинации показал, что значения антител в 1-й и 2-й группах были ниже, чем у здоровых лиц, и составили 1 : 85,2; 1 : 110,4 и 1 : 1 422,4 соответственно ($p < 0,01$). При 100%-ной сероконверсии среди здоровых лиц доля серонегативных среди больных ХОБЛ I и II групп составила 36,4 и 25% соответственно. Спустя 1 мес. после 2-й вакцинации в обеих исследуемых группах отмечен рост антител до 1 : 438,5 и 1 : 409,9 соответственно, что

не достигало значений контрольной группы — 1 : 2 860,2 ($p < 0,01$). При этом у 18,2 и 17,9% пациентов с ХОБЛ титр антител был ниже протективных значений. Введение 3-й дозы в 1-й и 2-й группах привело к значительному росту антител к столбнячному анатоксину до 1 : 2 652,2 и 1 : 2 723,9; доли серонегативных лиц составили 6,1 и 7,1% соответственно. Спустя 6 мес. после 3-й вакцинации содержание противостолбнячных антител у больных ХОБЛ существенно не отличалось от такового у здоровых лиц, составив 1 : 5 211,4; 1 : 4 594,6 и 1 : 5 560,6 соответственно. Все наблюдаемые пациенты с ХОБЛ стали серопозитивными.

Таким образом, проведенное исследование показало, что больные ХОБЛ в возрасте 35–60 лет, будучи исходно серонегативными в отношении дифтерийного и столбнячного токсинов, составляют группу риска по данным инфекциям. Отмечена высокая иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и столбняка препаратом Бубо[®]-М. Особенностью формирования поствакцинального иммунного ответа у больных ХОБЛ является замедленное нарастание концентрации антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Преимущество трехкратного введения над однократным заключается в отсутствии серонегативности у пациентов после окончания курса вакцинации.

Данные о состоянии цитокинового статуса при формировании поствакцинального иммунитета у больных с хронической патологией скудны и противоречивы. У пациентов с ХОБЛ уровень С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и -8, а также фактора некроза опухоли- α исходно был высоким. Не выявлено значимой динамики содержания указанных показателей через 1, 2 и 12 мес. после вакцинации против гепатита В, дифтерии и столбняка в сравнении с исходными данными, за исключением пациентов 4-й группы, получавших вакцину гепатита В и Аффинолейкин[®]. В этой группе в поствакцинальном периоде отмечается снижение изучаемых показателей вследствие того, что сократилось число рецидивов заболевания и случаев респираторных инфекций. Это свидетельствует о положительном влиянии сочетанной вакцинации против вирусного гепатита В с иммуномодулятором Аффинолейкин[®] на течение основного заболевания.

Таким образом, вакцинация против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В пациентов с ХОБЛ безопасна, поскольку не сопровождается обострением основного заболевания и ухудшением функциональных показателей в поствакцинальном периоде, а также не вызывает развития нежелательных явлений. Трехкратное введение препарата Бубо[®]-М и сочетанное использование иммуномодулятора Аффинолейкина[®] с вакциной против гепатита В приводит к снижению количества обострений, а в последнем случае — и частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года после 1-й вакцинации [30–33].

Особенности иммунизации пациентов с измененной реактивностью

Сколько существует вакцинация, столько и остается актуальной эта тема. Она будет обсуждаться все время, пока человек придумывает «антидоты» защиты от новых инфекций. Еще более важной является проблема вакцинации не только детей, но и взрослых с нарушениями здоровья в период эпидемий и пандемий, таких как последняя — связанная с SARS-CoV-2. Тем не менее всегда надо иметь в виду, что *любая патология, сохраняющаяся у человека в течение его жизни, служит предиктором неблагоприятного исхода в случае инфицирования* патогенами различной природы. В подобной ситуации вакцинация дает шанс выжить.

На практике принято выделять группы риска по отношению к проведению вакцинации, причем этому придавалось значение с момента осуществления иммунизации в нашей стране. На современном этапе представители этих групп риска, или т. н. пациенты с измененной реактивностью, рассматриваются как приоритетные или основные при проведении вакцинопрофилактики, поскольку предсказуемы вероятность инфицирования и отличная от здоровых тяжесть течения заболевания, как и потенциально неблагоприятный исход. Давно обоснована безопасность вакцинации пациентов, страдающих различными сопутствующими заболеваниями. Если провести обзор источников за последние 10–15 лет, то не найдется ничего нового, за исключением апробации очередных вакцинных препаратов среди различных когорт населения. Итак, дифтерийные и столбнячные анатоксины для профилактики соответствующих инфекций вошли в Национальный календарь профилактических прививок с 1950-х гг., а вакцина против гепатита В — с 1990-х гг., и, следовательно, соответственно не возникает сомнений в их безопасности, иммуногенности. Напротив, благодаря развитию иммунологии на современном этапе доказано, что эти препараты оказывают не только профилактический, но и терапевтический эффект, характеризующийся восстановлением параметров иммунного статуса и стабилизацией клинического состояния у пациентов с коморбидными заболеваниями [34–36].

Наиболее часто вызывает вопросы тактика вакцинации следующих групп пациентов: страдающих аллергическими, неврологическими, бронхолегочными заболеваниями; больных с патологией почек, печени, с гематологическими, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом, ревматологическими проблемами, метаболическим синдромом и др.); пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты; пациентов с ЛОР-патологией и другими нарушениями здоровья.

Перечислим основные принципы, которых целесообразно придерживаться при вакцинации пациентов с измененной реактивностью [37–43].

1. Вакцинацию проводят в период ремиссии основного заболевания (через 2–4 нед.) на фоне ба-

зисной терапии, или при достижении стабильных клинических симптомов, или в состоянии компенсации или субкомпенсации, или в период клинико-лабораторной ремиссии.

2. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (ревматология, онкология, трансплантология), вакцинация проводится до планируемой иммуносупрессивной (химиотерапии) не менее чем за 2 нед. до начала либо не ранее чем через 3 мес. после окончания химиотерапии. В случае постоянной иммуносупрессивной терапии вакцинацию инактивированными препаратами можно руководствоваться принципам, указанными в пункте 1, но обязательно с мониторингом уровня поствакцинальных антител и с введением дополнительных доз вакцины до достижения протективных значений.

3. После перенесенных ОРИ вакцинацию проводят через 2–4 нед.

4. Предпочтительно сочетанное (одномоментное) введение вакцинных препаратов (кроме БЦЖ-М).

5. С целью предотвращения обострения фоновой патологии представляется целесообразным дифференцированное использование медикаментозных средств (противоаллергических, жаропонижающих, сосудистых, ноотропных, мочегонных, противосудорожных и др.).

6. В сезон ОРИ вакцинацию можно сопровождать топическими иммуностропными средствами, применение которых будет способствовать уменьшению частоты присоединения инфекций при посещении детских учреждений [44–46].

Заключение

Вакцинация является безопасной для всех категорий пациентов детей и взрослых и приводит к формированию специфических антител, оказывает эпидемиологический эффект, положительно сказывается на ремиссии основного заболевания. Вполне разумен индивидуальный подход к каждому пациенту, независимо от его клинического и социального статуса. Глубокое осмысление и реализация на практике таких принципов будут способствовать стратегическому изменению отношения и восприятия проблем иммунизации, к которой, как показало время, падает доверие населения.

Литература

1. Якимова Т.Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016.

2. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни 2003; 4: 48–52.

3. Афлятунова С.Ф. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2011.

4. Новиков Д.К., Смирнова О.В., Новиков П.Д. Первично-вторичный иммунодефицит – основа патогенеза хронической обструктивной болезни легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; 2: 46–54. doi: 10.14427/jipai.2015.2.46.
5. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Практическое руководство / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009.
6. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; 4: 80–84.
7. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2004; 6(19): 24–27.
8. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; 4: 76–80.
9. Костинов М.П., ред. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007.
10. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004.
11. Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо-23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии 2005; 2: 83–85.
12. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Рыжов А.А. Оценка показателей функции внешнего дыхания и теста с шестиминутной ходьбой через 6 месяцев после комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский альманах 2010; 3(12): 169–173. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_46494882.pdf.
13. Респираторная медицина: руководство / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: Литтерра, 2017. Т. 2.
14. Кулакова Н.А., Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинова Т.А. Вакцинация против вирусных инфекций пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2012; 5 (66): 60–66. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18045726_70600259.pdf.
15. Протасов А.Д., Кулакова Н.А., Жестков А.В. и др. Вакцинопрофилактика бактериальных инфекций у больных ХОБЛ. Фундаментальные исследования. 2012; 8 (2): 474–479. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18304421_44044930.pdf.
16. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.
17. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач 2010; 4: 9. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23088005_83787972.pdf.
18. Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(5): 24–29. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11654212_46508614.pdf.
19. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2020.
20. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии / под ред. М.П. Костинова, И.И. Абабя. М.: Группа МДВ, 2019.
21. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.
22. Костинов М.П., Гервасиева В.Б., Балаболкин И.И. и др. Вакцинопрофилактика дифтерии и столбняка у детей, страдающих бронхиальной астмой и астматическим бронхитом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1993; 70(3): 76–80.
23. Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: автореф. дисс. ... д-ра мед наук. М., 1993.
24. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья / под ред. М.П. Костинова. М.: МДВ, 2006.
25. Абрамова А.Н. Влияние Бестима и Беталейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005.
26. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина, 1997.
27. Шамшева О.В., Осипова М.А., Поляков В.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В у детей со злокачественными опухолями. Детские инфекции. 2003; 4: 10–13. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908864_94061562.pdf.
28. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1997.
29. Голубцова О.И., Петрова Т.И., Костинов М.П. Клиническая эффективность применения отечественного иммуномодулятора «Аффинолейкин»

у детей с рецидивирующим бронхитом. Российский аллергологический журнал 2006; 1: 34–38.

30. Кулакова Н.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Иммунизация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с помощью вакцин Бубо®-М и против гепатита В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2010; 4: 27–31.

31. Костинов М.П., Чикина Е.Ю., Кулакова Н.А. и др. Эффективность вакцинации против гепатита В у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности коррекции иммунного ответа. Вопросы вирусологии 2015; 60(6): 9–14. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24833997_99341866.pdf.

32. Костинов М.П., Кулакова Н.А., Магаршак О.О. и др. Иммуногенность и клиническая эффективность ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и гепатита В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2017; 16(4): 44–51. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/294/295>.

33. Костинов М.П., Кулакова Н.А. Иммуномодуляция при вакцинации больных ХОБЛ. LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2018.

34. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. 2-е изд. М.: Медицина для всех, 2000.

35. Костинов М.П., Малеев В.В. Ниб-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998.

36. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2013.

37. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2002.

38. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009.

39. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004.

40. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыха-

ния в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология 2015; 2(25): 1–19. URL: https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf

41. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов / под ред. О.М. Драпкиной. М., 2019. URL: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2019/06/algoritmyi.pdf>

42. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ, 2022.

43. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство. 2-я версия. М.: ПедиатрЪ, 2022.

44. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006.

45. Иммуномодуляторы и вакцинация. Руководство / под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьева. М.: 4Мпресс, 2013.

46. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)

ГЛАВА 4. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ

С.Д. Горбунков, М.В. Самсонова, О.В. Лукина, Л.Д. Кирюхина

CHAPTER 4. LUNG EMPHYSEMA

Stanislav D. Gorbunkov, Maria V. Samsonova, Olga V. Lukina, Larisa D. Kiryukhina

Впервые эмфизему легких (ЭЛ) описал *Matthew Baillie* в труде «Патологическая анатомия некоторых из самых важных частей человеческого тела» (1793): «При открытии грудной клетки необычно то, что легкие не спадаются и заполняют полностью пространство с обеих сторон сердца, при более тщательном осмотре их ячейки переполнены воздухом, как будто на их поверхности находится огромное количество маленьких пузырьков». В 1826 г. *Rene Laennec* в трактате «О непрямой аускультации при заболеваниях грудной клетки» заметил: «Легкие при эмфиземе сильно выпячены, их очень трудно сплющить и сделать более податливыми. При пальпации они дают ощущение пуховой подушки. Размер видимых пузырьков увеличивается, они становятся неодинаковыми».

Определение ЭЛ сформулировано на симпозиумах в Лондоне (1958), Женеве (1960), Москве (1962), и не претерпело с тех пор значительных изменений. Основная роль в окончательном определении термина признается за Национальным институтом сердца, легких и крови (*National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI, США*), в 1985 г. опубликовавшем доклад рабочей группы под названием *The definition of emphysema*: «Эмфизема легких – необратимое увеличение воздушных пространств ацинуса, сопровождающееся деструкцией альвеолярных стенок без сопутствующего фиброза» [1].

Клинически повышение воздушности легких связано с необратимой бронхиальной обструкцией – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В редакции Европейского респираторного общества от 2017 г. она определяется как распространенное заболевание, поддающееся предотвращению и лечению и характеризующееся устойчивым ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с многолетним воспалительным ответом бронхов и легких на токсичные частицы или газы [2]. В прогрессировании ХОБЛ большую роль играют различные факторы риска, которые разделяют на несколько групп: внутренние и внешние, предполагаемые и доказанные [3, 4]. Большинство авторов сходятся во мнении, что вдыхание вредных частиц и га-

зов является основной причиной, запускающей процессы хронического воспаления в дыхательной системе; оно приводит к появлению необратимой бронхиальной обструкции, бронхиту и иных симптомов, прогрессирующих с той или иной скоростью [5–7]. Агрессивные агенты, содержащиеся в табачном дыме, влияют на все ткани дыхательной системы – паренхиму, верхние и нижние дыхательные пути, сосуды легких, – и запускают комплекс патологических реакций, приводящих к анатомическим изменениям, которые, в свою очередь, снижают основную функцию легких [8, 9]. Большое значение в развитии ХОБЛ имеют профессиональные факторы внешней среды [5, 6, 10] и генетическая предрасположенность [8, 11]. Клинические признаки заболевания у части пациентов появляются в возрасте моложе 40 лет, но в основном симптомы появляются именно к этому возрасту [3].

Как правило, ХОБЛ сопровождает ЭЛ с волнообразным течением, рецидивами инфекционных обострений, после которых наблюдается ступенчатое необратимое ухудшение дыхательной функции [12]. Наиболее частыми причинами обострения выступают инфекционные заболевания, вызванные различными возбудителями [13, 14]. Рецидивы инфекционных обострений являются основным фактором прогрессирования бронхиальной обструкции [12, 15]. Также у значительной части пациентов отмечается снижение перфузии паренхимы легких, в т. ч. за счет эмболии мелких ветвей легочной артерии и поражения различных отделов микроциркуляторного русла. Так, по результатам патологоанатомических исследований острые нарушения кровообращения у больных ХОБЛ являются причиной смерти в 28–51% случаев [9, 16]. Вместе с ХОБЛ влияние оказывают сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, аритмии) [13, 17].

В настоящее время ни одна из теорий развития ЭЛ (сосудистая, механическая, протеазно-антипротеазного дисбаланса, нарушения баланса повреждения и регенерации) не в состоянии объяснить все

процессы и патологические изменения, наблюдающиеся у этой категории больных. Вероятно, в каждом случае имеет место определенное сочетание тех или иных нарушений. В последние годы активно изучаются несколько потенциальных патогенетических факторов ЭЛ, в т. ч. в качестве возможных мишеней для новых лекарственных препаратов.

Если роль избытка нейтрофильной эластазы в патогенезе ЭЛ исследуется уже более 40 лет, то другая группа протеолитических ферментов — матриксные металлопротеиназы (ММП) — и ее вклад в патологические процессы в легких активно обсуждаются лишь в последнее десятилетие. ММП (синоним — матриксин) — группа протеаз, содержащих в своем активном центре молекулу цинка. Их физиологическая роль состоит в облегчении внутриклеточного движения различных клеток, в частности миграции нейтрофилов в зону воспаления. ММП играют важную роль в ангиогенезе — как в физиологических, так и в патологических условиях. Для образования новых сосудов необходимо, чтобы эндотелиальные клетки могли проникать в ткань, окружающую сосудистую стенку. ММП, расщепляя белки базальной мембраны, способствуют этому процессу. Кроме того, ММП индуцируют выработку сосудистых факторов роста — медиаторов ангиогенеза. Напротив, природные тканевые ингибиторы металлопротеиназ, подавляя активность ММП, замедляют процессы сосудистого роста и клеточное передвижение, обладают противоопухолевыми свойствами [18].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) определяет рост и жизнеспособность эндотелиальных клеток, в т. ч. в легочных капиллярах. Его подавление вызывает апоптоз эндотелия, редукцию сосудов и, вероятно, способствует деструкции межальвеолярных перегородок. В легочной ткани у больных с тяжелой ЭЛ количество VEGF и его рецепторов, определенное иммуногистохимическим методом, значительно ниже, чем у здоровых [19]. На ранних этапах ХОБЛ продукция VEGF резко возрастает в противоположность крайне тяжелой стадии, когда наблюдается значительное снижение его концентрации [20, 21]. Искусственная блокада рецепторов VEGF у крыс приводит к развитию ЭЛ, причем продукты оксидативного стресса усиливают этот процесс.

Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) является одним из важнейших цитокинов фиброгенеза. Его уровень значительно повышается при интерстициальных болезнях легких, сопровождающихся фиброзом. В последние годы появились свидетельства того, что TGF- $\beta 1$ выполняет протективные функции в отношении деструкции легочной паренхимы [22]. Он способен подавлять продукцию ММП и стимулировать образование эластина [23, 24]. Физиологическая роль TGF- $\beta 1$ состоит в стимуляции восстановления баланса клеток, подвергшихся апоптозу, и ускорении репаративных процессов при воспалении. В случае его избыточной продукции ис-

ходом воспаления становится фиброз. Замечено, что у мышей с дефектом сигнальной системы TGF- $\beta 1$ фиброз не развивается, зато очень быстро прогрессирует ЭЛ [25]. У больных ХОБЛ также наблюдается снижение продукции TGF- $\beta 1$ [26].

Апоптоз служит универсальным естественным механизмом запрограммированной смерти клеток, выполнивших свою физиологическую роль. Воспаление любой локализации резко ускоряет апоптоз. При ЭЛ данному процессу в наибольшей степени подвержены альвеолоциты I типа и эндотелиальные клетки легочных капилляров [27]. В процессе апоптоза погибшие клетки захватываются макрофагами и подвергаются «перевариванию». При этом макрофаги экспрессируют целый ряд субстанций, направленных на восстановление структуры ткани, в т. ч. VEGF, TGF- $\beta 1$ и антипротеазы. Важно, что адекватная макрофагальная реакция не допускает разрушения клеточной стенки до поглощения клетки макрофагом и таким образом предотвращает антигенную стимуляцию. Существуют доказательства снижения при ХОБЛ макрофагальной активности в отношении клеток, подвергшихся апоптозу [28]. Возможно, это связано с разрушением фосфатидилсеринных рецепторов на поверхности макрофагов в условиях избытка нейтрофильной эластазы [29]. Как бы то ни было, снижение активности макрофагов приводит к подавлению экспрессии VEGF и TGF- $\beta 1$.

«Порочные круги» патогенеза эмфиземы

Апоптоз уменьшает активность репаративных процессов в альвеолярной ткани и капиллярах, а также ослабляет антипротеазный резерв. Кроме того, распад подвергшихся апоптозу клеток ведет к каскаду цитокиновых реакций и миграции нейтрофилов с высвобождением протеаз. Таким образом, существует ряд взаимодействующих патогенетических механизмов, которые, объединяясь в «порочные круги», создают условия для неуклонного прогрессирования ЭЛ даже при прекращении действия экзогенных индуцирующих факторов, таких как курение и хроническое ингаляционное действие поллютантов.

Важным для определения нозологической самостоятельности ЭЛ является вопрос о том, возможно ли ее развитие без предшествующего воспаления. Ряд исследований по подавлению рецепторов VEGF подтверждает такую возможность. Кроме того, существуют и другие невоспалительные модели ЭЛ. В эксперименте на крысах показано, что введение высоких доз системных глюкокортикостероидов (сГКС) — 2 мг/кг метилпреднизолон — уже через 1 нед. приводит к значимому увеличению альвеолярного пространства и деструкции легочного каркаса [30]. Эти изменения коррелировали с возрастанием уровня ММП9. Если животные получали ингибитор ММП9, эмфизематозные изменения не развивались. Другими невоспалительными моделями ЭЛ могут

считаться сенильная ЭЛ и ЭЛ голодающих. Если в первом случае механизм развития ЭЛ объясняется старческой инволюцией эластического каркаса легких и системными нарушениями микроциркуляции, то патогенез ЭЛ вследствие длительного голодания не вполне понятен. Так, из 370 аутопсий умерших узников Варшавского гетто, существовавшего в годы Второй мировой войны, в 50 случаях была обнаружена ЭЛ, причем > 60% составляли лица моложе 40 лет [31]. В дальнейшем исследования на крысах, лишенных пищи [32], и наблюдения у людей с нервной анорексией выявили эмфиземоподобные изменения, которые могли нивелироваться до нормы при возвращении к естественному режиму питания. Существуют два гипотетических объяснения развития ЭЛ у голодающих. Первое говорит о том, что при голодании снижается синтез структурных белков легочной паренхимы, а второе представляет эмфизему как компенсаторный механизм, необходимый для снижения кислородной нагрузки (кислород ускоряет процессы расщепления жировой, мышечной и других тканей).

Анатомические изменения при ХОБЛ затрагивают все отделы дыхательной системы: верхние и нижние дыхательные пути, паренхиму и сосуды легких [3, 13, 33, 34]. В основе постоянного прогрессирования заболевания лежит воспалительный процесс (экссудативное и продуктивное воспаление в дыхательных путях, паренхиме и сосудах легких), которому противостоят защитные механизмы легких [3, 9]. Эффективность этих механизмов обусловлена как эндогенными факторами, так и воздействием внешних агентов [35–37].

В дыхательных путях (трахея, хрящевые бронхи, мелкие бронхи и бронхиолы диаметром более 2 мм) на начальном этапе развития воспалительного процесса наблюдаются гипертрофия и гиперплазия миоцитов, которые по мере прогрессирования заболевания сменяются дистрофией и атрофией. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистом слое увеличивается пролиферация фибробластов и, соответственно, возрастает объем соединительной ткани [38]. Также воспаление в центральных дыхательных путях сопровождается гиперплазией бокаловидных клеток, повреждением и потерей ресничек, множественными изменениями, ведущими к снижению мукоцилиарного клиренса [9].

Воздействие сигаретного дыма и других вредных факторов внешней среды, повторные вирусные инфекции вызывают повторяющиеся процессы повреждения и восстановления, что приводит к травме стенок бронхиол и последующему формированию прогрессирующего стеноза мелких бронхов [5, 12]. Обструкция дыхательных путей на уровне мелких бронхов влечет за собой расширение респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков с прогрессирующим уменьшением альвеолярной поверхности легких. В результате нарушаются вен-

тиляционно-перфузионные соотношения в легком и происходит необратимая потеря эластического каркаса межальвеолярных перегородок [39]. Также важную роль в воспалительном процессе играет сосудистое русло, располагающиеся в стенках мелких бронхиол. В период обострения наблюдается выраженная лейкоцитарная инфильтрация всей стенки, и, поскольку в бронхиолах отсутствует адвентициальная оболочка, воспалительный процесс распространяется на легочную ткань, усиливая ее воспаление [3]. Реактивное полнокровие сосудов вызывает отек и еще большее сужение просвета мелких бронхов и бронхиол. В силу этих особенностей заболевания невозможно применять хирургические методы лечения у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ [40].

Патогистологическая характеристика эмфиземы

На данный момент при гистологическом исследовании принято выделять следующие виды ЭЛ [41]:

1. Центрилобулярная (центриацинарная) формы наиболее распространена. Деструкция ограничивается респираторными бронхиолами и центральными частями ацинуса, которые окружены макроскопически нормальной легочной паренхимой. Основной причиной возникновения такой ЭЛ является расслабление косо расположенных мышечных пучков бронхиол, за счет чего расширяются устья альвеолярных ходов;
2. Панлобулярная (панаацинарная) ЭЛ характеризуется тем, что деструкция стенок альвеол нередко происходит в большей части легочной ткани. В основе семейных форм панаацинарной ЭЛ лежат врожденные нарушения защитных механизмов. Частым, но не единственным примером такой формы является дефицит α_1 -антитрипсина [42];
3. Локализованная (парасептальная, дистальная ацинарная, буллезная) ЭЛ определяется вовлечением в патологический процесс дистальной части ацинуса. Воздушные полости при этом варианте чаще всего имеют субплевральную локализацию.
4. Перифокальная (иррегулярная) ЭЛ возникает, как правило, через несколько лет после формирования очага пневмофиброза за счет поражения стенок рядом расположенных альвеол.

Патоморфологические изменения при ЭЛ касаются прежде всего структурной единицы легких — ацинуса. Ацинус — это целостно реагирующая в условиях патологии структура, представляющая из себя систему разветвлений терминальной бронхиолы, включающая респираторные бронхиолы 3 порядков, альвеолярные ходы, мешочки и альвеолы, открывающиеся в них. По данным Э.Р. Вейбеля (1970), на 1 альвеолярный ход у человека приходится 21 альвеола. Число ацинусов на вторичную дольку колеблется от 3 до 8, иногда достигая 20 [43].

При морфометрическом исследовании легких было установлено снижение площади альвеолярной

поверхности при панлобулярной и центролобулярной эмфиземе. При этом происходит выраженное «обмельнение» полостей альвеол, открывающихся в расширенные за счет расхождения мышечных пучков бронхиолы (рис. 1–4). При этом альвеолы приобретают косое направление, в результате чего наблюдается расширение входов в альвеолы. Выявлено изменение соотношения глубины альвеол и поперечного сечения проводящего отдела бронхиол, составляющее в норме 0,97 и повышающееся при эмфиземе легких до 3,23 [44]. Суммарная ширина респираторных бронхиол при эмфиземе увеличивается незначительно по сравнению с нормальным легким. В то же время соотношение ширины к глубине альвеол в норме ниже 1, а при эмфиземе повышается до 1,5–3,5. Таким образом, при эмфиземе увеличивается объем альвеолярных ходов и мешочков при одновременном уплощении полостей альвеол и снижении суммарной альвеолярной поверхности до 75% [45]. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между увеличением диаметра альвеол и снижением площади альвеолярной поверхности.

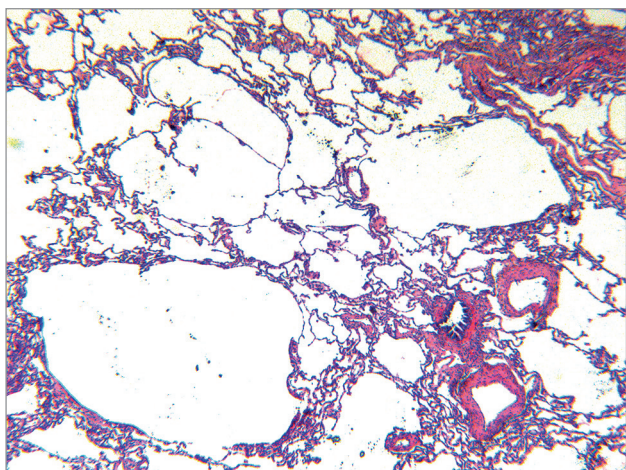


Рис. 1. Центриацинарная эмфизема легких; расширение альвеолярных ходов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 25$

Так, если в норме, по данным Э.Р. Вейбеля, диаметр альвеол составляет в среднем 250 мкм, то при эмфиземе он может увеличиваться до 1 000–4 000 мкм, причем суммарная площадь сокращается с 24,0 до 1,5 мм² [43]. Многие авторы указывают на подобные явления, происходящие в старческом возрасте при отсутствии хронического обструктивного бронхита, но при снижении эластичности легочной ткани вследствие деградации эластических волокон.

Продолжает вызывать дискуссии вопрос о взаимоотношении эластических и коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках на ранних стадиях обструктивной эмфиземы. Считается, что при выраженной тяжелой эмфиземе доля фиброза перегородок незначительна, в то время как в стенках респираторных бронхиол продуктивное воспаление приводит к выраженному фиброзу, особенно у курильщиков. Этот фиброз респираторных бронхиол, метаплазия эпителия в сочетании с увеличением числа бокаловидных клеток (респираторный бронхит), с одной стороны, является значимой причиной механической обструкции, а с другой – уменьшая число клеток Кла-

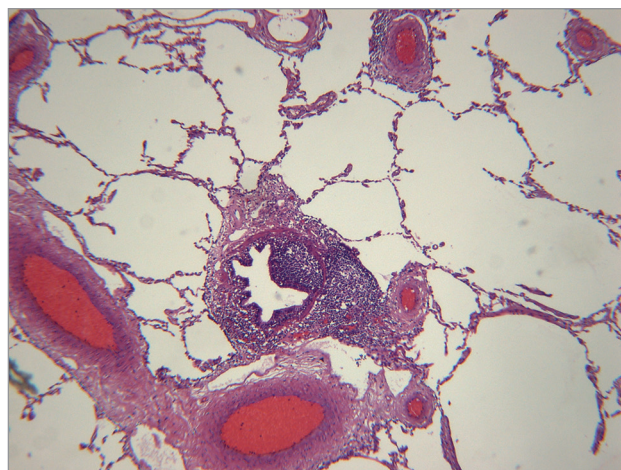


Рис. 2. Центриацинарная эмфизема; расширенное альвеолярное пространство вокруг терминальной бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

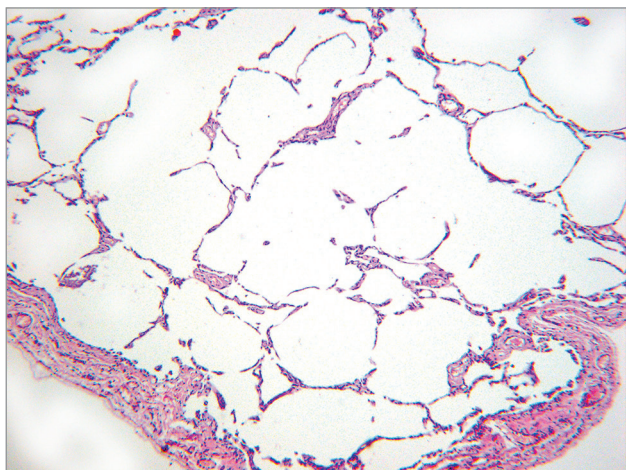


Рис. 3. Панацинарная эмфизема. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

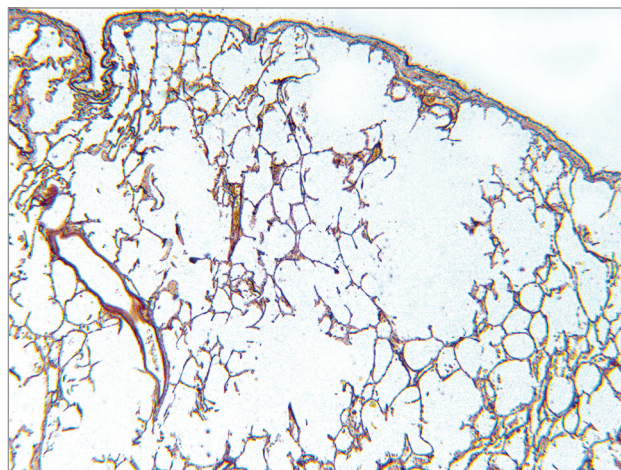


Рис. 4. Парасептальная эмфизема; расширенное альвеолярное пространство под плеврой. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 25$

ра на единицу площади, ведет к снижению концентрации α_1 -антитрипсина и, следовательно, нарушению баланса протеаз и антипротеаз [46].

Изменения структуры мышечно-эластического каркаса зависят от гипертрофии, гиперэластоза, прогрессирующего склероза стенки респираторной бронхиолы, жировой дистрофии и атрофии. Резорбция эластических волокон, происходящая в результате действия эластаз, приводит к исчезновению резервной извилистости этих волокон, их раздвиганию и атрофии. Уменьшается число клеточных элементов межальвеолярных перегородок, происходит редукция капиллярного русла вплоть до полного их исчезновения. Вследствие накопления кислых мукополисахаридов происходит фиброз альвеолярных перегородок. При эмфиземе легких в первую очередь обнаруживают выраженную патологию эластического каркаса альвеол, затрагивающую практически все компоненты аэрогематического барьера. *V.V. Domiano et al.* показали, что действие повышенного количества эластаз вызывает деградацию не только эластина, но и коллагенов различных типов, протеогликанов и фибронектина [47].

При микроскопическом изучении толстых срезов и ультраструктурном исследовании ткани легких больных с эмфиземой, полученной при биопсии, а также при операциях и аутопсии, было установлено, что основным исходом заболевания является редукция капиллярной сети межальвеолярных перегородок. При этом можно наблюдать разные стадии этого процесса — от сужения части капилляров до полной облитерации просветов большей части капиллярной сети альвеол с перикапиллярным склерозом. Слепой характер ветвления альвеолярных капилляров причинно связан с перерастяжением легочной ткани. Кроме того, показано, что снижение эластичности альвеол сопровождается потерей площади капиллярного русла легких. Это создает условия для резкого ухудшения газообмена и развития легочной гипертензии в дальнейшем (рис. 5).

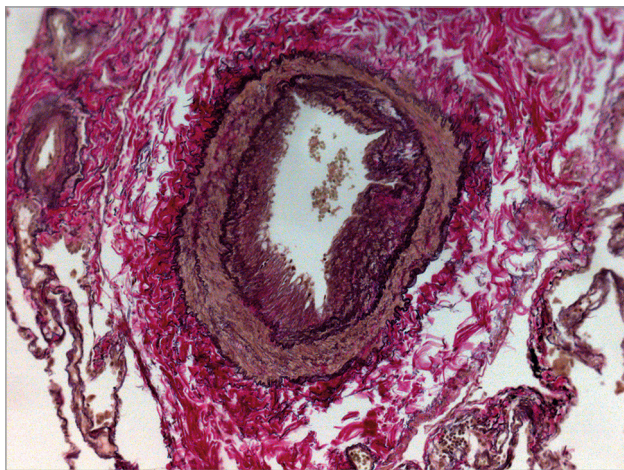


Рис. 5. Гипертрофия мышечной оболочки и фиброэластоз интимы ветви легочной артерии при легочной гипертензии. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 200$

У большинства больных имеет место комбинация нескольких видов ЭЛ. В 1926 г. *W. Miller* впервые применил термин «булла»; он же автор разделил альвеолярную и интерстициальную ЭЛ, для которой впервые использовал понятие «блебсы» (англ. *blebs* — пузыри) [48]. В отличие от булл, блебсы чаще осложняют течение интерстициальной, а не альвеолярной ЭЛ. Это острое состояние, возникающее как осложнение при искусственной вентиляции, травмах легких и некоторых других патологических состояниях. В 1932 г. *H. Kjaergaard* привел патологоанатомические данные, свидетельствующие, что в основе образования булл лежит клапанный механизм, а в 1959 г. на международном симпозиуме СІВА была принята окончательная формулировка: «Булла представляет собой эмфизематозное пространство, диаметр которого превышает 10 мм в раздутном состоянии» [49]. Несмотря на четкое количественное морфологическое определение, под буллой нередко понимают и тонкостенные полости < 10 мм в диаметре, видимые невооруженным глазом. Эту границу во многом можно считать условной, она связана с антропометрическими параметрами ациноса. В некоторых случаях легочная ткань разрушается равномерно с формированием ячеек диаметром 5–9 мм. По этой причине нет четкой границы между ЭЛ с буллами и без них. Края булл формируются висцеральной плеврой или междольковыми перегородками. По размерам они могут занимать весь гемиторакс, сдавливать окружающую легочную ткань и смещать средостение в противоположную сторону. Принято следующее деление булл в зависимости от размеров: мелкие (10–50 мм в диаметре), крупные (от 50 мм до $\frac{1}{3}$ гемиторакса) и гигантские ($> \frac{1}{3}$ гемиторакса) [50].

В настоящее время имеется две условно «механических» теории патогенеза булл — инспираторная, которая объясняет их возникновение присасывающим действием грудной клетки при вдохе, и экспираторная, или теория вентильного нарушения проходимости бронхиол. Локализация множественных булл нередко имеет «мозаичный» характер и соответствует зонам наибольшего поражения легочной ткани. Буллы могут быть многокамерными и, сливаясь, занимать обширные отделы легких [51].

Изучение ультраструктуры легких у больных буллезной ЭЛ начаты в последние десятилетия XX в. Как правило, в зоне булл обнаруживали утолщение альвеолярных перегородок за счет базальной пластинки, обилие фрагментированных коллагеновых и эластических волокон [49]. Наличие в эмфизематозном легком крупных и гигантских булл в значительной степени осложняет течение ХОБЛ. Степень вентиляции буллы имеет большое функциональное значение: при активной вентиляции булл они являются составной частью «мертвого пространства», в котором не осуществляется внешнее дыхание. При отсутствии вентиляции булл их объем формирует увеличенный остаточный объем легких (ООЛ) [52].

Углубленному исследованию биоптатов легочной ткани у больных ЭЛ посвящено значительное число публикаций, при этом методы гистологической оценки материала (иммуногистохимия) конкурируют с методами молекулярной биологии, в первую очередь полимеразной цепной реакцией, субстратом для которой служит генетический материал из периферической крови обследуемого. Одни и те же данные могут быть получены разными методами, которые, таким образом, являются конкурирующими. Так, производили анализ экспрессии генов, кодирующих концентрацию и активность различных рецепторов, которые в свою очередь отвечают за терапевтический ответ на введение тех или иных групп лекарственных препаратов, фенотипические особенности эмфиземы, клиническую форму заболевания и его прогноз [11, 53].

Гистологическое исследование — ключевой метод для обнаружения комбинации ЭЛ и иных заболеваний, не проявляющихся при дооперационном обследовании. Так, *C.A. Keller et al.* при анализе результатов гистологического исследования паренхимы легких, полученных при хирургической редукции объема легких (ХРОЛ), в 37,5% случаев установили наличие иных заболеваний, в т. ч. интерстициального фиброза, неказеозного гранулематоза, хронического воспаления и опухолевой патологии [54].

Роль эмфиземы легких в формировании фенотипа ХОБЛ

Морфологические изменения в легких определяют клиническую картину ХОБЛ [3, 14, 55, 56], а различная степень их выраженности приводит к разнообразным проявлениям заболевания, которые принято называть фенотипами ХОБЛ. По определению *J.P. Rice et al.*, «фенотип — это совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития в результате взаимодействия наследственных свойств организма и условий внешней среды» [36]. Первое больных ХОБЛ классифицировал *T. Dornhorst*, которым описаны два различных типа больных с ДН. Показано, что в формировании фенотипов ХОБЛ, особую роль играет системная ответная реакция на хроническое воспаление [37].

На данный момент классическими принято считать следующие фенотипы ХОБЛ.

1. Эмфизематозный часто отмечается у пациентов с астеническим или нормостеническим телосложением. Формирование типичных признаков является результатом деструкции легочной ткани и тканевой гипоксии под влиянием факторов внешней среды (табакокурения, промышленных поллютантов) и нередко — генетической предрасположенности [14, 38, 56].
2. Бронхитический фенотип характеризуется хронической гиперсекрецией дыхательных путей. Также к этой группе относятся пациенты с сопутствующим метаболическим синдромом. Для

них характерна повышенная концентрация С-реактивного белка, что отражает системный характер воспалительного процесса [57–59].

Выраженные симптомы бронхитического фенотипа являются противопоказанием для применения паллиативной хирургической коррекции дыхательной недостаточности (ДН). Следует учитывать, что между ярко выраженными клиническими формами имеются варианты с промежуточными проявлениями обоих фенотипов [14, 36, 37]. Основным и наиболее ценным методом их определения является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [16, 60, 61].

Нарушение кровообращения в легочной ткани у больных эмфиземой легких

Впервые роль сосудистого фактора в развитии ЭЛ оценил *Э. Изаксон* (1870). Он изложил гипотезу происхождения ЭЛ вследствие микротромбозов капилляров с последующей дистрофией и атрофией межальвеолярных перегородок [4]. В дальнейшем исследовании кровообращения у больных ЭЛ провел *A. Liebow* (1959), который отметил связь между изменениями в сосудистой системе и выраженностью ЭЛ.

В современных исследованиях отмечается поражение всех элементов сосудистого русла легких при ЭЛ [34, 62]. Уже на самых ранних этапах развития заболевания под воздействием внешних и внутренних факторов происходит утолщение стенок артериол за счет пролиферации эндотелия сосудов и гипертрофии мышечной оболочки [13]. До настоящего времени нет единого мнения об основном механизме начальных нарушений кровообращения в легочной ткани (тромбозы, текущие активные васкулиты, эндотелиальная дисфункция, генетические механизмы и др.) [5, 9]. У пациентов с более быстрым прогрессированием ЭЛ высока вероятность комбинирования нескольких факторов. Также не существует единого мнения о наличии или отсутствии воспалительных изменений в стенке легочных артерий при ХОБЛ. Так, *G. Garcia-Lucio et al.* указывают на воспаление уже на ранних стадиях развития заболевания [62]. В то же время отечественные авторы не отмечают признаков васкулита у больных ХОБЛ вне обострения [9].

Дальнейшие изменения сосудов системы легочной артерии (утолщение интимы, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменение внутренней и наружной эластических мембран) приводят к формированию прекапиллярной легочной гипертензии [63]. При прогрессировании ХОБЛ происходит гиперплазия и гипертрофия миоцитов с отложением протеогликанов и коллагена, что еще больше сужает просвет сосудов [9]. Легочная гипертензия (ЛГ) традиционно считается ведущим патогенетическим механизмом развития дисфункции правых отделов сердца при ХОБЛ, что негативно сказывается на течении и прогнозе заболевания [38]. У пациентов с эмфизематозным фенотипом

ХОБЛ распространенность ЛГ выше [64], а давление в системе легочной артерии возрастает по мере утяжеления ХОБЛ (в среднем на 0,5 мм рт. ст. в год). Эти изменения коррелируют с ухудшением газового состава артериальной крови.

Лучевые методы диагностики эмфиземы легких

Лучевое исследование у пациентов с ЭЛ выполняют для выявления признаков повышения воздушности легочной ткани, а также для диагностики возможных осложнений основного заболевания: таких как тромбоэмболия ветвей легочной артерии, воспалительных изменений, а также выявления туберкулеза, рака легкого и метастазов опухолей иных локализаций [16, 44]. Комплексное лучевое обследование также является основным методом фенотипирования ХОБЛ [36, 37, 55], в т. ч. при определении показаний для хирургического лечения ЭЛ [45, 65, 66].

Стандартное рентгенологическое исследование имеет низкую информативность на ранних стадиях развития заболевания, и рентгенологические признаки ЭЛ практически не определяются при выполнении рентгенограмм в двух проекциях. Однако по мере прогрессирования заболевания появляются симптомы, свидетельствующие о повышении воздушности легочной ткани [67]. Исследование легких у больных с ЭЛ начинают со стандартного рентгенологического исследования органов грудной полости в прямой и боковой проекциях. При этом оценивают: прозрачность легочных полей, изменение легочного рисунка, изменение конфигурации сердечной тени, структурность корней легких. Обязательно обращают внимание на положение куполов диафрагмы (возможно ее нормальное расположение, уплощение куполов, а в некоторых случаях — инверсия диафрагмы с ее пролабированием ниже грудной апертуры) [37, 68].

К основным рентгенологическим признакам бронхиальной обструкции относятся [67]:

- повышенная прозрачность легочных полей с обеднением легочного рисунка в центральных отделах легких;
- появление ограниченных участков легочной ткани с полной потерей легочного рисунка — буллы;
- увеличение ретростернального и ректокардиального пространств;
- низкое расположение и уплощение диафрагмы (в тяжелых случаях, вплоть до ее инверсии) с укорочением диафрагмальных синусов;
- вертикальное положение сердца с уменьшением поперечного размера и выступанием дуги легочной артерии на левом контуре.

По результатам исследования пациенты могут быть разделены на несколько групп, по локализации выявленных изменений — преимущественно в верхних или нижних отделах, мозаичных или диффузных. При выявлении буллезных полостей описываются их форма, локализация, распростра-

ненность буллезных изменений, особое внимание следует уделить наличию в полостях содержимого, что может указывать на сопутствующий воспалительный процесс или утолщение стенки булл вследствие опухоли [16]. Также у части больных определяется усиление легочного рисунка за счет утолщения стенок бронхов, которое может быть следствием как перибронхиального фиброза, так и отека перибронхиальной клетчатки, которые развиваются у больных ЭЛ. Однако наиболее часто причинами изменений легочного рисунка у больных этой группы могут быть обострения ХОБЛ, присоединение инфекции или отек за счет легочно-сердечной недостаточности [68]. Выявленные при рентгеновском исследовании признаки повышения воздушности легочной ткани, новообразования, воспалительные изменения являются показаниями для проведения углубленного исследования — компьютерной томографии (КТ).

Сосудистый фактор играет одну из ведущих ролей в патогенезе ЭЛ [33]. Ухудшение перфузии легочной ткани усугубляет нарушение газообмена и в совокупности с ним определяет функциональную неполноценность легких. Методом изучения микроциркуляции легких, наиболее часто используемым в современной пульмонологии, является перфузионная сцинтиграфия, позволяющая оценить состояние капиллярного кровообращения в любом участке легочной ткани. Сцинтиграфия проводится отдельно во время различных фаз дыхания: глубокого вдоха, при спокойном дыхании, глубокого выдоха. Определение состояния перфузии легких во время вдоха и выдоха позволяет выявить изменчивость количества и протяженности дефектов накопления радиофармпрепарата. При ЭЛ локальные нарушения перфузии возникают у большинства обследованных и чаще всего соответствуют эмфизематозным зонам. Ключевое значение этого метода неоспоримо в случаях диффузной ЭЛ, когда выделение областей с максимальным снижением микроциркуляции является единственным способом определить зоны для резекции легочной ткани.

МСКТ легких — наиболее современный метод лучевого исследования, который позволяет оценить морфологические изменения в паренхиме легких, бронхиальном дереве, структурах средостения и тканях стенки грудной полости [16]. С началом внедрения в практику КТ заняла главное место среди лучевых методов диагностики ЭЛ. Для детальной оценки морфологических изменений и их протяженности разработаны способы цифрового определения степени воздушности легочной ткани. Установлено, что на вдохе величина плотности легкого —950 единиц Хаунсфилда (НУ) считается разделительной чертой между эмфизематозной и нормально функционирующей легочной тканью [16]. На данный момент все автоматизированные программы оценки тяжести ЭЛ основываются на этом положении. Самое широкое распространение получила т. н. маска плотности. При цифровой обработке сканов все отделы легких,

имеющие на вдохе плотность > -960 НУ, выделяются отдельным цветом.

На срезах КТ автоматически рассчитывается соотношение площадей нормальной и эмфизематозной легочной ткани — т. н. индекс ЭЛ, а также оценивается уровень гетерогенности (выраженная, умеренная, слабая, гомогенная) ее распределения по трем условным зонам легких (верхняя, средняя и нижняя для каждого легкого). В зависимости от того, в какой зоне индекс ЭЛ максимален, определяется тип преимущественной локализации — верхний, нижний, равномерный или мозаичный.

Отмечено, что результаты визуальной интраоперационной оценки легкого и результаты МСКТ достоверно не различаются, что свидетельствует о достаточной точности субъективной интерпретации опытным рентгенологом [63]. В современных условиях, когда малоинвазивный хирургический доступ не позволяет в нужной мере использовать пальпацию легкого, именно МСКТ позволяет получить достаточную информацию для определения тактики хирургического лечения.

Хотя использование КТ и является «золотым стандартом» диагностики ЭЛ, без сбора анамнеза и комплексной оценки функции внешнего дыхания невозможно объективно оценить морфологическую картину поражения легочной ткани. Окончательный алгоритм лучевого исследования у больных ХОБЛ включает различные лучевые методы в комплексе с оценкой как морфологического, так и функционального состояния легких [69]. КТ показана больным с ЭЛ как для оценки распространенности и степени тяжести ЭЛ, так и для выявления осложнений заболевания и диагностики сопутствующей патологии, а также для определения преобладающего фенотипа [16, 55].

В работе *C.H. Martinez et al.* показано, что степень утолщения стенок бронхов (проводилось измерение диаметра и толщины стенок 6 субсегментарных бронхов) имеют достоверную корреляционную связь с качеством жизни. Также показано, что утолщение стенки бронха на 1 мм ведет к увеличению частоты обострений в 1,84 раза [70]. Это позволяет прогнозировать высокую вероятность и тяжесть обострения после операции при очевидных симптомах бронхитического фенотипа ХОБЛ. Таким образом, данный фенотип не только симулирует нарушения, характерные для сформированной ЭЛ, но и опреде-

ляет степень одного из важных осложнений раннего послеоперационного периода.

Основываясь на полуколичественной оценке распространенности ЭЛ в паренхиме, *C.P. Hersh et al.* [68] сравнили степень ее выраженности и бронхиальную обструкцию (табл. 1). У пациентов с ЭЛ 1-й степени паренхиме можно рассматривать как практически не пораженную, т. к. у этой группы при оценке функции внешнего дыхания (ФВД) не наблюдается бронхиальной обструкции, сопровождающейся клиническими симптомами (одышкой, кашлем, инфекционными обострениями, снижением переносимости физической нагрузки). Таким образом, при незначительной ЭЛ отсутствует отрицательное воздействие на функциональное состояние легочной ткани. По мере того, как распространенность ЭЛ увеличивается, возрастает ее влияние на ряд характеристик ФВД: меняются показатели эластичности и растяжимости, скоростные и объемные показатели движения газов, снижается эффективность эвакуации содержимого респираторного и бронхиального отделов легких.

Показано, что распространенность ЭЛ и локализация изменений влияют на продолжительность жизни и прогноз заболевания. У пациентов с распространением эмфизематозной перестройки на $> 35\%$ объема легкого, прирост площади ЭЛ на каждые 5% связан с увеличением количества обострений в 2 раза ($p = 0,047$) [70]. Выявлена корреляционная зависимость степени выраженности ЭЛ и индекса BODE ($B - body\ mass\ index$, индекс масс тела; $O - obstruction$, обструкция; $D - dyspnea$, одышка; $E - exercise\ tolerance$, толерантность к физической нагрузке), что подчеркивает связь между рентгенологическими фенотипами и клиническими проявлениями заболевания [71]. Также показано, что у пациентов с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ распространенность перестройки легочной ткани коррелирует с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) [65].

Современные мультиспиральные компьютерные томографы позволяют рассчитывать индекс эмфиземы во всех отделах легких, не выделяя определенные уровни, как предлагалось ранее для пошаговых томографов, и строить трехмерные модели ее распределения [16, 65, 72]. Выполнение КТ высокого разрешения производится в случае необходимости уточнения состояния легочной ткани и наиболее

Таблица 1. Сравнение тяжести эмфиземы и бронхиальной обструкции

Степень тяжести ЭЛ	Площади эмфизематозной ткани на срезе, %	Степень сопутствующей бронхиальной обструкции
1-я	0,5–5,0	Незначительная
2-я	5,0–25,0	Легкая
3-я	26,0–50,0	Средняя
4-я	51,0–75,0	Выраженная
5-я	$> 75,0$	Тяжелая

частым показанием к ее проведению является дифференциальная диагностика буллезных полостей различной этиологии, а также определение толщины и контура стенки буллезной полости при подозрении на опухолевое или туберкулезное поражение [73].

Таким образом комплексное предоперационное лучевое обследование позволяет детально оценить морфологическое состояние легочной ткани [49, 70, 74]. У больных ЭЛ функциональное исследование на вдохе и выдохе выполняется для выявления феномена парадоксальной вентиляции – увеличения воздушности легочной ткани при форсированном выдохе [16, 69]. Частота появления этого симптома коррелирует с возрастом и стажем курения пациентов. В целом появление симптома «воздушной ловушки» отражает патологию мелких бронхов и определяется при гетерогенной группе заболеваний, таких как ЭЛ, бронхоэктазы, облитерирующий бронхит, бронхиальная астма [65]. Важное значение имеет оценка булл в момент выдоха, при этом возможно парадоксальное увеличение размеров буллы при выдохе с ее спадением при вдохе. Функциональное исследование позволяет оценить также саму стенку буллы, зачастую она представляет собой поджатую легочную ткань, которая на вдохе представляется фиброзной структурой, а на выдохе – паренхимой легкого [73]. Этому вопросу до настоящего момента посвящено небольшое число исследований. В целом лучевая диагностика изменений в воздухоносных путях и паренхиме легкого является достаточно стандартизированной методикой [16, 75].

В последние десятилетия разработан метод, позволяющий совмещать результаты перфузионной сцинтиграфии с аксиальными срезами, получаемыми при КТ [76]. Он дает возможность оценить перфузионную функцию в целом и в любом отделе легкого, чтобы получить представление о характере нарушений кровотока, их распространенности, степени тяжести и активности патологического процесса, связав их с анатомией органа, точной количественной информацией о размерах, пространственном расположении, плотностных характеристиках органов и тканей [16, 77]. При этом чувствительность совмещенной однофотонной эмиссионной КТ и рентгеновской КТ больных составила 98%, специфичность – 90%, точность – 97%, что выше изолированных показателей отдельных методов, входящих в ее состав [34].

Методы исследования респираторной функции у больных эмфиземой легких

Эмфизема характеризуется потерей эластичности легких и значительной гиперинфляционной нагрузкой, что приводит к выраженной непереносимости физических нагрузок и усиленному ощущению одышки. Спирометрия является наиболее доступным методом оценки ФВД благодаря простоте методики и доступности аппаратуры. К недостаткам метода можно отнести трудно-

достижимый уровень взаимодействия пациента и медицинского работника, мотивации обоих к тщательному выполнению всех процедур исследования, а также изменение величины показателей вследствие утомления испытуемого. Спирометрия может использоваться для прогнозирования тяжести ЭЛ. Общий объем выдыхаемого воздуха при ЭЛ может быть меньше, поскольку легкие теряют свою эластичность. Однако, несмотря на это, воздуху требуется больше времени для выхода, и $ОФВ_1$ становится значимым показателем тяжести заболевания. Косвенным признаком гиперинфляции легких, полученным по данным спирометрии, можно считать снижение емкости вдоха ($E_{вд.}$ или IC). $E_{вд.}$ отражает рабочие пределы увеличения дыхательного объема во время усиленной вентиляции легких при физической нагрузке. Однако при отсутствии одновременных измерений общей емкости легких (ОЕЛ, или TLC), которые нужны для исключения сопутствующего рестриктивного дефекта вентиляции, достоверно утверждать о наличии гиперинфляции по величине $E_{вд.}$ нельзя. Другим спирометрическим признаком гиперинфляции может быть определение разницы между форсированной жизненной емкостью легких выдоха (ФЖЕЛ, или FVC) и спокойной жизненной емкостью легких вдоха (ЖЕЛ_{вд.}, или IVC) или выдоха (ЖЕЛ_{выд.}, или SVC). При медленных плавных маневрах определения ЖЕЛ обеспечивается более эффективное опорожнение легких, и величина данного показателя менее подвержена искажениям из-за потери эластического каркаса дистальных дыхательных путей при ЭЛ, чем при форсированном маневре. У здоровых людей при корректном выполнении маневров ЖЕЛ_{выд.}, как правило, должна практически равняться ФЖЕЛ из-за отсутствия динамической компрессии дыхательных путей, разница < 0,2 л между показателями ЖЕЛ_{выд.} и ФЖЕЛ [79]. При выраженной диффузной эмфиземе более целесообразно опираться на значение ЖЕЛ_{вд.}, у таких пациентов разрыв между ЖЕЛ_{вд.} и ФЖЕЛ_{выд.} может достигать ≥ 2 л.

В настоящее время наиболее информативным методом для определения показателей сопротивления дыхательных путей и объемов легких является бодиплетизмография [2]. При ЭЛ дистальные дыхательные пути лишены поддержки коллагенового каркаса, что приводит к увеличению сопротивления воздушному потоку и перестройке структуры легочных объемов. В отличие от других обструктивных заболеваний легких, при которых сужение дыхательных путей не связано с деструкцией эластического каркаса, для ЭЛ характерно неравномерное изменение аэродинамического сопротивления дыхательных путей (R_{aw}) – значительное повышение в экспираторной фазе дыхательного цикла и снижение в инспираторной вплоть до нормальных значений.

Другое важное патофизиологические проявление ЭЛ — формирование легочной гиперинфляции (ЛГИ), которая представляет собой увеличение конечно-эспираторного объема легких выше предсказанных значений вследствие неполного опорожнения альвеол во время выдоха. Наличие и тяжесть статической гиперинфляции могут быть описаны с использованием множества показателей, наиболее распространенными из которых являются остаточный объем (ОО, или RV), функциональная остаточная емкость (ФОЕ, или FRC), ОЕЛ, а также отношения ОО/ОЕЛ и ФОЕ/ОЕЛ. Является общепризнанным, что гиперинфляция легких имеет место, когда они превышают либо верхний предел нормальных значений (ULN, определенный как верхний 95%-ный доверительный предел эталонной совокупности), либо 120% от прогнозируемого значения [80]. Повышенное значение ОО и/или показателя ОО/ОЕЛ подразумевает задержку легочного газа — «воздушную ловушку», в то время как аномально высокие ФОЕ, ОЕЛ и/или отношение ФОЕ/ОЕЛ указывают на гиперинфляцию легких. Повышение ФОЕ, ОЕЛ и снижение $E_{\text{вд.}}/\text{ОЕЛ}$ коррелируют с процентом эмфиземы при КТ и большей одышкой [81].

Сила эластической тяги легких определяется с помощью косвенного измерения внутриплеврального давления методом внутрипищеводной манометрии, разработанной в 1880 г. *I. Rosenthal*. Пациенты с ЭЛ имеют аномально низкую эластическую тягу при любом заданном объеме легких [82]. Вследствие ее снижения уменьшается давление, необходимое для прохождения воздуха через суженные дыхательные пути, что также способствует формированию ЛГИ. Конечный эспираторный объем дополнительно увеличивается вследствие преждевременного прекращения продленного выдоха при объеме, превышающем тот, при котором уравнивается положение грудной стенки и легких. Гиперинфляция легких приводит к неэффективности дыхательных мышц. Кроме того, положительное альвеолярное давление в конце выдоха, являющееся следствием неполного выдоха, создает дополнительную нагрузку на мышцы вдоха, которую необходимо преодолеть, чтобы создать отрицательное внутригрудное давление, необходимое для инициации потока вдоха. В ряде работ отмечалось увеличение эластической отдачи легкого после операции по уменьшению объема легких у пациентов с диффузной эмфиземой, что создавало физиологическую основу для кратковременного клинического улучшения одышки и переносимости физической нагрузки [81, 82].

Диффузионная способность легких отражает условия легочного газообмена, который зависит от площади, толщины альвеолярно-капиллярного барьера и разницы парциальных давлений газа по обе стороны альвеолярно-капиллярной

мембраны. В современной пульмонологии в основном используется определение диффузионной способности по монооксиду углерода (DL_{CO}). Распространенность эмфиземы коррелирует с нарушением DL_{CO} , и при КТ была продемонстрирована четкая обратная линейная зависимость между этим показателем и тяжестью эмфиземы [83]. Снижение DL_{CO} при ЭЛ — ключевой фактор развития ДН [17]. В ряде работ отмечалось увеличение DL_{CO} после ХРОЛ [84–86], сохранявшееся и через 24 мес. [76]. Это может быть связано со снижением дисбаланса в соотношении вентилиции и перфузии альвеол (V'/Q') [86].

Увеличение объема грудной клетки, наблюдаемое у пациентов с ЭЛ, приводит к уплощению диафрагмы и уменьшению зоны ее приложения непосредственно к грудной клетке, что потенциально снижает ее способность генерировать адекватное изменение объема вдоха. Диафрагма является важнейшей дыхательной мышцей, обеспечивающей до 75% объема вдоха при спокойном дыхании. Меньшее значение при вдохе имеют наружные межреберные мышцы, а для форсированного выдоха — грудино-реберные, лестничные и грудино-ключично-сосцевидные [87]. Наиболее патофизиологически проблемные компоненты биомеханики диафрагмы при ЭЛ — вынужденный активный характер выдоха ввиду быстрого развития эспираторного коллапса мелких бронхов и усиленная работа диафрагмы в условиях гиперинфляции, а затем и гипоксии [88].

Исследования диафрагмы у пациентов с ЭЛ используются для оценки эффективности хирургического лечения [84, 89]. Чаще применяются томографические сканы диафрагмы и ультразвуковая (УЗ) визуализация правого купола. Статические параметры, среди которых длина, площадь поверхности диафрагмы, площадь поверхности купола, зоны приложения диафрагмы к грудной стенке в области синусов определялись до и после операции. Выявлено послеоперационное увеличение длины, площади поверхности и подвижности диафрагмы при уменьшении гиперинфляции, однако числовые значения этих параметров не достигают значений для здоровых лиц [90]. Определено, что после операции редукиции объема легкого увеличивается сила выдоха [91]. Также отмечено увеличение вклада диафрагмы в дыхательное усилие как в покое, так и при физической нагрузке [92]. Результаты исследования диафрагмы позволяют определить недостаточность ее функции на дооперационном этапе, однако данный метод до настоящего момента широко не применяется.

При увеличении гиперинфляции легких происходит постепенное ухудшение условий для функционирования дыхательной мускулатуры по ряду причин, среди которых основными являются изменение архитектоники миофибрилл, снижение количества саркомеров, ухудшение микроцирку-

ляции [9]. На начальном этапе дыхательная мускулатура компенсирует ухудшающиеся условия функционирования посредством увеличения силы сокращения, что приводит к ее утомлению. Следует различать утомление и слабость дыхательных мышц. Утомление — обратимый биохимический процесс, который является результатом усиленной работы и сопровождается снижением силы сокращения [93]. Важный функциональный признак этого состояния — повышение соотношения между максимальным окклюзионным давлением в верхних дыхательных путях на вдохе и на выдохе более чем до 0,4 [94]. Основным клиническим симптомом утомления диафрагмы является участие вспомогательных дыхательных мышц в акте дыхания. По данным *W.D. Pitcher et al.*, утомление дыхательных мышц регистрируется только у 10% больных с ДН, госпитализированных по поводу инфекционного обострения ХОБЛ [93].

Слабость дыхательных мышц — преимущественно необратимое состояние, которое сопровождается атрофическими изменениями в мышцах и приводит к усилению ДН [17], может являться свидетельством потери контроля над заболеванием. Возможными причинами слабости могут быть дыхательный ацидоз, электролитные нарушения, метаболические расстройства. До настоящего момента не существует единого мнения, всегда ли утомление дыхательной мускулатуры приводит к ее слабости.

Несмотря на то, что диафрагма у этих больных функционирует в условиях гиперинфляции, некоторые исследователи отмечают лишь незначительную разницу показателей диафрагмы при сравнении со здоровыми обследованными [89]. Однако при анализе результатов оперативного лечения у ряда обследованных отмечаются значимые сдвиги показателей при спокойном дыхании, среди которых прежде всего высота стояния и сократимость диафрагмы. Результаты исследования диафрагмы при форсированном дыхании значимо не изменяются, а в ряде наблюдений регистрируются отрицательные сдвиги. Причин этому несколько: осложнения послеоперационной раны; плевральные наслоения, связанные с продолжительным нахождением дренажей; прием сГКС, а также резекция базальных отделов легких, прилежащих к диафрагме [89]. Также на результаты исследования диафрагмы влияет сторона оперативного вмешательства. С помощью УЗИ невозможно адекватно оценить характеристики левой половины диафрагмы и левосторонние вмешательства приводят к менее выраженным сдвигам, по сравнению с правосторонними. У больных ЭЛ на дооперационном этапе сложно отделить нарушение подвижности диафрагмы вследствие ее работы в условиях гиперинфляции от состояний, связанных с нейромышечными расстройствами.

Таким образом, изменения респираторной функции при ЭЛ отражают морфологическую перестройку легких. На сегодняшний день функциональные методы составляют основу мониторинга динамики ЭЛ в реальной клинической практике.

Классификация эмфиземы легких

Существуют разнообразные методы классификации ЭЛ по морфологическим [9], этиологическим [40], функциональным [95] и рентгенологическим признакам [16]. Для практического применения в хирургической практике также разработаны принципы деления больных ЭЛ на подгруппы [96].

Гомогенная (однородная) ЭЛ означает отсутствие возможности визуально выявить различия в степени поражения паренхимы эмфиземой, при этом термин не обозначает непременно отсутствия различий внутренней структуры. Буллы не относят к гомогенной ЭЛ, так как при их развитии иные участки легких на макроскопическом уровне лишены булл.

Гетерогенная — неоднородная (различная по происхождению, разнообразная) ЭЛ. Поражает структурно-функциональные единицы легкого за счет нескольких различных механизмов. В ряде работ под гетерогенной ЭЛ понимают неравномерное краниокаудальное ее распределение, что вносит терминологическое разнообразие в трактовку и разделение на группы [97].

Диффузной считают ЭЛ, в той или иной степени поражающую весь орган. Данный термин широко используется в зарубежной литературе для описания тяжелой ЭЛ — «отдельной формы заболевания, являющейся самостоятельной причиной тяжелых и прогрессирующих изменений, ведущих к инвалидизации и в конечном итоге — к смерти» [98].

Эмфизематозное поражение легочной ткани, окружающей буллы, имеет большое практическое значение во время хирургического лечения. Имеются данные о том, что от ее выраженности зависят вероятность развития послеоперационных осложнений и послеоперационные положительные функциональные сдвиги. По этой причине для практического применения крайне важна классификация легочной ткани, окружающей буллы [99]:

- Тип I — одиночные буллы (рис. 6А), нередко на узком основании, с четкой границей с окружающей малоизмененной легочной тканью (нередко являющиеся причиной РП). Формирование таких булл может не сопровождаться выраженной клинической симптоматикой и при функциональном обследовании нарушения также могут отсутствовать [100].
- Тип II — буллы, ассоциированные с панацинарной ЭЛ (рис. 6Б) и, как правило, множественные или двусторонние. Выраженность ДН нередко зависит от тяжести ЭЛ в легочной ткани, окружающей буллы, а не от размеров самой буллы. У таких пациентов значительные функциональные сдвиги после операции могут отсутствовать [101].

- Тип III – синдром исчезающего легкого (*vanishing lungs*), полная потеря архитектоники легочной паренхимы (рис. 6B) с множественными буллами, четко не отграниченными от эмфизематозно измененной ткани, окружающей буллы. Больные этой группы из хирургических методов лечения могут подвергаться плевродезу в случае рецидивирующего пневмоторакса или трансплантации легких (ТЛ).

T.C. Mineo et al. показали, что наиболее выраженным и долгосрочным является функциональный результат при высокой доле удаляемого вместе с гигантской буллой ООЛ по отношению к дооперационному значению этого параметра, рассчитанному при бодиплетизмографии [102]. Именно при II типе изменений, по *R.R. Klingman*, возможны положительные функциональные сдвиги, поскольку пациенты с I типом крайне редко характеризуются выраженным снижением дыхательной функции, а при III типе доля удаляемого ООЛ будет относительно мала [99]. Также послеоперационные улучшения при II типе связаны со значительным функциональным запасом неизменной легочной ткани, окружающей буллу, даже если ее объем приближается к $\frac{1}{3}$ гемиторакса.

Методы паллиативной хирургической коррекции дыхательной недостаточности при эмфиземе легких

Первую попытку уменьшить одышку при генерализованной ЭЛ осуществил *W. Freund* в 1906 г. Считая важным патогенетическим фактором заболевания ригидность грудной клетки вследствие хронической гиперинфляции, он предложил двустороннюю резекцию хрящей 1–5-го ребер, отметив в послеоперационном периоде увеличение окружности и амплитуды движения грудной клетки, однако в дальнейшем эффект становился менее значимым ввиду фиксации реберного каркаса [103].

В 1948 г. *A.G. Савиных* обратил внимание на уменьшение одышки у больных с ЭЛ, оперированных по поводу рака кардиального отдела желудка с широкой круротомией, ваго- и спланхнотомией. Положительный функциональный результат, как предполагалось, состоял в смещении диафрагмы, вследствие чего амплитуда ее экскурсий увеличивалась, а также в увеличении венозного притока крови по нижней полой вене.

В 1952 г. *G. Crenshaw* и *D. Rowles* на основании анализа гистологических исследований, высказали предположение о том, что в эмфизематозном легком уменьшено количество сосудов и предложили использовать плевродез путем плеврэктомии для создания дополнительного коллатерального кровоснабжения легкого. В 1953 г. *O. Abbott* предложил использовать денервацию корня легкого с удалением нервных сплетений с легочной артерией и верхнюю дорзальную симпатэктомию [103].

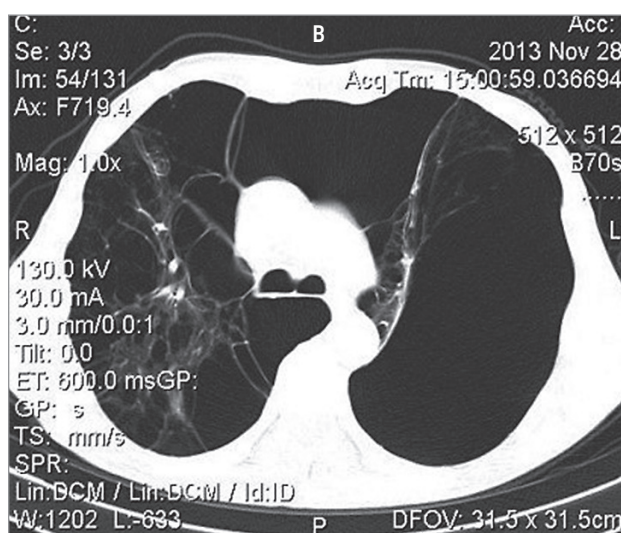
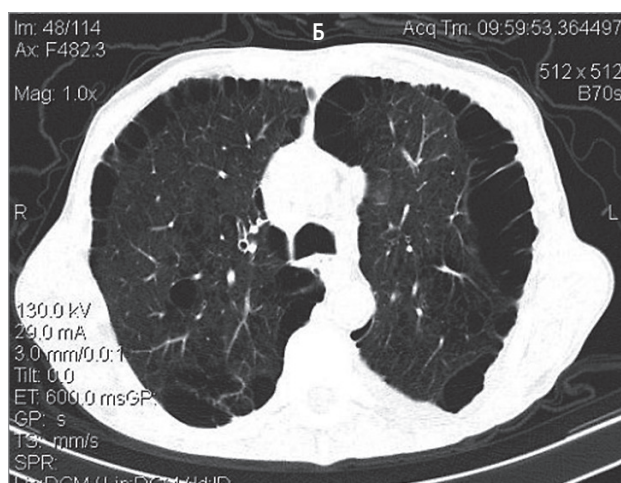
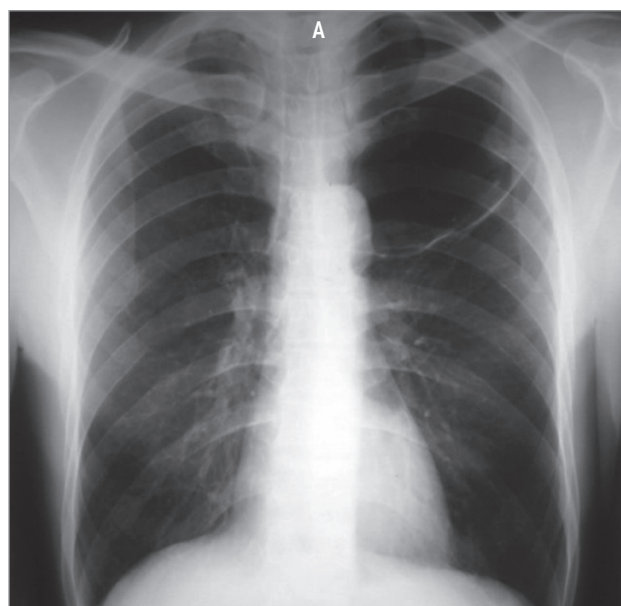


Рис. 6. Различные варианты поражения легочной ткани, окружающей буллы: А – тип I; Б – тип II; В – тип III (по *Klingman R.R. et al.*, 1991 [99])

Необходимость ликвидации несоответствия объема эмфизематозного легкого и объема грудной полости определила вектор развития хирургических способов лечения. До 1960-х основным

направлением хирургического лечения ЭЛ являлась резекция булл (РБ), крупных и гигантских булл. Отмечали, что у части больных после РБ расправлялась сдавленная легочная ткань и уменьшалась одышка. Также улучшалась бронхиальной проходимости в послеоперационном периоде. Основываясь на этом наблюдении, американские хирурги *O. Brantigan*, *E. Meuller* и *M. Kress* в 1959 г. предложили для оперативного лечения больных диффузной ЭЛ без крупных и гигантских булл (КиГБ) резекцию нефункционирующих периферических отделов легкого, дополненную денервацией корня легкого. С помощью рентгеновских методов исследования авторы выявляли эмфизематозные зоны по максимальному разрежению легочного рисунка. Объем легкого уменьшали до такой степени, чтобы при выдохе оно не превышало размеры гемиторакса. После операции отмечено уменьшение остаточного объема и снижение внутриплеврального давления. Также отмечалось увеличение подвижности диафрагмы, а денервация легкого, по мнению авторов, приводила к улучшению капиллярного кровотока и уменьшению спастического компонента бронхиальной обструкции. В работе отмечено, что у большинства пациентов положительный эффект операции длился около 5 лет, но ввиду высокой операционной летальности (16%) этот хирургический метод лечения на тот момент не нашел значительного числа сторонников.

В 1975 г. *М.Н. Мясникова* в докторской диссертации на тему «Эмфизема легких. Хирургические аспекты», основываясь на методике *O. Brantigan*, предложила дополнять резекцию легкого оментизацией его корня и костальной поверхности, а также иссечением костальной плевры на уровне 5–6-го межреберий, в сочетании с распылением в плевральной полости йодированного талька. В 1991 г. *В.В. Варламов* в докторской диссертации представил показания для хирургического лечения ЭЛ, обосновал способы РБ при различных вариантах эмфизематозного поражения легких, а также противорецидивного лечения при спонтанном пневмотораксе [50]. На тот момент в нашей стране методика хирургической коррекции ДН у пациентов без КиГБ еще не прошла клиническое внедрение.

J.D. Cooper et al., модифицировав способ редукции объема легкого *O. Brantigan*, и используя свои наблюдения за больными при ТЛ, у 16 из 20 оперированных получили значимое улучшение функциональных показателей после операции. Летальных исходов не отмечали. Были определены положительные послеоперационные клинические сдвиги вплоть до отказа пациентов от длительной кислородотерапии [104]. В основе методики лежали наблюдения за пациентами с ЭЛ, перенесшими одностороннюю ТЛ: в послеоперационном периоде на рентгенограммах со стороны опера-

ции отмечали увеличение кривизны диафрагмы, уменьшение передне-заднего размера грудной клетки, что объяснялось уменьшением давления эмфизематозного легкого на стенки грудной полости [105]. Вместе с тем средостение смещалось в сторону трансплантата, позволяя контралатеральному, также разрушенному эмфиземой легкому занять больший объем [106]. Рентгенологически при этом имело место увеличение кривизны диафрагмы как со стороны трансплантации, так и контралатерально [104]. В дальнейшем ХРОЛ стала использоваться как «мост» к ТЛ и нашла широкое распространение в крупнейших клиниках Америки и Европы. Для более точного определения оптимальной тактики лечения больных генерализованной ЭЛ потребовалось проведение рандомизированных исследований. Результаты показали преимущество хирургической редукции по методике *J.D. Cooper* перед лазерной абляцией эмфизематозно измененных участков легких, а также более выраженный функциональный эффект после двусторонней операции по сравнению с односторонней [107].

Из-за некачественного отбора операция может не принести функционального улучшения и в ряде случаев ухудшить дальнейшие перспективы лечения. Для пациентов, которым по тем или иным причинам отказано в ТЛ, единственным вариантом остается паллиативная хирургическая коррекция (ПХК) ДН, но общие принципы отбора для всех вышеописанных операций ограничивают их использование у пациентов с противопоказаниями к ТЛ: возраст > 60 лет, наличие сопутствующей тяжелой кардиальной патологии или недостаточная приверженность методам комплексной консервативной терапии. Однако в хирургических центрах, активно занимающихся лечением ЭЛ, показания для ПХК могут быть несколько расширены путем индивидуализированной оценки и предоперационной подготовки пациентов [108].

Согласно исследованию *National Emphysema Treatment Trial Research Group*, проведенному в 2003–2009 гг., наиболее выраженный функциональный результат хирургического лечения характерен для пациентов с локализацией ЭЛ преимущественно в верхних отделах. Имеются публикации результатов оперативного вмешательства у больных с преобладающей локализацией ЭЛ в «неверхних отделах», у которых отмечена меньшая выраженность и продолжительность положительного функционального эффекта по сравнению с теми, у кого ЭЛ сосредоточены в основном в верхних отделах [109–111]. Ряд исследователей сообщили о высоких показателях летальности и послеоперационных осложнений у больных с крайне выраженной ДН и гиперкапнией [107, 112]. В других публикациях авторы не обнаружили существенной разницы в течении послеоперационного периода у данной категории больных [113–115].

Публикации, посвященные резекции КиГБ у пациентов с тяжелой ЭЛ, встречаются реже [52, 102, 116]. Это может быть связано с несколькими причинами: значительная доля таких больных являются кандидатами для ТЛ, в то же время в некоторых торакальных центрах при отборе для хирургического лечения не выделяют различные варианты эмфизематозного поражения — с буллами и без них [117].

Показаниями для ПХК при эмфиземе являются: отсутствие эффекта консервативных методов лечения, значимо не влияющих на выраженность одышки (3–4-я степень по модифицированной шкале Британского медицинского совета — mMRC); низкая толерантность к физической нагрузке; частые обострения заболевания, требующие стационарного лечения; результаты инструментальных исследований, такие как ООЛ > 180%_{долж.}, ОФВ₁ < 40%_{долж.}, лучевые признаки гиперинфляции легких (повышение воздушности легочной ткани > –950 НУ); выявление доступных для резекции участков легочной паренхимы с повышенной воздушностью и сниженной или отсутствующей микроциркуляцией. Залогом успешного хирургического лечения у больных ЭЛ является строгое следование критериям отбора. Такой подход исключает выполнение операции пациентам, которые по тем или иным причинам не находятся в своей лучшей физической и функциональной форме. Также важным условием успешного исхода является своевременность обращения пациента к врачу. Часто пульмонологи применяют только фармакологические методы терапии и обращаются к хирургам, лишь когда одышка значительно инвалидизирует пациента и наступает системная декомпенсация функций организма.

Противопоказаниями для операции являются: добровольный отказ пациента в пользу продолжения комплексной консервативной терапии, результаты лучевого обследования (гомогенная эмфизема при отсутствии сохранных участков паренхимы, диффузный пневмофиброз, бронхоэктазы), результаты функционального обследования (отсутствие признаков гиперинфляции или рестриктивные изменения), выраженный эндобронхит или бронхоррея, сопутствующая патология (тяжелая ИБС, нарушения сердечного ритма, системный атеросклероз), неспособность пациента пройти предоперационную реабилитацию, продолжение курения.

Продолжительная терапия сГКС, игнорирование комплексной предоперационной реабилитации, отказ от прекращения курения, сопутствующие заболевания и предшествующие оперативные вмешательства на органах грудной клетки в большинстве случаев рассматриваются как факторы риска, приводящие к развитию послеоперационных осложнений. Однако в ряде работ продемонстрировано, что при тщательном индивидуальном подходе к лечению с учетом многих факторов операция не сопровождается повышением летальности и частоты осложнений [114, 118].

По целому ряду причин, как в нашей стране, так и за рубежом, ТЛ не может быть выполнена в оптимальные сроки у всех больных, которым она показана. Таким образом, актуально усовершенствование методов паллиативного хирургического лечения ЭЛ, предшествующих трансплантации и позволяющих увеличить качество и продолжительность жизни. Эти хирургические методы, наряду с лекарственной терапией, длительной кислородотерапией и комплексной физической реабилитацией, позволяют улучшить течение хронического инвалидизирующего заболевания и отсрочить его терминальную стадию у значительной части пациентов. Не конкурируя с собственно трансплантацией, ПХК должна присутствовать в арсенале клиник, ведущих больных в листе ожидания ТЛ. В нашей стране из-за недостаточного распространения ТЛ зачастую ПХК применяется в качестве альтернативной методики, нередко в клиниках, не имеющих значительного опыта в лечении этой категории пациентов. В недавнем периоде это являлось одной из причин истощения пула кандидатов для ТЛ.

В последние десятилетия хирургия ЭЛ развивается в том же направлении, что и торакальная хирургия в целом. Научные исследования посвящены операциям без интубации трахеи или бронхов [118, 119], использованию современных клеевых композиций [120, 121], безрезекционной методике ХРОЛ [122], расширению показаний [96, 123], результатам применения малоинвазивного и робот-ассистированного доступа, а также повторным операциям [124]. Робот-ассистированный доступ в хирургии ЭЛ позволяет улучшить визуализацию во время операции, по сравнению с иными малоинвазивными доступами, улучшает условия для выполнения этапов хирургического вмешательства, связанных с прецизионными действиями, и является перспективным для дальнейших исследований [125].

Ввиду частых противопоказаний к хирургическому лечению проводится разработка методик, применение которых возможно у большей части больных. Например, это бронхоскопические подходы, заключающиеся в установке эндобронхиальных клапанов или блокаторов, эндобронхиальном введении клеевых композиций, аутокрови, высокотемпературной деструкции сегментарных бронхов в наиболее сильно поврежденных областях легкого при различных вариантах эмфизематозного поражения [126, 127]. Целью манипуляции является создание предпосылок для развития ателектаза сегмента легкого, преимущественно затронутого эмфиземой, что, по мнению ряда авторов, приводит к положительным функциональным сдвигам, аналогичным изменениям после ПХК. При этом определены новые противопоказания, отличающиеся от хирургических, — прежде всего отсутствие выраженной междолевой

щели [128]. Применение эндоскопических методик не сопровождается изменениями ФВД ввиду выраженности внеbronхиальных путей движения газов в легком, а осложнения процедуры в виде ятрогенного пневмоторакса, obturационного пневмонита и кровотечения регистрируются у значительного числа больных [129]. Результаты такой бронхоскопической редукции объема легких зависят от опыта врача, выполняющего процедуру, а положительный эффект в виде улучшения переносимости физической нагрузки редко длится более 12–18 мес. Эти методики, как и хирургические, не рекомендуются у больных с выраженными симптомами бронхитического фенотипа ХОБЛ [127].

Также в ряде клиник продолжается практическое применение чрескожного дренирования КиГБ (*Brompton technique*) [50, 130] с последующим введением в полость буллы клеевых композиций, аутокрови и с длительной активной аспирацией. Эта методика используется у пациентов в терминальной стадии заболевания и не может быть рекомендована для широкого применения ввиду высокого риска тяжелых осложнений.

Литература

1. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984; 39(2): 81–85. doi: 10.1136/thx.39.2.81.
2. Halpin DMG, Criner GJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(1): 24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
3. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2008; 3: 48–53. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-3-48-53>.
4. Изаксонъ Э. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессѣ въ легкихъ. *Пульмонология* 2005; 4: 41–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-41-52>.
5. Данилов Л.Н., Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С. Особенности повреждения бронхов и региональной нервной системы легких ингаляционными оксидантами в эксперименте. *Болезни органов дыхания* 2007; 1: 96–105.
6. Илькович М.М., Кузубова Н.А. Патогенез хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина*. М.: Атмосфера, 2008. 82–112.
7. Розина Н.Н., Сорокина Е.В., Костюченко М.В. Синдром Вильямса–Кэмпбелла и лобарная эмфизема – редкие пороки развития легких с единой патогенетической основой. *Трудный пациент* 2009; 7 (8–9): 32–34.
8. Кузубова Н.А., Чухловин А.Б., Морозова Е.Б., Тоголян А.А. Роль функциональных вариантов генов MMP-1, MMP-3, ACE-1 и 5-НТТ в формировании некоторых особенностей течения хронической обструктивной болезни легких. *Молекулярная медицина* 2009; 2: 14–19.
9. Черняев А.Л., Самсонова М.В. *Патологическая анатомия легких: атлас*. 2-е издание, испр. и доп. М: Атмосфера, 2011.
10. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска. *Пульмонология* 2009; 6: 53–57. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-6-53-57>.
11. Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. National Emphysema Treatment Trial state of the art: genetics of emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 486–493. doi: 10.1513/pats.200706-078ET.
12. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10): 847–852. doi: 10.1136/thorax.57.10.847. Erratum in: *Thorax* 2008; 63(8): 753.
13. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких. В кн.: *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина*. М.: Атмосфера, 2008. 374–397.
14. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких новых подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив* 2011; 83(3): 66–74.
15. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004; 126(5): 1443–1451. doi: 10.1378/chest.126.5.1443.
16. Лукина О.В. Значение лучевого исследования в диагностике нарушений кровообращения в легочной ткани у больных с хронической обструктивной болезнью легких. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2013.
17. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Абросимов В.Н. и др. *Пульмонология. Национальное руководство*. 2016. М: ГЭОТАР-медиа.
18. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9(2): 267–285. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x.
19. Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290(2): L209–L221. doi: 10.1152/ajplung.00185.2005.
20. Santos S, Peinado VI, Ramirez J et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(9): 1250–1256. doi: 10.1164/rccm.200210-1233OC.
21. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VK et al. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(2): 106–113. doi: 10.1136/thx.2004.023986.

22. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(8): 713–717. doi: 10.1513/pats.200605-104SF.

23. Fang KC, Wolters PJ, Steinhoff M et al. Mast cell expression of gelatinases A and B is regulated by kit ligand and TGF-beta. *J Immunol* 1999; 162(9): 5528–5535.

24. Kucich U, Rosenbloom JC, Abrams WR, Rosenbloom J. Transforming growth factor-beta stabilizes elastin mRNA by a pathway requiring active Smads, protein kinase C-delta, and p38. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(2): 183–188. doi: 10.1165/ajrcmb.26.2.4666.

25. Bonniaud P, Kolb M, Galt T et al. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF-beta-mediated pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004; 173(3): 2099–2108. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.2099.

26. Pons AR, Saulea J, Noguera A et al. Decreased macrophage release of TGF-beta and TIMP-1 in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 60–66. doi: 10.1183/09031936.05.00045504.

27. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27(1): 35–43. doi: 10.1385/CRIAI:27:1:035.

28. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol* 2003; 81(4): 289–296. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01170.x. Erratum in: *Immunol Cell Biol* 2003; 81(6): 499.

29. Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J Clin Invest* 2002; 109(5): 661–670. doi: 10.1172/JCI13572.

30. Choe KH, Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R et al. Methylprednisolone causes matrix metalloproteinase-dependent emphysema in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11): 1516–1521. doi: 10.1164/rccm.200210-1207OC.

31. Stein J, Fenigstein H. Pathological anatomy of hunger disease. *Curr Concepts Nutr* 1979; 7: 207–234.

32. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(6): 1385–1390. doi: 10.1164/ajrccm/144.6.1385.

33. Амосов В.И. Рентгенорадиологическое и компьютерно-томографическое исследование в оценке дисфункций легких при хронических обструктивных заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 1996.

34. Золотницкая В.П. Нарушения легочного кровообращения при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2017.

35. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная патология легких. В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: МедМассМедиа, 2005.

36. Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(1): 122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.

37. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 598–604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.

38. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011.

39. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2086–2092. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9706031.

40. Аверьянов А.В. Эмфизема легких у больных ХОБЛ: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2008.

41. Roggli VL, Cagle PT. Emphysema and Chronic Bronchitis. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology / ed. J.F. Tomashefski. 3rd ed. Springer Science+Business Media, 2008. 866–885.

42. Laurell CB, Erickson S. The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132–140.

43. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина, 1970.

44. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука; Сиб. отд., 1975.

45. Lamb D. Chronic obstructive pulmonary disease pathology. In: Respiratory medicine / eds. R.A.L. Brewis, G.J. Gibson, D.M. Geddes. London: Bailliere Tindall, 1990. 497–507.

46. Lumsden AB, McLean A, Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways. Evidence for smoking induced changes in their number. *Thorax* 1984; 39: 844–849.

47. Domiano VV, Tsang A, Kucich U et al. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J Clin Invest* 1986; 78: 482–493.

48. Miller W. S. A study of the human pleura pulmonalis: Its relation to the blebs and bullae of emphysema // *Am. J. Roentgenol.* 1926. — V.15. — № 5. — P.399–407.

49. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000.

50. Варламов В.В. Эмфизема легких (патогенез, диагностика и хирургическое лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1991.

51. Greenberg JA, Singhal S, Kaiser LR. Giant bullous lung disease: evaluation, selection, techniques, and outcomes. *Chest Surg Clin N Am* 8

52. 2003; 13(4): 631–649. doi: 10.1016/s1052-3359(03)00095-4.
53. Функциональная диагностика в пульмонологии / под ред. З.Р. Айсанова, А.В. Черняка. М.: АТМО, 2016.
54. Ito I, Nagai S, Handa T et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(11): 1378–1382. doi: 10.1164/rccm.200506-9530C.
55. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J et al. Histopathologic diagnosis made in lung tissue resected from patients with severe emphysema undergoing lung volume reduction surgery. *Chest* 1997; 111(4): 941–947. doi: 10.1378/chest.111.4.941.
56. Boschetto P, Miniati M, Miotto D et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 450–454. doi: 10.1183/09031936.03.00048703.
57. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA et al. En nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD). La heterogeneidad fenotípica de la EPOC [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(3): 129–138. doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.001.
58. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001; 42: 69–76. doi: 10.1016/s0065-2660(01)42015-3.
59. Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 109–112. doi: 10.1183/09059180.00002710.
60. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D et al. Initiatives BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010; 36(3): 531–539. doi: 10.1183/09031936.00175109.
61. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K et al. COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62(11): 932–937. doi: 10.1136/thx.2006.072777.
62. Diaz AA, Valim C, Yamashiro T et al. Airway count and emphysema assessed by chest CT imaging predicts clinical outcome in smokers. *Chest* 2010; 138(4): 880–887. doi: 10.1378/chest.10-0542.
63. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195724. doi: 10.1371/journal.pone.0195724.
64. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130(2): 326–333. doi: 10.1378/chest.
65. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(3): 218–225. doi: 10.1164/rccm.200908-11890C.
66. Кузнецова Н.Ю., Труфанов Г.Е., Шустов С.Б., Алескерова Н.Г. Высокоразрешающая компьютерная томография в диагностике легочной эмфиземы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Кузнецова. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2008; 2(22): 29–31.
67. Salzman SH. Can CT measurement of emphysema severity aid patient selection for lung volume reduction surgery? *Chest* 2000; 118(5): 1231–1232. doi: 10.1378/chest.118.5.1231.
68. Картавова В.А. Рентгенологическое исследование при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: Лань, 2002. 161–167.
69. Hersh CP, Jacobson FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4(4): 331–337. doi: 10.1080/15412550701601274.
70. Лукина О.В. Комплексное лучевое исследование в диагностике обструктивных болезней легких. автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
71. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA et al. COPD Gene Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274–282. doi: 10.1148/radiol.11110173.
72. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM et al. COPD Gene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(5): 399–406. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201185.
73. Gietema HA, Zanen P, Schilham A et al. Distribution of emphysema in heavy smokers: impact on pulmonary function. *Respir Med* 2010; 104(1): 76–82. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.004.
74. Амосов В.И., Сперанская А.А., Лукина О.В., Бобров Е.И. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009.
75. Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э. Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ. Пульмонология 2006; 5: 97–101.
76. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Kauczor HU. Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol* 2008; 18(3): 510–521. doi: 10.1007/s00330-007-0772-1.
77. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2012; 19(3): 55–58.
78. Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Амосов В.И., Шумилов А.А. Клинико-эксперимен-

тальные параллели в оценке нарушений кровообращения при хронической обструктивной болезни легких. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2013; 3(3): 19–27.

79. Fernandez JJ, Castellano MVCO, Vianna FAF et al. Clinical and functional correlations of the difference between slow vital capacity and FVC. *J Bras Pneumol* 2019; 46(1): e20180328. doi: 10.1590/1806-3713/e20180328.

80. Dubé B., Guerder A., Morelot-Panzini C., Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema-hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice* 2016; 2: 1. doi: 10.1186/s40749-015-0017-7.

81. Smith BM, Hoffman EA, Basner RC et al. Not all measures of hyperinflation are created equal: lung structure and clinical correlates of gas trapping and hyperexpansion in COPD: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study. *Chest* 2014; 145(6): 1305–1315. doi: 10.1378/chest.13-1884.

82. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1095–1099. doi: 10.1056/NEJM199604253341704.

83. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ Jr et al. Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998; 113(6): 1497–1506. doi: 10.1378/chest.113.6.1497.

84. Nambu A, Zach J, Schroeder J et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(5): 980–985. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.

85. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 393–405. doi: 10.1513/pats.200801-013ET.

86. Nambu A, Zach J, Schroeder J et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(5): 980–985. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.010.

87. van Dijk M, Klooster K, Ten Hacken NHT et al. The effects of lung volume reduction treatment on diffusing capacity and gas exchange. *Eur Respir Rev* 2020; 29(158): 190171. doi: 10.1183/16000617.0171-2019.

88. Бобков А.Г. Морфология дыхательной системы. В кн.: *Болезни органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 1989. 9–32.*

89. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE et al. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1259–1266. doi: 10.1164/rccm.200412-1695OC.

90. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J et al. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on

transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002; 121(6): 1898–1910. doi: 10.1378/chest.121.6.1898.

91. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1171–1175. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2006055.

92. Beling J. Lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation improve exercise capacity and reduce dyspnea during functional activities in people with emphysema. *Cardiopulm Phys Ther J* 2009; 20(2): 5–12.

93. Laghi F, Jubran A, Topeli A et al. Loyola/Hines Lung Volume Reduction Surgery Research Group. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragmatic neuromechanical coupling at 2 years. *Chest* 2004; 125(6): 2188–2195. doi: 10.1378/chest.125.6.2188.

94. Decramer M. Respiratory muscles in COPD: regulation of trophic status. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63(6): 577–602; discussion 602–604.

95. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(1): 19–25. doi: 10.2147/copd.2007.2.1.19.

96. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995.

97. Горбунков С.Д. Хирургическое лечение осложнений и исходов эмфиземы легких. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020.

98. Van Bael K, La Meir M, Vanoverbeke H. Video-assisted thoracoscopic resection of a giant bulla in vanishing lung syndrome: case report and a short literature review. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 4. doi: 10.1186/1749-8090-9-4.

99. Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Эмфизема легких: руководство по пульмонологии. Л.: Медицина, 1984. 433–437.

100. Klingman RR, Angelillo VA, DeMeester TR. Cystic and bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(3): 576–580. doi: 10.1016/0003-4975(91)90939-n.

101. Вершинина М.В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани (клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015.

102. Darwiche K, Aigner C. Clinical management of lung volume reduction in end stage emphysema patients. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2732–S2737. doi: 10.21037/jtd.2018.02.69.

103. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Mineo D. New simple classification for operated bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(6): 1491–1497. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.067.

104. Cooper JD. The history of surgical procedures for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(2): 312–319. doi: 10.1016/s0003-4975(96)01227-1.

105. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*

- 1995; 109(1): 106–116; discussion 116–119. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70426-4.
106. Cooper JD. Lung transplantation: a new era. *Ann Thorac Surg* 1987; 44(5): 447–448. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62099-1.
107. Todd TR, Perron J, Winton TL, Keshavjee SH. Simultaneous single-lung transplantation and lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(5): 1468–1470. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00217-8.
108. McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350–1360. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.025.
109. Горбунков С.Д., Черный С.М., Акопов А.Л. Хирургическое лечение дыхательной недостаточности у пациентов молодого возраста с диффузной эмфиземой легких. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2012; 171(6): 027–031.
110. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N et al. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1028–1032. doi: 10.1183/09031936.98.12051028.
111. Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(3): 513–525. doi: 10.1067/mtc.2003.147.
112. Tutic M, Bloch KE, Lardinois D et al. Long-term results after lung volume reduction surgery in patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 408–413. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.03.040.
113. Decker MR, Levenson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651–2658.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.005.
114. Argenziano M, Moazami N, Thomashow B et al. Extended indications for lung volume reduction surgery in advanced emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(6): 1588–1597. doi: 10.1016/s0003-4975(96)00886-7.
115. O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM et al. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115(1): 75–84. doi: 10.1378/chest.115.1.75.
116. You B, Zhao Y, Hou S et al. Lung volume reduction surgery in hypercapnic patients: a single-center experience from China. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2698–S2703. doi: 10.21037/jtd.2018.05.195.
117. Krishnamohan P, Shen KR, Wigle DA et al. Bullectomy for symptomatic or complicated giant lung bullae. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(2): 425–431. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.049.
118. Decker MR, Levenson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651–2658.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.005.
119. Pompeo E, Rogliani P, Palombi L et al. Awake Thoracic Surgery Research Group (ATSRG). The complex care of severe emphysema: role of awake lung volume reduction surgery. *Ann Transl Med* 2015; 3(8): 108. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.17.
120. He J, Liu J, Zhu C et al. Expert consensus on spontaneous ventilation video-assisted thoracoscopic surgery in primary spontaneous pneumothorax (Guangzhou). *Ann Transl Med* 2019; 7(20): 518. doi: 10.21037/atm.2019.10.08.
121. Moser C, Opitz I, Zhai W et al. Autologous fibrin sealant reduces the incidence of prolonged air leak and duration of chest tube drainage after lung volume reduction surgery: a prospective randomized blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(4): 843–849. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.079.
122. Milenkovic B, Janjic SD, Popevic S. Review of lung sealant technologies for lung volume reduction in pulmonary disease. *Med Devices (Auckl)* 2018; 11: 225–231. doi: 10.2147/MDER.S127136.
123. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B et al. Staged unilateral lung volume reduction surgery: from mini-invasive to minimalist treatment strategies. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2754–S2762. doi: 10.21037/jtd.2018.05.171.
124. Weder W, Tutic M, Lardinois D et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 229–236; discussion 236–237. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.012.
125. Kostron A, Horn-Tutic M, Franzen D et al. Repeated lung volume reduction surgery is successful in selected patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48(5): 710–715. doi: 10.1093/ejcts/ezu498.
126. Roemers R, Patberg K, van de Wauwer C et al. Robot-assisted thoracoscopic lobectomy as treatment of a giant bulla. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12(1): 31. doi: 10.1186/s13019-017-0595-3.
127. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016; 92(4): 283–284. doi: 10.1159/000448763.
128. Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update. *J Thorac Dis* 2018; 10(11): 6274–6284. doi: 10.21037/jtd.2018.10.43.
129. Davey C, Zoumot Z, Jordan S et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066–1073. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60001-0.
130. Franzen D, Straub G, Freitag L. Complications after bronchoscopic lung volume reduction. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2811–S2815. doi: 10.21037/jtd.2018.06.66.

131. Lee KH, Cho SJ, Ryu SM et al. Fluid-filled giant bulla treated with percutaneous drainage and talc sclerotherapy: a modified Brompton technique. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 45(2): 134–137. doi: 10.5090/kjtcs.2012.45.2.134.

Информация об авторах

Горбунков Станислав Дмитриевич — д. м. н., заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел. (985) 410-67-00; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8899-4294>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохра-

ния Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Лукина Ольга Васильевна — д. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: griluk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>, SPIN: 7510-2698)

Кирюхина Лариса Дмитриевна — к. м. н., зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru; тел.: (495) 410-39-00 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

ГЛАВА 5. БРОНХОЭКТАЗЫ

А.Г. Чучалин

CHAPTER 5. BRONCHIECTASIS

Alexander G. Chuchalin

Под бронхоэктазами (БЭ) принято понимать особое состояние бронхиального дерева, которое проявляется дилатацией бронхов или же их эктазией. Эти два термина близки, однако в них вкладывается разный смысл. Феномен расширения просвета дыхательных путей можно наблюдать у спортсменов в период активных физических нагрузок, у больных БА, которые при обострении заболевания интенсивно и часто используют ингаляционные β_2 -агонисты, и при некоторых других состояниях. Так, описано нарушение соотношения диаметра бронха и сопутствующей бронхиальной артерии у курящих лиц. Считается, что эти изменения возникают за счет вазоконстрикторного эффекта табачного дыма. В таких случаях дилатация бронхов носит преходящий адаптивный характер.

Термин «эктазия» (от др.-греч. *ektasis* – растягивание, растяжение) подразумевает органическое расширение просвета бронха. БЭ могут приобретать форму цилиндра (цилиндрические БЭ), мешочка (мешотчатые БЭ), возможно веретенообразное расширение бронхов (варикозные БЭ) и, наконец, БЭ могут быть представлены в виде кист (кистозная дегенерация бронхиального дерева).

БЭ определяются рядом признаков:

- Характеризуются патологической дилатацией дыхательных путей и утолщением стенки бронха.
- Клиническими симптомами являются кашель и повышенная продукция слизисто-гнойного и вязкого гнойного секрета.
- БЭ развиваются при большой группе заболеваний, однако все они объединены инфекционным поражением и нарушением дренажной функции дыхательных путей, а также дисрегуляцией мукозального иммунитета.

Классификация

В современной клинической практике используется целый ряд терминов, которые отражают многообразие проявлений БЭ и механизмов их образования; ниже приводится краткая характеристика каждого из них.

Ателектатические БЭ развиваются в зоне обширных ателектазов легочной ткани; паренхима легких приобретает вид пчелиных сот. *Атрофические* БЭ

возникают в зоне атрофически измененной и истонченной стенки бронха. *Врожденные* БЭ образуются в период развития плода; они локализуются в нижних отделах легких и часто сочетаются с аномалиями развития респираторной системы. *Гипертрофические* БЭ характеризуются гипертрофией гладких мышц бронхов и увеличением толщины их стенок. *Деструктивные*, или *мешотчатые*, БЭ возникают при гнойном воспалительном процессе в дыхательных путях. *Острые* БЭ развиваются в период гнойно-деструктивных легочных заболеваний (некротическая пневмония, абсцесс и другие гнойные заболевания легких). *Диспластические* БЭ проявляются в первый год жизни ребенка и возникают вследствие неполноценного развития хрящевой ткани. Подобный тип БЭ часто развивается при бронхолегочной дисплазии у детей, родившихся с низкой массой тела. *Постбронхитические* БЭ развиваются у больных в период обострения хронического бронхита. Патогенетический механизм развития данного типа БЭ связывают с дистрофическими изменениями стенки бронха. *Постстенотические* БЭ возникают при стенозе бронха, в дистальном отделе которого скапливается воспалительный секрет. Высокая протеолитическая активность воспалительного экссудата является причиной деструкции стенки бронха. Типичным представителем *ретенционных* БЭ является бронхоэктазия при муковисцидозе (МВ); тонус бронха снижен, в его просвете скапливается густой вязкий секрет. *Сухие* БЭ характеризуются тем, что в их просвете отсутствует воспалительный секрет, но при этой форме бронхоэктазии часто возникает кровохарканье, а в более тяжелых случаях – жизнеугрожающее легочное кровотечение, что является причиной выделения их в отдельную форму. *Тракционные* БЭ возникают на фоне фиброзного процесса в легочной ткани и характеризуются утолщением стенки бронха, расширением их просвета и смещением бронхо-сосудистого пучка. *Варикозные* БЭ характеризуются чередованием участков расширенного и суженного просвета бронхов. Цилиндрические БЭ имеют форму цилиндра; они наиболее часто диагностируются в клинической практике [1].

Приведенная выше характеристика БЭ не является классификацией в строгом смысле слова. Чаще всего описывается их форма: цилиндрические БЭ,

мешотчатые, веретенообразные (варикозные) и кистозная дегенерация бронхиальной стенки. Реже можно встретить указание на характер ремодулирования бронхов: гипертрофические БЭ, атрофические, диспластические, а также тракционные, ретенционные. Таким образом, при описании БЭ прибегают к разным характеристикам измененной анатомической структуры бронхов.

В отечественной медицинской школе длительное время применяли термин «бронхоэктатическая болезнь». В лечебных стационарах СССР, особенно в послевоенный период, концентрировалось значительное количество больных, у которых в клинической картине доминировали рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей. А.Я. Цигельник обобщил опыт военного и послевоенного времени в монографии «Бронхоэктатическая болезнь», вышедшей в свет в 1948 г. [2]. В последующие годы, когда наступила эра антибиотиков и их стали широко назначать при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь существенно изменила свое течение, и медицинское сообщество постепенно отказалось от этого термина. В настоящее время в клинической практике понятие «бронхоэктатическая болезнь» практически не используется, и, более того, стали все чаще описывать неинфекционную природу развития БЭ, так что значительно сократилась доля идиопатических БЭ. Большую роль в современной клинической практике играют имидж-диагностика органов дыхания, исследования иммунологического статуса. Кроме того, проводится генотипирование больных БЭ, а также исследуется микробиота респираторной системы.

Эпидемиология

Эпидемиология БЭ изучена недостаточно; в разных регионах мира она имеет разную степень распространенности. В странах, в которых часто встречаются больные туберкулезом, отмечается более высокая распространенность БЭ. Большую роль в выявлении БЭ играет компьютерная томография (КТ). В лечебных учреждениях, в которых этот метод имидж-диагностики широко внедрен, БЭ встречаются относительно часто.

В США Национальным институтом здоровья проведено исследование по эпидемиологии БЭ и установлено, что > 500 000 человек в стране страдают БЭ. С возрастом количество людей с БЭ возрастает до 272 на 100 000 населения, в то время как среди молодой популяции БЭ не превышают 4 больных на 100 000; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [3]. В последние годы обсуждается роль нетуберкулезного микобактериоза, особенно это касается пациентов, у которых БЭ локализованы в средней доле или же в язычковом сегменте левого легкого. В современных клинических рекомендациях обращают внимание на необходимость прибегать к молекулярно-генетическим методам исследования для подтверждения микобактериальной природы БЭ.

Патогенез

В основе патогенеза БЭ лежат несколько механизмов (рис. 1), которые в конечном счете приводят к развитию тракционных, дилатационных БЭ. Другим механизмом развития БЭ является ослабление эластической тяги стенки бронха. Легкие находятся в расправленном состоянии за счет отрицательного внутриплеврального давления и наличия хрящевых колец трахеи, крупных и средних бронхов. Фиброзные изменения легочной ткани, которые можно наблюдать при таких заболеваниях, как саркоидоз, интерстициальные пневмонии и др., приводят к фиксированной тракции бронхов. Пульсационная дилатация бронхов больше связана с инфекционными рецидивирующими процессами дыхательных путей. Типичным примером может служить развитие этого типа БЭ при аспергиллезе. Ингаляционный путь проникновения аспергилл приводит к образованию в просвете дыхательных путей вязкого секрета, оказывающего компрессионный эффект на просвет бронха. Большая роль, конечно, отводится воспалительному процессу стенки бронха. Третий патогенетический механизм связывают с ослаблением эластической тяги просвета дыхательных путей. Чаще всего этот тип БЭ встречается при перенесенном инфекционном заболевании бронхолегочной системы. Снижение эластической тяги дыхательных путей отмечают также при некоторых наследственных формах заболеваний, для которых одним из характерных признаков является развитие БЭ. Так, БЭ можно наблюдать при синдромах Марфана, Вильямса—Кэмпбелла, Мунье—Куна. При БЭ во время проведения бронхоскопии можно наблюдать коллапс бронхов, что отражает нарушение эластической тяги стенки бронха.

Ниже рассматривается т. н. порочный круг воспалительного процесса, которому в патогенезе БЭ придается центральная роль [4]. Дыхательные пути непосредственно соприкасаются с окружающей средой; эволюционно развилась система защиты дыхательных путей от проникновения в организм человека вирусов, бактерий, грибов и их ассоциаций. Механизмы защиты включают макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, функция которых состоит в том, чтобы поддерживать иммунную защиту легких. Другими механизмами защиты являются кашлевой рефлекс, мукоцилиарный эскалаторный механизм, а также антимикробные пептиды, такие как лизоцим, дефензины, лейкоцитарный ингибитор протеиназ, секреторный иммуноглобулин (Ig) А и Т-эффекторные лимфоциты. Определенное патогенетическое влияние на развитие БЭ играют формирование в просвете дыхательных путей вязкого секрета и нарушение механизмов его клиренса. Этот механизм может играть центральную роль при колонизации на поверхности слизистой оболочки бронхов таких патогенов, как *Aspergillus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В просвете бронха депонируются клетки воспаления: нейтрофилы, лимфоциты, мононуклеары. Колонизация микроорганизмами коррелирует с такими биологическими маркерами, какими являются интерлейкин (IL)-8 и IL-1 β , фактор некроза опухоли; на системный характер воспалительной реакции указывает повышение секреции E-селектина, адгезивных молекул-1. В конечном счете трансмуральный воспалительный процесс приводит к нарушению анатомической архитектуры стенки бронха.

При МВ и первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) основными патогенетическими механизмами развития БЭ являются скопление вязкого воспалительного секрета в просвете дыхательных путей и нарушение механизмов его эскалации. Разрушение стенки бронха происходит под воздействием высокой протеолитической активности нейтрофильной эластазы и металлопротеиназ. В стенке бронха могут образовываться микроабсцессы, в которых колонизируются патогенные микроорганизмы. В воспалительных очагах создаются благоприятные условия для дальнейшего роста микроорганизмов, так как нарушаются их опсонизация и клиренс продуктов фагоцитоза из воспалительных участков стенки бронха. Некротические нейтрофилы высвобождают в большом количестве ДНК, которая как полимер оказывает влияние на вязкость бронхиального секрета. Данный механизм играет ключевую роль в развитии БЭ при МВ.

Эффероцитоз – процесс фагоцитоза нейтрофилами апоптированных клеток. Он осуществляется через фосфатидилсерин клеток в цикле апоптоза, ре-

ализуемого посредством рецепторов фосфатидилсерина на поверхности макрофагов. Однако у больных БЭ эти механизмы ингибируются нейтрофильной эластазой, разрушающей фосфатидилсерин. Таким образом, осуществляется более глубокий процесс воспалительного повреждения стенки бронха.

Нейтрофилы при БЭ имеют высокую активность эластазы, тогда как апоптотическая и фагоцитарная активность снижена (в т. ч. фагоцитарная активность по отношению к *P. aeruginosa*). В высокой концентрации высвобождается белок PZP (*pregnancy zone protein*). Увеличена активность миелопероксидазы и экспрессии муцина MUC5B, что обуславливает гипервязкость.

Нейтрофильная эластаза среди прочего отвечает за образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, частоту биения ресничек, продукцию слизи и клиренс апоптированных ловушек. Ее оценка, вероятно, может служить биомаркером тяжести и риска обострения бронхоэктатической болезни. Так, в исследованиях при данной патологии не определялись нормальные значения активной нейтрофильной эластазы. Кроме того, проводились испытания ее ингибиторов в пероральной и ингаляционной форме.

Микробиология

Наиболее частыми микроорганизмами при БЭ являются *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. В последние годы пристальное внимание уделяется исследованию микробиоты дыхательных путей. При БЭ наиболее часто выявляются такие возбудители, как *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, а также *Acinetobacter*

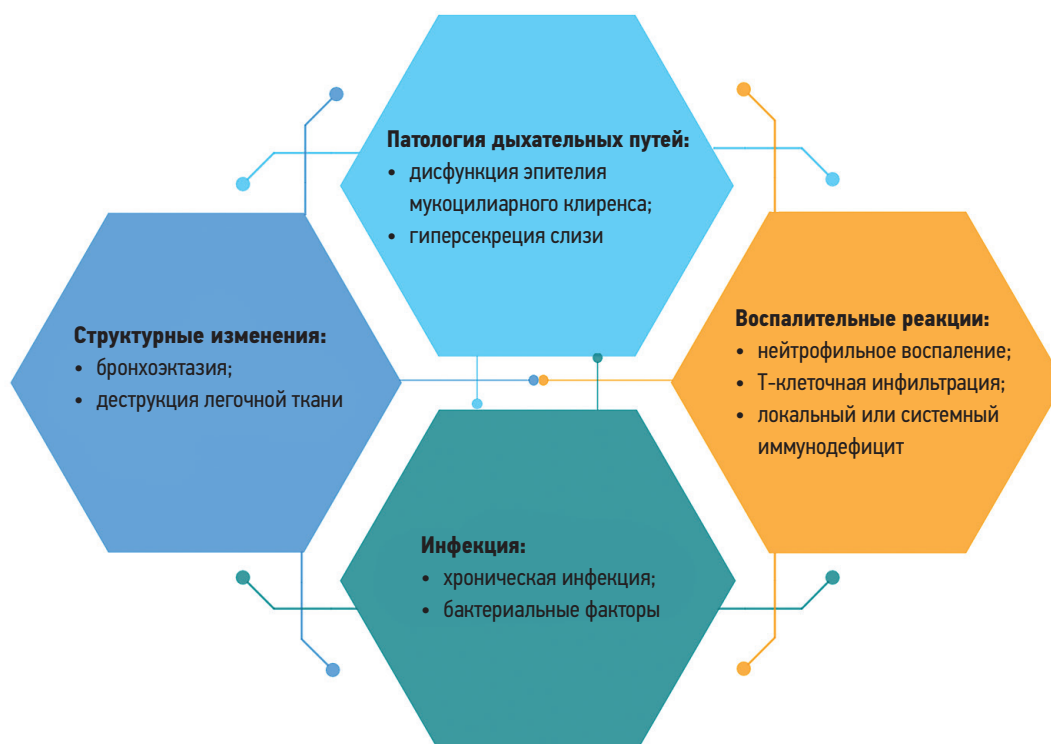


Рис. 1. Основные патогенетические процессы при бронхоэктазах

spp. и *Stenotrophomonas spp.* Следует подчеркнуть возрастающее значение нетуберкулезного микобактериоза (НМТ).

Социальное бремя этого типа инфекционно-заболевания человека связано с трудностями диагностики, которая может быть осуществлена в экспертных лабораториях, а также в необходимости проводить антимикробную терапию длительное время. При локализации БЭ в средней доле и язычковом сегменте всегда стоит заподозрить НМТ. В клинических рекомендациях обращают внимание на диагностический поиск НМТ, если локализация БЭ приходится на среднюю долю правого и язычковый сегмент левого легкого.

В 1984 г. J. Costertone выдвинул гипотезу о роли биопленки в развитии персистирующей инфекции у человека [5]. В настоящее время с биопленками связывают формирование резистентности микроорганизмов к антимикробным лекарственным средствам и рецидивирующему течению инфекционного процесса. Данная гипотеза получила свое подтверждение при изучении характера воспалительного процесса при МВ. Так, было установлено, что необходимо в 1 000 раз повысить концентрацию антибиотиков, с тем чтобы элиминировать *P. aeruginosa* из дыхательных путей больного МВ [6]. Биопленка при МВ играет ведущую роль в формировании колонизации дыхательных путей полирезистентной к лекарственным средствам микробной флоры. Таким образом, для развития БЭ необходимы два условия: 1) воспалительная реакция с локализацией в стенке бронха;

2) нарушение дренажной функции бронха с его обструкцией и снижением функциональной активности механизмов защиты. На рис. 2 представлены основные механизмы патогенеза БЭ.

Этиология

Бронхоэктазия не является болезнью *sui generis*, но как синдромокомплекс встречается при большой группе заболеваний, перечень которых приведен в табл. 1 [4].

Ниже рассматриваются отдельные формы БЭ. В настоящее время все формы БЭ делятся на те, которые наблюдаются у больных МВ, и на те, у которых отсутствуют генетические признаки МВ. На серии компьютерных томограмм (рис. 3–6), полученных при исследовании органов грудной клетки больных МВ, можно наблюдать разные формы БЭ: цилиндрические, варикозные, мешотчатые, а также кистозную дегенерацию бронхов, в просвете которых скопился воспалительный экссудат.

Муковисцидоз

В настоящее время медиана выживаемости больных МВ превышает 40 лет [8]. В России достигнут значительный прогресс в лечении и ведении больных с этой формой легочного генетического заболевания: сформирован национальный регистр, проведено генотипирование и выделены больные с «жесткими» и «мягкими» генетическими формами заболевания. В плановом порядке проводится трансплантация легких. Одним из ве-

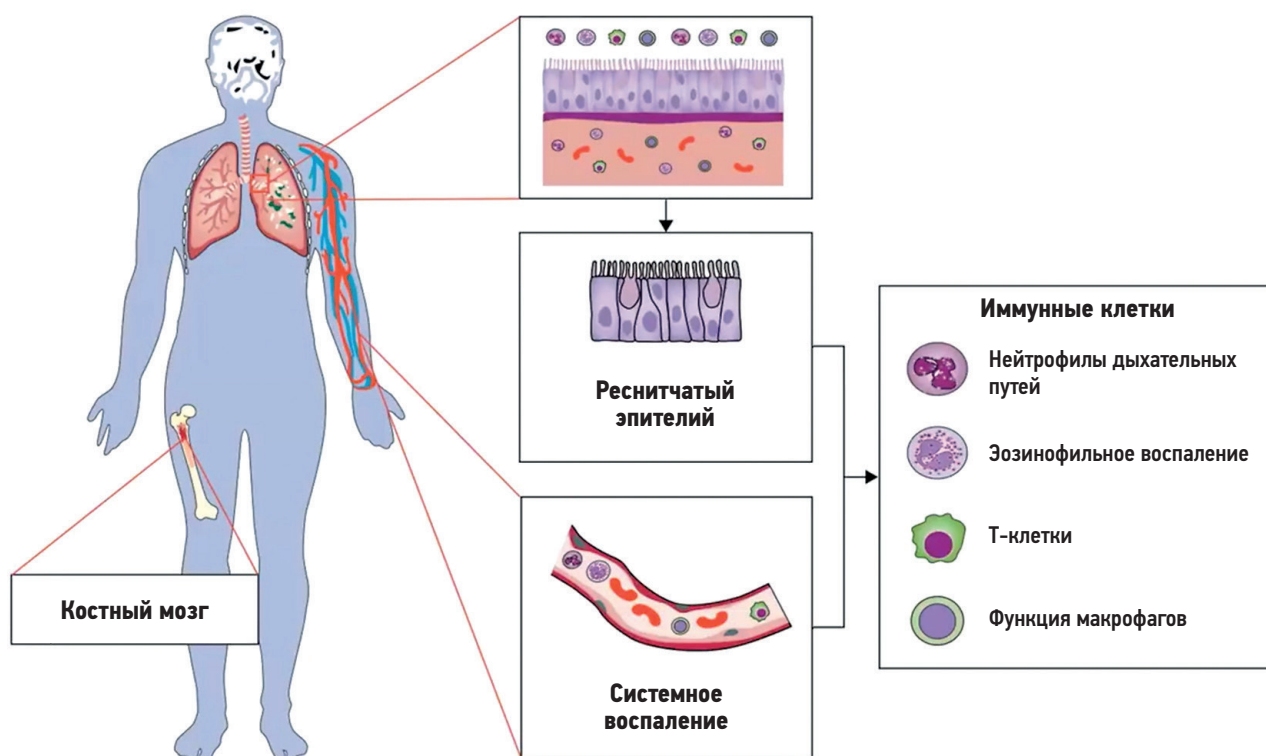
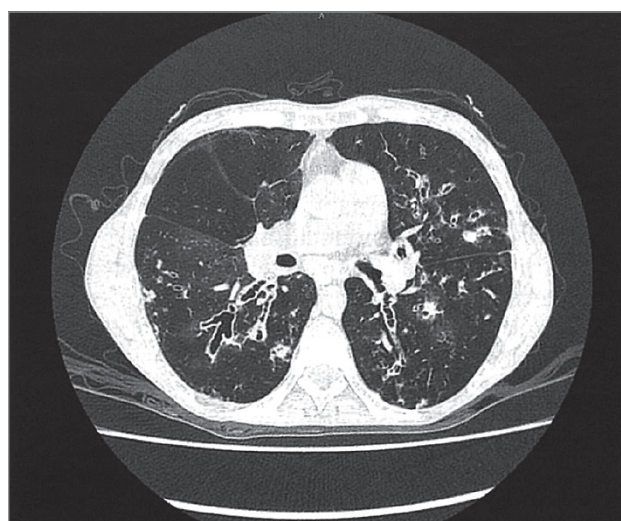
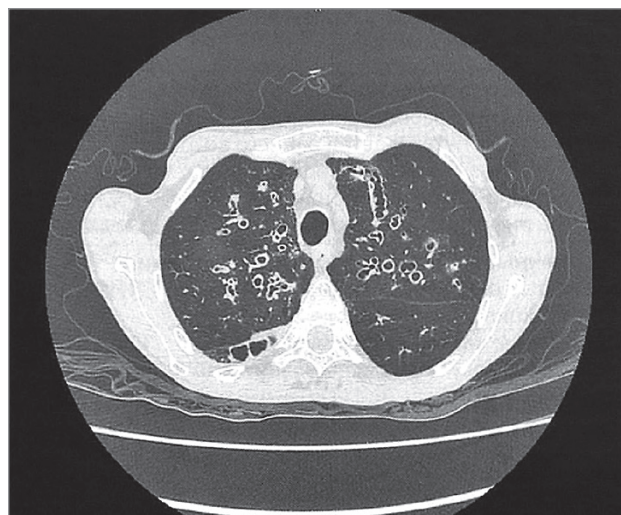
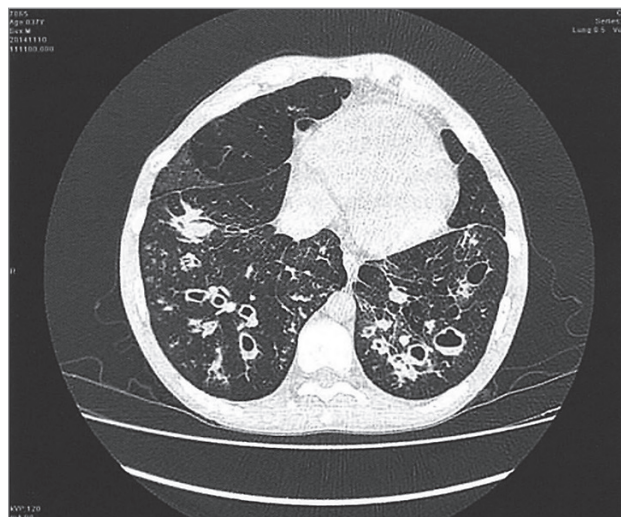


Рис. 2. Основные механизмы патогенеза бронхоэктатической болезни (по Chalmers J.D., Chotirmall S.H., 2018 [7])

Таблица 1. Заболевания, связанные с развитием бронхоэктазии

<p>Постинфекционная природа бронхоэктазии Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей у детей раннего возраста. Гранулематозы инфекционной природы. Некротизирующая пневмония у взрослых. Другие инфекционные заболевания дыхательных путей</p>
<p>Первичные иммунодефицитные состояния Дефекты гуморального иммунитета. Дисфункция нейтрофилов. Нарушение клеточного иммунитета. Смешанная природа дисрегуляции иммунного ответа</p>
<p>Система α_1-антитрипсина Дефицит ингибитора. Аномалии</p>
<p>Наследственные заболевания Первичная цилиарная дискинезия. Синдром Марфана. Синдром Вильямса–Кэмпбелла. Синдром Мунье–Куна. Аномалии развития, карликовость. Синдром Картагенера</p>
<p>Неинфекционные воспалительные заболевания Саркоидоз. Ревматоидный полиартрит. Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Системная красная волчанка. Синдром Шегрена. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона). Рецидивирующий полихондрит</p>
<p>Ингаляционные агенты и обструкция Аспирация и гастроэзофагеальная болезнь. Пневмония. Термические ожоги дыхательных путей. Постобструктивные состояния дыхательных путей. Инородные тела в дыхательных путях. Опухоли доброкачественные и злокачественные. Компрессия бронха извне. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез / микозы</p>
<p>Смешанные причины ВИЧ-инфекция. Синдром желтых ногтей. Радиационное воздействие. Легочный фиброз</p>

дущих клинических синдромов при МВ являются БЭ. Они формируются в раннем детстве и с возрастом их количество заметно возрастает, происходит трансформация патогенов, колонизирующих дыхательные пути. Так, если в детские годы основным возбудителем дыхательных путей был *S. aureus*, то с возрастом у больных МВ преобладают мукоидные штаммы *P. aeruginosa*. У некоторых индивидуумов стали выделять штаммы НМТ. Бронхиальный секрет при МВ характеризуется высокой вязкостью; каждый раз больным во время приступа мучительного кашля удаётся с трудом удалить вязкий, тягучий бронхиальный секрет. Образование БЭ носит прогрессирующий характер; их форма самая многообразная: от цилиндрических до мешотчатых и кистозноподобных

**Рис. 3.** Цилиндрические бронхоэктазы при муковисцидозе**Рис. 4.** Варикозные бронхоэктазы при муковисцидозе

БЭ. Большинство БЭ содержат гнойный секрет, создавая все предпосылки для рецидивирующего течения воспалительного процесса в дыхательных путях.



Рис. 5. Мешотчатые бронхоэктазы при муковисцидозе

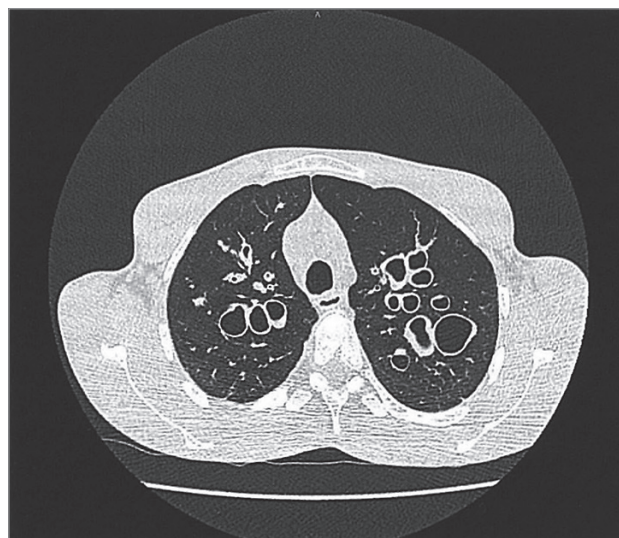


Рис. 6. Кистозные бронхоэктазы при муковисцидозе

Синдром Янга

Близким к МВ считается синдром Янга, для которого также характерно развитие БЭ и синуситов. Отличием от МВ служит нормальная функциональная активность гена *CFTR*, т. е. функциональная активность хлорного канала эпителиальных клеток не нарушена. Ожидается описание новых генетических форм, подобных МВ и БЭ. В России введен неонатальный скрининг для ранней диагностики МВ, и уже сейчас можно говорить о возможных новых фенотипах МВ.

Иммунодефициты

Дисрегуляция иммунного ответа — одна из причин развития БЭ. Первичные иммунные дефицитные состояния могут сопровождаться нарушением функциональной активности как гуморального, так и клеточного иммунитета; у ряда больных нарушен как В-клеточный, так и Т-клеточный иммунитет. Реже аномалии иммунной системы затрагивают функцию натуральных киллеров (НК), нейтрофилов и продукцию протеинов комплементарной системы.

Вариабельное иммунодефицитное состояние, или приобретенная гипогаммаглобулинемия, относится к числу наиболее распространенных форм дисрегуляции иммунного ответа. Мужчины и женщины одинаково часто болеют агаммаглобулинемией Брутона. Число циркулирующих В-лимфоцитов остается в пределах физиологических показателей, однако нарушены их дифференцировка и способность синтезировать АТ. Эти изменения в иммунологическом статусе являются предпосылкой к тому, что в организме человека, преимущественно в дыхательных путях, начинают колонизироваться такие микроорганизмы, как *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, *H. influenzae* и другие возбудители, включая грибы и нетуберкулезные микобактерии. В практических целях у больных БЭ рекомендуется исследовать уровень IgG и IgA; у некоторых пациентов концен-

трация иммуноглобулинов находится на предельно низком уровне. Особенно важно мониторировать иммунологический ответ при проведении вакцинации; как правило, после введения вакцин концентрация IgG и его подклассов (IgG2, IgG4) возрастает в несколько раз.

При гипогаммаглобулинемии больные получают заместительную терапию, которая также служит методом профилактики развития БЭ. Описаны случаи склонности к рецидивирующей инфекции дыхательных путей; возбудители инфекционного процесса характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Данная клиническая картина встречалась при синдромах повышенной концентрации IgM и IgE (синдром Джоба). Описаны две формы синдрома с повышением концентрации иммуноглобулина IgE: аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная [9]. Генотипирование первой формы связывают с мутацией гена *STAT3* — он кодирует процесс активации транскрипции. Вторая форма данного синдрома изучена недостаточно, и точные патогенетические механизмы не описаны. Больные с синдромом гиперпродукции IgE особенно склонны к инфицированию микобактериями. Предполагается, что при данном синдроме нарушен синтез IFN (интерферона)- γ . Генетическая аномалия может коснуться как клеточного, так и гуморального иммунитета и клинически проявиться рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей с образованием БЭ. К такого рода аномалиям относятся синдром Вискотта—Олдрича, синдром атаксии-телеангиоэктазии, а также синдром Ди Джорджи (гипоплазия вилочковой железы).

Таким образом, в современных клинических протоколах по ведению больных БЭ рекомендуется исследовать иммунный статус, чтобы исключить определенные дефициты иммунитета человека, которые могут играть патогенетическую роль в развитии БЭ [4]. Это положение особенно верно для больных, которые наблюдаются по поводу идиопатических форм

БЭ и рецидивирующих инфекционных заболеваний, резистентных к антимикробной терапии.

Дефицит α_1 -антитрипсина

Одной из причин развития БЭ может служить дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ), который на начальном этапе изучения его патогенетической роли связывали только с развитием эссенциальной эмфиземы легких. Национальный институт здоровья (США) инициировал проведение широкого исследования по установлению роли ААТ в патогенезе ряда легочных и нелегочных заболеваний человека. В ходе работы выяснилось, что дефицит ААТ играет важную роль в развитии БЭ. У большинства пациентов с БЭ не обнаруживается дефицит ААТ, однако преимущественно доминирует гетерозиготный фенотип MS и реже — MZ, при этом общая концентрация ААТ остается в пределах нормальных величин [10]. Обращало на себя внимание, что при гетерозиготных формах ААТ наиболее частыми возбудителями были НТМ. Одной из форм БЭ является его локализация в средней доле правого легкого — синдром средней доли. Как же часто встречается гетерозиготный фенотип ААТ в американской популяции? Ответ на поставленный вопрос дало исследование Национального института здоровья, показавшее, что дефицит ААТ наблюдался у 9% обследуемого населения [11]. Однако роль гетерозиготных аномалий ААТ остается предметом дискуссий. У большинства больных этой серии не отмечались клинические признаки обструктивной болезни легких, а при проведении КТ органов грудной клетки отсутствовали признаки эмфиземы легких. Авторы исследования приходят к заключению, что генетические аномалии ААТ служат фактором риска частых и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей. Данный вывод подтверждается наблюдением за больными с эссенциальной эмфиземой легких, которые получали заместительную терапию ААТ (препарат *Prolastin*). Так, из 74 больных, получавших заместительную терапию, у 56 человек инфекционные заболевания дыхательных путей практически прекратились [12], хотя до начала терапии препаратом *Prolastin* у пациентов отмечалась повышенная склонность к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. В экспериментальных исследованиях, в которых в дыхательные пути животного ингалировался ингибитор, отмечалось значительное снижение числа колоний *P. aeruginosa* и их инвазии в слизистую оболочку дыхательных путей. Эти экспериментальные данные могут лечь в основу новых показаний к назначению ААТ в борьбе с тяжелыми инфекционными заболеваниями респираторного тракта.

Патогенетическая основа назначения ААТ исходит из теории протеолиза-антипротеолиза. При

инфекционном процессе в той или иной степени всегда возникает проблема дефицита ААТ, что и лежит в основе дисбаланса энзимов с протеолитической активностью и их ингибиторов. Необходимо отметить, что синтез ААТ происходит в эпителиальных клетках респираторного тракта и в гепатоцитах. Если генетическая аномалия ААТ при поражении печени проявится развитием фиброзного процесса, что можно наблюдать в детской популяции, то при вовлечении в процесс эпителиальных клеток респираторного тракта это проявится рецидивирующими инфекционными заболеваниями.

L. Shapiro et al. [13] продемонстрировали ингибирующее действие ААТ при репликации вируса иммунодефицита. Таким образом, возможно, будет развиваться еще одна область клинического применения ААТ. *E. Chan et al.* [14] исследовали процесс повышения фагоцитарной активности макрофагов при инвазии *Mycobacterium abscessus*, которая значительно возрастала при добавлении в культуральную среду ААТ. Необходимо отметить, что НТМ является одним из серьезных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов [4]. Однако следует подчеркнуть, что патогенетическая роль ААТ при развитии БЭ остается предметом научной дискуссии и необходима более строгая доказательная база генетической аномалии ААТ в развитии бронхоэктатического процесса дыхательных путей.

В 1994 г. *А.Г. Чучалин, Е.И. Самильчук и др.* описали клиническое наблюдение над молодым человеком 19 лет, у которого было диагностировано сочетанное генетическое заболевание: МВ и дефицит ААТ. Генотипированию МВ предшествовало исследование хлора в потовой жидкости, анализ оказался положительным (58 ммоль/л); последующее генетическое исследование выявило мутацию в положении дельта-F508. Диагноз был подтвержден в референс-центре НИИ медицинской генетики РАМН. Генетическое исследование было продолжено, и у того же молодого человека, который с ранних детских лет страдал частыми инфекционными заболеваниями респираторной системы и неоднократно переносил пневмонии, было выявлено гетерозиготное носительство дефицитного аллеля Z-гена ААТ. Таким образом, оказалось возможным увидеть новые грани мультигенетических заболеваний. Наблюдение за пациентом продолжалось на протяжении более чем 20 лет. Он отверг возможность легочной трансплантации, это был его самостоятельный выбор. Непосредственной причиной смерти явилось повторное профузное легочное кровотечение. На данный момент представляется сложным определить патогенетические грани МВ и дефицита ААТ в развитии БЭ.

Перечень генетических заболеваний, при которых развивается БЭ, представлен в табл. 2.

Таблица 2. Генетические заболевания, связанные с развитием бронхоэктазии

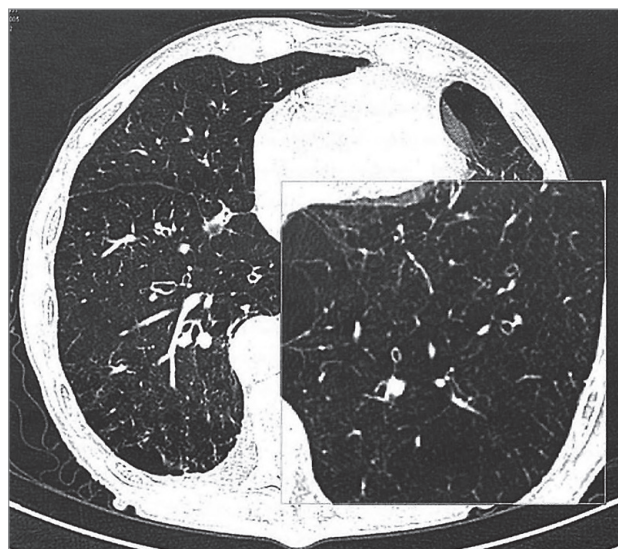
Заболевание, связанное с возникновением бронхоэктазов
Гетерозиготный вариант трансмембранного регулятора (CFTR)
Дефицит витамина D
Синдром Вильямса–Кэмпбелла – трахеобронхомегалия (дефицит хрящевой ткани в бронхах 4-го и 6-го порядка)
Синдром Мунье–Куна (диаметр трахеи в области бифуркации > 3 см, диаметр главного правого бронха > 2,5 см)
Гипогаммаглобулинемия, X-сцепленная агаммаглобулинемия
Синдром дефицита иммуноглобулина подкласса G2
Синдром Янга
Синдром Картагенера
Дефицит α_1 -антитрипсина

Хроническая обструктивная болезнь легких

В настоящее время БЭ часто выявляют у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), чему в значительной степени способствовало широкое внедрение современных методов имидж-диагностики (КТ органов грудной клетки, КТ высокого разрешения – КТВР, ядерный магнитный резонанс, КТ с применением гелия, альвеолоскопия и др.). Частота БЭ возрастает по мере того, как нарастают признаки, свидетельствующие о тяжелом течении ХОБЛ. В НИИ пульмонологии доктор Г.Э. Поливанов провел исследование по ремодулированию дыхательных путей и эмфиземы легких у больных с ХОБЛ, полученные автором данные о частоте распространенности БЭ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ приведены в табл. 3 [15].

На рис. 7 изображены реконструкция бронхиального дерева и наиболее типичные места расположения БЭ у больных ХОБЛ. На рис. 8 представлена компьютерная томограмма больного с ХОБЛ тяжелого течения; обращает на себя внимание диффузный характер БЭ.

Следует подчеркнуть, что БЭ способствуют новым обострениям болезни, часто превращая воспалительный процесс в непрерывно рецидивирующий. При ХОБЛ, осложненной развитием БЭ, отмечаются более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД). М. Martínez-García et al. продемонстрировали, что БЭ следует рассматривать как признак тяжелого течения ХОБЛ [16]. При сочетании БЭ и ХОБЛ отмечалась более высокая летальность. В современных документах, таких как Глобальная

**Рис. 7.** Реконструкция бронхиального дерева**Рис. 8.** Компьютерная томография больного с ХОБЛ тяжелого течения

инициатива по хронической обструктивной болезни легких 2023 г. (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) сочетание ХОБЛ с БЭ выделено как фенотип заболевания.

Первичная цилиарная дискинезия

Врожденные аномалии структурных и функциональных изменений РЭ могут стать причиной развития БЭ. У этой категории больных часто возникают инфекционные заболевания как верхнего,

Таблица 3. Распространенность бронхоэктазов в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (по Поливанову Г.Э. [15], 2008)

	Степень тяжести ХОБЛ			
	I (n = 6)	II (n = 19)	III (n = 15)	IV (n = 16)
Бронхоэктазы, %	0	21,0	26,6	47,4

так и нижнего отделов дыхательных путей. Так, пациенты с ПЦД часто болеют бронхитом, переносят повторную пневмонию, протекающую на фоне рецидивов синуситов, отитов. ПЦД относится к числу аутосомно-рецессивных заболеваний и встречается с частотой 1 : 12 000 человек. Для сравнения: МВ встречается в 5–6 раз чаще. В последние годы улучшилась диагностика ПЦД, что позволило более подробно изучить клинические проявления заболевания. Согласно современным представлениям, ПЦД трактуется как гетерогенная группа заболеваний, которые можно различать по морфологическим изменениям ресничек, генотипированию и различной степени нарушения эскалаторной мукоцилиарной функции [4].

Аксонема является центральной морфологической структурой реснички. В норме она устроена так, что включает 9 пар микротрубочек. В центре находятся 2 микротрубочки, которые определяют направление биения ресничек мерцательного эпителия. В структуре аксонемы выделяют также внешний и внутренний динеин (белок с АТФ-азной активностью, входящий в состав тубулин-динеинового хемомеханического преобразователя) и образует т. н. ручки, связанные с микротрубочками. Все 9 пар микротрубочек соединены между собой нексином, а периферические микротрубочки – центральными радиальными лучами. Направление биения ворсинок определяется ориентацией центральных микротрубочек. Описано несколько аномалий в структуре реснитчатого мерцательного эпителия. Среди гетерогенной группы структурных изменений реснитчатого эпителия выделяется отсутствие внешних и внутренних динеинов, что приводит к обездвиженности ресничек и последующему стазу бронхиального секрета. В клинической практике более изучена полная или же частичная картина *situs inversus*, известная как синдром Картагенера. На рис. 9 и 10 представлены компьютерные томограммы больной с *situs inversus*,

которая наблюдалась в клинике по поводу частых инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Синдром Картагенера связывают с нарушением органной ориентации в период эмбриогенеза, который сопровождается также нарушением мобильности ресничек мерцательного эпителия. Нарушение функциональной активности ресничек мерцательного эпителия приводит к стагнации и аккумуляции бронхиального секрета, что создает благоприятные условия для колонизации микроорганизмов. В инфекционный патологический процесс включаются верхний отдел респираторного тракта – отиты, мастоидиты, синуситы, а также нижний отдел – пневмонии, бронхиты, БЭ, которые являются результатом повторных инфекционных заболеваний. У большинства больных БЭ локализируются в верхних и средних долях легочных зон. При левосторонней локализации речь идет о поражении язычковых сегментов. У больных ПЦД, синуситами и БЭ наиболее вероятным возбудителем является *H. influenza*. Точный механизм подобного рода закономерности не установлен, предполагается дисфункция адаптивного иммунитета. При дефекте функции ресничек необходимо обращать внимание на нарушение подвижности сперматозоидов. Так, у мужчин часто развивается бесплодие из-за нарушенной подвижности сперматозоидов. Необходимо собирать анамнез, включая неонатальный период. У детей с нарушенной функцией РЭ часто развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Диагностика ПЦД нередко является проблематичной. Если дети в раннем возрасте склонны к респираторным рецидивирующим инфекционным заболеваниям, то всегда возникает необходимость исключить нарушение функции реснитчатого эпителия. Нарушение фертильности в мужской популяции побуждает к тому, чтобы исключить синдром Янга. Большим подспорьем являются данные КТ органов грудной клетки. При ПЦД наиболее характерным

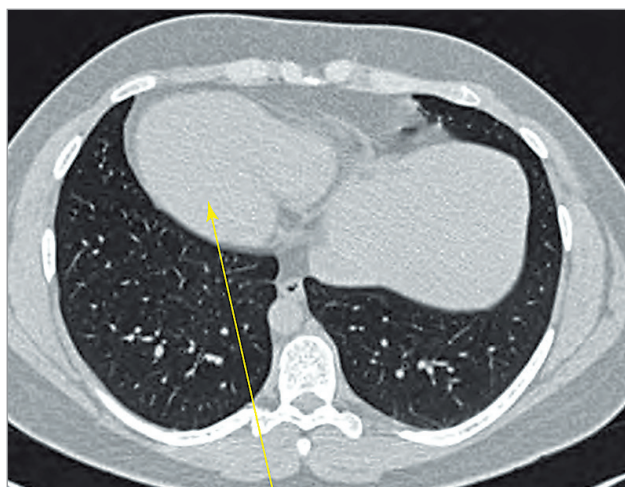


Рис. 9. Компьютерная томография грудной клетки при синдроме Картагенера
Примечание: пациентка 1991 г. р.; сердце расположено справа.

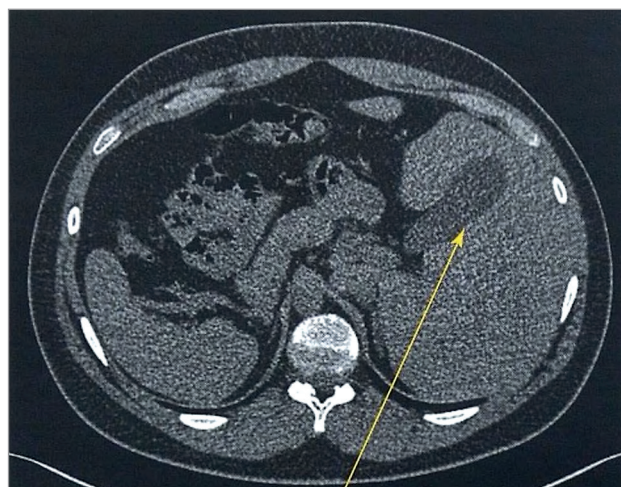


Рис. 10. Компьютерная томография брюшной полости при синдроме Картагенера
Примечание: печень и желчный пузырь расположены слева.

признаком служит появление очагов затемнения с центр лобулярной локализацией в нижней доле правого легкого. Эти изменения протекают на фоне хронического бронхита. «Золотым стандартом» является исследование структуры ресничек с помощью электронной микроскопии. В последние годы стали прибегать к высокоскоростной видеомикроскопии. Однако следует подчеркнуть, что воспалительный инфекционный процесс может снизить чувствительность данных методов, из-за чего их информативность будет невысокой. Надежным диагностическим методом остается трансмиссионная микроскопия, которая позволяет изучить анатомические нарушения структур ресничек. Так, с помощью данного метода можно установить нарушение структуры динеинового белка. Биение ресничек > 11 в секунду рассматривается как признак ПЦД. Другой метод, который может быть применен с этой целью, — сахариновый тест, позволяющий выделить пациентов с нарушенной функцией мукоцилиарного клиренса. В последние годы неинвазивным методом диагностики стало определение концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. В отличие от больных бронхиальной астмой (БА), у которых данный показатель повышен, у пациентов с ПЦД он предельно низок, вплоть до нулевого [17]. В настоящее время NO рассматривается в качестве биологического маркера БА и ПЦД. Следует указать, что низкая концентрация NO также определяется при идиопатической форме легочной гипертензии.

Генетические исследования, проведенные у больных ПЦД, выявили несколько мутаций: *DNA11*, *DNAH5*, *DNAH11*. С экспрессией данных генов связано кодирование белка аксоном, функция которого влияет на их мобильность. В настоящее время ведутся исследования по установлению феномена «генотип—фенотип».

Итак, диагностический алгоритм при феномене ПЦД включает данные анамнеза, физикального обследования и специальных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных. В сборе анамнеза уделяется внимание рецидивирующим инфекционным заболеваниям как верхнего, так и нижнего отдела дыхательных путей и образованию БЭ с преимущественной локализацией в нижних отделах легочных полей. Особое место занимают феномен *situs inversus* и фертильность лиц мужского пола. Также уделяется внимание КТ органов грудной клетки, позволяющей локализовать БЭ, установить их форму и в целом оценить процесс ремодулирования дыхательных путей. Среди неинвазивных методов диагностики отводится большая роль исследованию NO в выдыхаемом воздухе: для данной патологии характерны предельно низкие концентрации оксида азота. Наконец, в современной клинической практике необходимо стремиться к генотипированию ПЦД. «Золотым стандартом» остается исследование биоптата слизистой оболочки дыхательных путей с помощью электронной микроскопии, которую же-

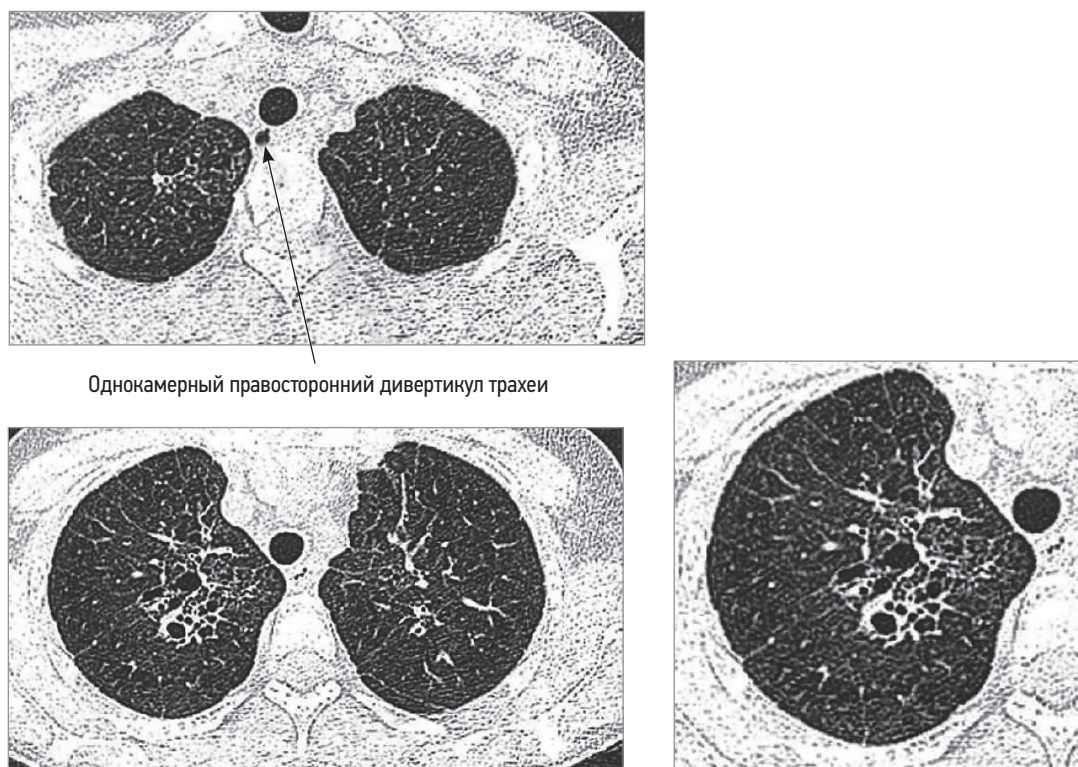
лательно проводить в специализированных центрах. В последнее время в связи с БЭ обращают внимание на такой феномен, как поликистоз почек, который может выявляться при аутосомно-доминантной дискинезии ресничек. Дефект в функциональной активности ресничек эпителия связывают с нарушением экспрессии цилиарного протеина (полицистина-1 и полицистина-2). Отсутствие белка полицистина может стать причиной образования БЭ.

Дефекты соединительной ткани

Причинами развития БЭ могут стать дефекты хрящевой ткани трахеи и крупных бронхов, а также нарушения структуры эластической ткани легких. Хрящевая ткань трахеи и крупных бронхов играет важную физиологическую роль в респираторном цикле, фиксируя легочную структуру в период экспирации и кашля.

Синдром Мунье—Куна относится к числу врожденных аномалий развития трахеи и крупных бронхов и характеризуется мегалией последних. Дилатация дыхательных путей развивается вследствие дефекта развития эластической ткани и атрофии гладких мышц трахеи. Анатомическая структура дистального отдела дыхательных путей, как правило, имеет нормальное строение. Однако следует подчеркнуть, что для клинической картины данного аномального синдрома характерна рецидивирующая инфекция нижнего отдела дыхательных путей. При проведении КТ у этой категории больных могут выявляться дивертикулы трахеи и крупных бронхов. Последние могут встречаться и как самостоятельные проявления аномального развития бронхов. Болезнь может быть диагностирована в ранние периоды развития ребенка или же в более поздние сроки, когда больные подвергаются более углубленному обследованию в связи с рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей и прогрессирующим нарушением вентиляционной функции, которая протекает по obstructivному типу. В диагностическом алгоритме большая роль отводится имидж-диагностике с трехмерной реконструкцией трахеи, диаметр которой может превысить 27 мм [18]. В лечебных программах прибегают к стентированию трахеи, используя или металлические, или силиконовые стенты. У отдельных больных была успешно проведена трансплантация как легких, так и трахеи. На рис. 11–14 представлены компьютерные томограммы больной, которая была направлена в клинику с диагнозом «БА тяжелого течения». При обследовании выявлены дивертикул трахеи и БЭ, выполнена 3D-реконструкция трахеи и крупных бронхов [18].

Другой аномалией развития хрящевой ткани дыхательных путей является синдром Вильямса—Кэмпбелла. Описаны семейные случаи данного синдрома. Клиническая картина характеризуется инфекционными заболеваниями дыхательных путей, которые проявляются уже в первые дни жизни ребенка. Патогенетическая черта синдрома — отсутствие хряще-



Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи

Рис. 11. Компьютерная томография при однокамерном правостороннем дивертикуле трахеи (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

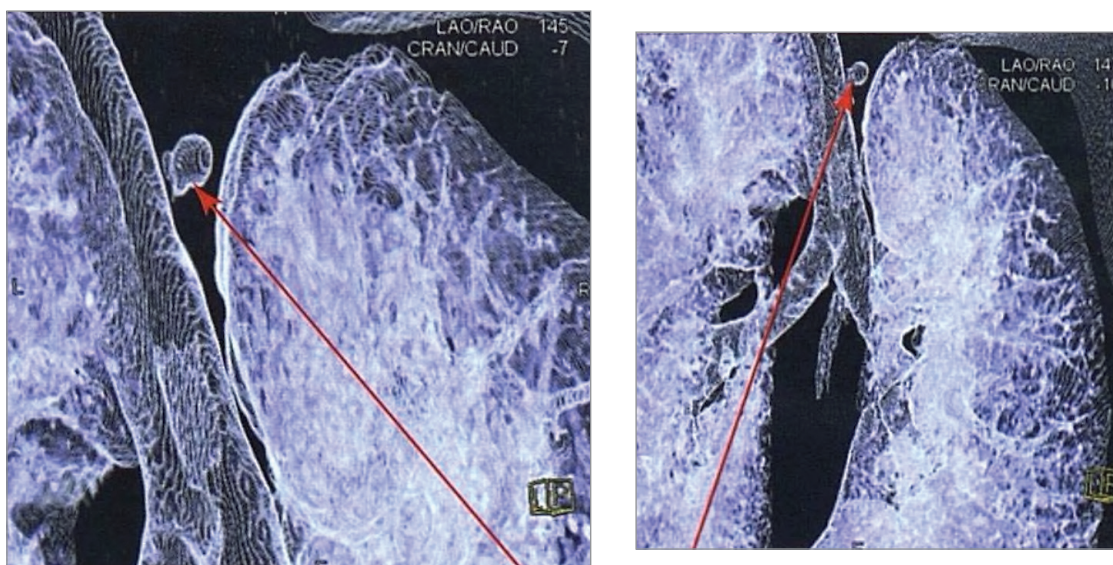


Рис. 12. Однокамерный правосторонний дивертикул трахеи (стрелка) в 3D-реконструкции (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

вой ткани сегментарных бронхов первых генераций, в то время как проксимальные бронхи могут иметь нормальную анатомическую структуру. В диагностическом алгоритме синдрома Вильямса–Кэмпбелла большое значение имеет КТ, с помощью которой выявляются баллонная дилатация бронхов в период инспирации и коллапс дыхательных путей при экспирации. Дистальные бронхи часто дилатированы и имеют вид БЭ. В литературе описаны больные, которым была успешно проведена трансплантация легких.

Бронхоэктазия нередко сопровождается аномалии соединительной ткани. Так, у больных с синдромом Марфана БЭ встречаются часто, что отражает склонность таких пациентов к рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей [4]. К другим врожденным аномалиям развития легких, связанным с БЭ, относятся дистальная ацинарная эмфизема, дегенеративные кисты, спонтанный пневмоторакс, буллы, апикальный фиброз и врожденная мальформация, известная как гипоплазия средней доли. В клинической картине синдрома Марфана

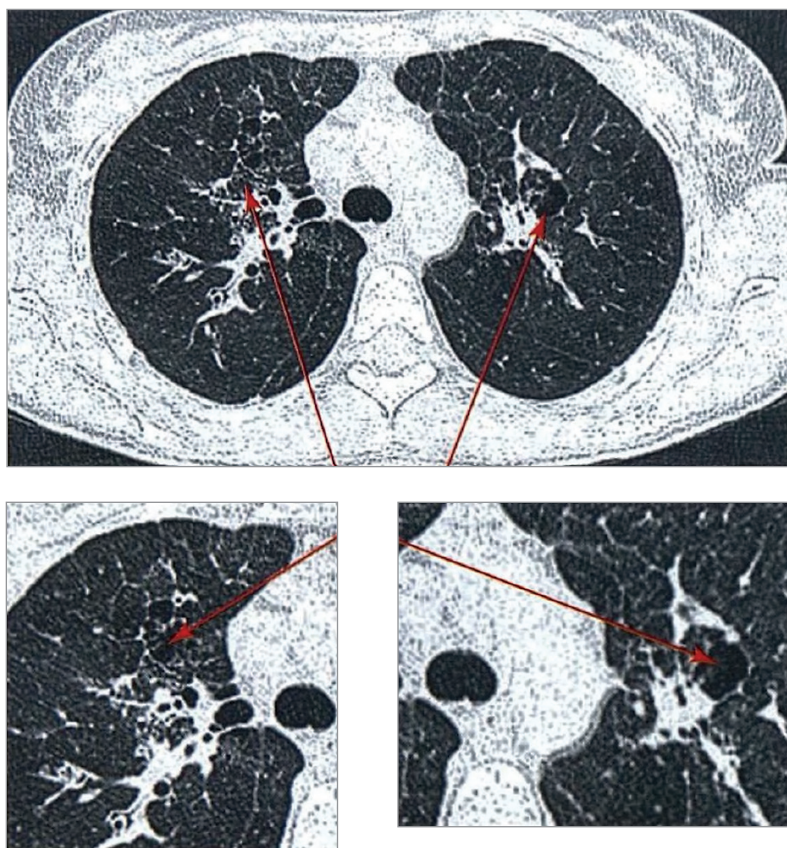


Рис. 13. Компьютерная томография с признаками кистозной перестройки легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах (стрелки), уровень бифуркации трахеи (по Марченкову Я.В., 2013 [18])



Рис. 14. Компьютерная томография с признаками кистозной перестройки легочной ткани преимущественно в перибронховаскулярных зонах (стрелки), уровень главных бронхов (по Марченкову Я.В., 2013 [18])

обращают на себя внимание и другие синдромо-комплексы: *pectus excavatum* (впалая форма грудной клетки), *pectus carinatum* (килевидная форма грудной клетки), пролапс митрального клапана, сколиоз, недостаточность аортального клапана и аномалия раз-

вития аорты. Сколиоз и килевидная форма грудной клетки встречаются при других врожденных аномалиях: синдромах Люиса–Дитца, Шпрингцена–Гольдберга, Элерса–Данло, *cutis laxa* (т. н. синдром старой кожи). Необходимо подчеркнуть, что абнор-

мальное состояние соединительной ткани является предрасполагающим фактором в колонизации микобактерий. У этой категории больных БЭ часто развиваются на фоне других аномалий соединительной ткани, стигмами которых могут быть такие клинические проявления, как килевидная форма грудной клетки, пролапс митрального клапана, сколиоз и др. БЭ описаны у больных с болезнью Бехтерева. В женской популяции эти изменения встречаются значительно чаще, чем это можно наблюдать в мужской. Подчеркиваются определенные антропометрические характеристики БЭ, развившихся на фоне аномалии соединительной ткани: эти пациенты имеют высокий рост, у них снижена масса тела, узкая грудная клетка, при рентгенографии органов грудной клетки выявляются БЭ. Часто проводится дифференциальная диагностика с синдромом Марфана. Национальный институт здоровья (США) провел молекулярно-биологические исследования с участием данной категории больных, у которых была отмечена предельно низкая концентрация IFN- γ [19]. При синдроме Марфана установлена мутация гена *FBNI*, с экспрессией которого связан синтез фибриллина. В настоящее время описано более 600 мутаций *FBNI*, и высказывается предположение о возможных генетических предрасполагающих факторах БЭ при аномалиях соединительной ткани [20]. На основании этой гипотезы сделано предположение о нарушенном развитии хрящевой ткани бронха, что может быть предпосылкой к развитию БЭ. Большую роль, несомненно, играет инфекционный процесс с локализацией в дыхательных путях. Возбудителями могут выступать не только НТМ, но, возможно, и грамотрицательная флора.

Возрастной фактор играет определенную роль в развитии БЭ. Так, клинический анализ показал, что БЭ чаще регистрируются у женщин в менопаузальный период. Исследована роль эстрогенов, и было показано, что дефицит последних может играть патогенетическую роль в развитии БЭ, так как может затронуть функцию соединительной ткани. В связи с этим выделяют синдром леди Уиндермир [21]. Он назван по имени героини из пьесы *Оскара Уайльда* — элегантной дамы, которая в силу воспитания заставляла себя подавлять кашель, не избавляясь от секрета, скапливающегося в дыхательных путях [13].

Пороки развития легких

БЭ часто встречаются при гипоплазии легочной ткани, агенезе, атрезии, секвестрации. При этих аномалиях развития легочной ткани можно наблюдать повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Секвестрация относится к числу эмбриопатий, она может затрагивать бронхиальное дерево, и часто кровообращение происходит непосредственно от аорты. Клиническая картина перечисленных аномалий характеризуется рецидивирующим течением инфекционного заболевания. При рентгенографии

органов грудной клетки обращает на себя внимание повышенная прозрачность легочной ткани в изолированном месте — синдром Суайра—Джеймса, или синдром Маклеода, этиология и патогенез которого изучены недостаточно. Данное заболевание относят к числу редких.

Аспирационные синдромы

БЭ могут развиваться вследствие проникновения (аспирации) инородных частиц в дыхательные пути. Наиболее вероятными являются два сценария. При первом микрофлора из орофарингеальной области аспирируется в нижний отдел дыхательных путей. Агрессивные возбудители слизистой оболочки верхнего отдела дыхательных путей могут приводить к развитию некротической пневмонии, исходом которой и станет БЭ. При втором сценарии содержимое желудка аспирируется в дыхательные пути, что чаще всего происходит при рефлюкс-эзофагите. Если в первом случае превалирует флора, которая колонизируется в орофарингеальной области, — это преимущественно кокки и анаэробы, то при аспирации содержимого желудка преобладают грамотрицательная флора и *Helicobacter pylori*, а также соляная кислота, пищевые комочки и ферменты поджелудочной железы. Рекомендуется проводить исследование рН бронхиального секрета, который будет кислым в случае, когда аспирация произошла из желудка. Механизм аспирации связан с развитием депрессии кашлевого рефлекса, что может происходить с больными в период нарушения в сфере сознания, при злоупотреблении алкоголем, передозировке снотворных препаратов, заболеваниях пищевода с развитием его дисмобильности (ахалазия пищевода, радиационный или химический ожог), а также при нарушении моторики желудка. Наиболее частой причиной развития аспирационной пневмонии является рефлюксная болезнь пищевода и желудка. Также БЭ могут формироваться из-за проникновения в дыхательные пути инородных тел, что особенно часто происходит у детей. История медицины накопила большой опыт извлечения из дыхательных путей таких инородных тел, как пуговицы, монеты, зубы, украшения и многое другое. При остро возникшей клинической картине удушливого кашля и ателектаза легкого, который выявляется при рентгенографии органов грудной клетки, рекомендуется проводить диагностическую и лечебную бронхоскопию. Описаны случаи длительного нахождения инородных тел в дыхательных путях, становившегося причиной рецидивирующих пневмоний и БЭ. В практической медицине учитывается факт локального расположения БЭ и повторяющихся эпизодов пневмонии. У этой категории больных весьма высока вероятность хронического носительства инородного тела в дыхательных путях. Современные методы диагностики, включая виртуальную бронхоскопию, позволяют диагностировать инородное тело; «золотым стандартом» является бронхоскопия.

Бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез — относительно частая причина развития БЭ. Колонизация аспергилл приводит к образованию слизистой пробки, нарушающей бронхиальную проходимость, как правило, бронхов среднего калибра. Тонкостенные БЭ имеют центральную локализацию, т. е. расположены в прикорневой зоне. В клинической картине данной формы аспергиллеза доминируют признаки стероидозависимой БА. С одной стороны, глюкокортикостероиды (ГКС) позволяют контролировать течение БА, с другой — служат фактором риска дальнейшего распространения аспергиллеза, т. е. формируется порочный круг. Аллергический бронхопультмональный аспергиллез часто является причиной тяжелого течения БА. В последнее время проведена апробация моноклональных антител против IgE и получены положительные результаты по контролю над течением тяжелой формы БА. Помимо типичных симптомов обострения заболевания, в этот период у пациентов появляются такие признаки, как повышенная температура тела, повторные эпизоды озноба, боль плеврального характера, меняется характер мокроты. При лабораторной диагностике обращают на себя внимание гиперэозинофилия и высокая концентрация IgE, также можно обнаружить специфические антитела против аспергиллезного антигена. При прогрессировании заболевания к грибковой флоре могут присоединиться такие возбудители, как *P. aeruginosa*, что свидетельствует о серьезных расстройствах иммунного статуса у пациента.

Системные заболевания

БЭ могут встречаться при большой и многообразной по своим клиническим и патогенетическим механизмам когорте системных заболеваний, таких как саркоидоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, заболевания кишечника.

При саркоидозе БЭ диагностируются относительно часто. Они возникают по механизму тракционных БЭ, что происходит вследствие склеротических и фиброзных изменений паренхимы легочной ткани. Другим механизмом является образование саркоидной гранулемы, которая выдается в просвет бронха, и при развитии фиброзного процесса формируются БЭ. Компрессия бронхов и постстенотическое сужение являются благоприятной средой для развития инфекционного процесса, который способствует развитию эктазии бронха.

Ревматоидный артрит относится к болезням, при которых могут наблюдаться разные формы легочной патологии: плеврит, интерстициальная пневмония, пневмонит, БЭ. С внедрением в клиническую практику современных методов имидж-диагностики повысился процент больных, у которых выявляется эктазия бронхов. Так, по данным Национального института здоровья (США), приблизительно $\frac{1}{3}$ пациентов с ревматоидным артритом

имеют БЭ [22]. В большинстве таких случаев бронхоэктазия протекает бессимптомно. Однако определенная часть больных артритом страдают рецидивирующей инфекцией дыхательных путей, причиной которой является развитие БЭ. Инфицирование БЭ при ревматоидном артрите усугубляется назначением терапии стероидными препаратами и цитостатиками. В последние годы инфекционные осложнения часто встречаются при использовании биологических препаратов. С последними связано также развитие нетуберкулезного микобактериоза, при котором наиболее часто отмечается БЭ, что уже обсуждалось выше.

В литературе описаны наблюдения сочетания ревматоидного артрита и синдрома Шегрена [22]. У этих больных обращали на себя внимание диффузные БЭ. Данное сочетание предположительно рассматривается как неблагоприятный признак течения ревматоидного артрита [23]. Поражение слизистых желез, характерное для синдрома Шегрена, оказывает значительное влияние на присоединение инфекции дыхательных путей.

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) в классической форме сочетается с развитием кистозной и фибротической дегенерации верхней зоны правого и левого легкого. Механизм развития БЭ связывают с нарушенной вентиляцией верхней зоны легких, что возникает из-за спондилита и рестрикции верхних ребер.

СКВ также является болезнью, при которой диагностируется БЭ. С внедрением современных диагностических методов, в первую очередь КТВР, БЭ при СКВ стали выявляться чаще, чем в обычной практике. Однако остаются неясными механизмы развития БЭ при этой форме системного заболевания. Возможно, не последнюю роль играет ятрогенная причина, связанная с иммуносупрессивной терапией.

При болезни Крона отмечается относительно частое поражение легких БЭ [4]. Высказано предположение о роли сенсibilизации слизистой оболочки кишки и слизистой оболочки бронхов при этой сочетанной патологии. В последние годы, когда при болезни Крона стала назначаться терапия биологическими препаратами, участились и случаи развития БЭ при воспалительном процессе толстой кишки.

Наконец, следует указать на рецидивирующий полихондрит как причину развития БЭ [4]. В клинической картине этой группы больных превалируют признаки поражения хрящевой ткани носа, ушной раковины, трахеи и крупных бронхов. Одним из осложнений данной патологии является рецидивирующая инфекция дыхательных путей, которая в сочетании с полихондритом трахеи и бронхов и является причиной развития БЭ. Механизмами развития воспалительного процесса являются коллапс дыхательных путей, их обструкция и воспалительная реакция, приводящая в конечном счете к эктазии бронха.

БЭ часто обнаруживаются у больных, инфицированных ВИЧ, и при синдроме желтых ногтей [4]. Клиническая картина последнего характеризуется желтым цветом дистрофически измененных ногтей пластинок, лимфатическим отеком лица, рук и конечностей. Характерными признаками являются депонирование жидкости в плевральной полости и БЭ. У женщин синдром желтых ногтей встречается чаще, чем это в мужской популяции.

Идиопатические бронхоэктазы

Современные достижения в диагностике бронхоэктатической болезни, однако, не исключают концепции «идиопатических БЭ», о которых говорят в случае, когда не удастся установить причину их возникновения. Предполагается, что на долю идиопатических БЭ приходится от 25 до 50%. Каждый 2–4-й случай БЭ рассматривается как идиопатическая форма болезни. Следует подчеркнуть, что диагностический процесс в данном случае построен на исключении известных причин развития эктазии бронхов. Фенотипически идиопатические БЭ характеризуются локализацией в нижних долях легких и двусторонними риносинуситами. Генетическими предрасполагающими факторами являются *HLA-B5*, *HLA-B52*; также отмечена повышенная активность НК-клеток [24].

К возможным причинам, ведущим к развитию БЭ, относится радиационное воздействие на легочную ткань, в частности радиационная терапия при раке молочной железы, опухолях средостения, лимфомах, включая и лимфогранулематоз. Присоединяющиеся инфекционные заболевания дыхательных путей приводят к развитию инфицированных эктазов бронхов.

В медицинской литературе прошлых лет было обращено внимание на развитие артропатий в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол». Эти симптомы схематически изображены на рис. 15. В современной клинической практике, когда стали широко применять антибиотики для лечения этой категории больных особенно в период обострения БЭ, эти фенотипические признаки стали регистрироваться у больных значительно реже.

Период обострения БЭ характеризуется развитием симптомов, свидетельствующих о развитии респираторной инфекции: кашля (в 98% случаев), повышенной продукции и гнойности мокроты с ее ежедневным отхождением (78%), одышки (62%), кровохарканья (27%), боли в груди (20%), снижения толерантности к физическим нагрузкам, общей усталости и недомогания. Будет уместным привести историю болезни *Федора Михайловича Достоевского*. С подросткового периода он страдал кашлем; его мать умерла от прогрессирующей чахотки, когда мальчику было всего 14 лет. В юношеские годы он обучался в инженерном училище в Санкт-Петербурге, часто простужался и длительно кашлял особенно по ночам. Первым врачом Ф.М. Достоевского был



Рис. 15. Артропатии в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол»

слушатель Военно-медицинской академии *Александр Ризенкампф*, который описал болезнь писателя после его смерти. Они вместе снимали квартиру, по свидетельству А. Ризенкамфа, по ночам ночью Ф.М. Достоевский сильно кашлял. Доктор прописал ему смилакс – экстракт перуанской лианы, существенно облегчивший кашель. Первая жена Ф.М. Достоевского, Мария Дмитриевна, скончалась от прогрессирующей легочной чахотки в Новокузнецке, где супруги поселилась после писателя. С большой долей вероятности можно утверждать, что его легочное здоровье было осложнено тесным контактом с близкими ему людьми, умершими от тяжелой формы легочного туберкулеза. *Дмитрий Иванович Кошлаков*, наблюдавший Ф.М. Достоевского на излете жизни, убедил писателя отправиться на курортное лечение в Эмс (Германия) и оказывал ему помощь в последние дни. Непосредственной причиной смерти Ф.М. Достоевского явилось легочное кровотечение, источником которого, по всей видимости, были посттуберкулезные БЭ. В день кончины он попросил свою вторую жену, Анну Григорьевну, принести Евангелие, подаренное ему в тобольской пересыльной тюрьме женами декабристов, отметил стих и попросил его прочесть: «Иоанн же удерживал Его и говорит: мне надобно креститься от Тебя, и Ты ли приходишь ко мне? Но Иисус сказал ему в ответ: не удерживай, ибо так надлежит нам исполнить великую правду»



Рис. 16. Крамской И.Н. Федор Михайлович Достоевский на смертном одре 29 января 1881 года

(Матф. 3:14–15, перевод 1820-х гг.). С этими словами Ф.М. Достоевский обратился к жене: «Ты слышишь: «не удерживай»». И.Н. Крамской оставил портрет Ф.М. Достоевского на смертном одре (рис. 16).

Диагностика бронхоэктазов

В диагностическом процессе БЭ существенная роль отводится сбору анамнеза инфекционных заболеваний дыхательных путей, при этом большое значение имеют детские инфекционные заболевания: корь, коклюш, круп и др. В истории заболевания больных БЭ часто упоминаются эпизоды частых обострений бронхита или же повторно переносимой пневмонии. Некоторые из пациентов с БЭ наблюдаются у врачей по поводу БА. Настораживающим признаком возможной БЭ является кровохарканье, которое всегда тревожит больного, и он, как правило, безотлагательно обращается за врачебной помощью.

Диагностический алгоритм включает в себя лабораторную-диагностику, имидж-диагностику и функциональные методы исследования. В современной клинической практике о БЭ заходит речь при проведении КТ органов грудной клетки, которая может быть проведена по разным причинам. В верификации БЭ большое значение придается имидж-диагностике, позволяющей определить локализацию, распространенность, связь с артериальным руслом и состоянием лимфатических узлов. Одним из вариантов БЭ является развитие синдрома средней доли или же ателектаза язычкового сегмента левого легко-

го. У больных БЭ необходимо всегда проводить КТ назальных синусов, так как гаймориты и фронтиты часто сопутствуют бронхоэктазии.

Диагностический алгоритм БЭ также включает в себя исследование ФВД, благодаря которому возможно оценить вентиляционную и диффузионную функцию легких. У большинства больных выявляется нарушение вентиляционной функции по obstructivному типу, что побуждает определить ее обратимость. С этой целью проводят исследование параметров вентиляционной функции до назначения бронхорасширяющих лекарственных средств и после их назначения. Бронходилатационный тест часто положителен при сочетании БА и БЭ. Программа функционального обследования предполагает: спирометрию (измерение функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ); 6-минутный шаговый тест; оценку легочного клиренса; импульсную осциллометрию; измерение парциального давления кислорода и углекислого газа.

Анемия, выявленная при общем анализе крови, свидетельствует о возможном кровохарканье и постгеморрагической природе. Микрокровохарканье может стать причиной повышенной концентрации угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе. Патогенетический механизм увеличения концентрации СО обусловлен распадом гема, из-за чего повышается уровень билирубина. При грибковом поражении дыхательных путей и БЭ может выявляться гиперэозинофилия как в периферической крови, так и при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Большое значение придается микробиологическому исследованию мокроты. Необходимо установить спектр микроорганизмов, которые могут стать причиной обострения БЭ. Следует всегда исключать роль туберкулеза и НТМ, а также наличие грибковой колонизации БЭ.

Лабораторные исследования включают в себя анализ следующих показателей: лейкоцитоз, тромбоцитоз ($> 400 \times 10^9 / л$), эозинофилия; иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA, IgE); хлориды потовой жидкости; генетический анализ; антитела к аспергиллезному антигену; антитела к серотипам пневмококкового антигена; α_1 -антитрипсин; клиническая микробиология. Тест на содержание хлоридов в отношении к числу скрининговых методов, позволяющих исключить МВ. Это особенно важно у детей с диагностированными БЭ. Одним из современных критериев в постановке диагноза БЭ является его связь с МВ. Опыт клиники свидетельствует о том, что относительно часто диагноз МВ ставится больным уже во взрослом состоянии. В диагностический алгоритм включены определение и генотипирование ААТ, который может играть патогенетическую роль в развитии не только эссенциальной эмфиземы, но и БЭ. Определение иммуноглобулинов и их подклассов проводится с целью исключить роль иммунодефицитного состояния в патогенезе БЭ.

Скрининговым тестом, позволяющим исключить влияние ПЦД в развитии БЭ, служит определение NO в выдыхаемом воздухе. В настоящее время методически возможно отдельно оценивать концентрацию NO в порции воздуха, который проходит верхний отдел и нижний отдел дыхательных путей.

В диагностический алгоритм входит пищеводная манометрия, с помощью которой можно определить роль рефлюкс-эзофагита в развитии аспирационных пневмоний и в последующем — БЭ.

Наконец, может возникнуть необходимость исключить ревматическую патологию — ревматоидный полиартрит, СКВ, синдром Шегрена и др. В этом случае диагностическая программа включает определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, SSA/Ro, SSB/Lb, HLA-B27, тест Ширмера и др. Необходимо также учитывать, что при синдроме приобретенного иммунодефицита, паразитарных заболеваниях и лучевом воздействии на легочную ткань набор диагностических методов может быть расширен.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Хроническая инфекция дыхательных путей

Антибактериальная терапия:

- ингаляционная;
- таргетная;
- макролиды

Приобретенная флора

Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa*

Иммунодефицит

Заместительная терапия иммуноглобулинами
Профилактическая антибактериальная терапия

Нетуберкулезный микобактериоз

Антибактериальная терапия

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Глюкокортикостероиды ±
противогрибковые препараты

Обструкция дыхательных путей и нарушения функции внешнего дыхания

Легочная реабилитация
Бронходилататоры

Гиперпродукция мокроты

Клиренс дыхательных путей
Мукоактивные препараты

Бронхиальная астма и эозинофилия

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Дефицит массы тела

Нутритивная поддержка

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Ингибиторы протонной помпы
+/- прокинетики

Лечение

На рис. 17 представлены основные терапевтические подходы к лечению БЭ. Лечебный алгоритм включает 5 разделов. К 1-му разделу относятся **мероприятия, направленные на гигиену дыхательных путей и удаление воспалительного секрета** из эктатически расширенных бронхов. В настоящее время прибегают к инструментальным методам, позволяющим усилить кашлевой рефлекс и фрагментировать бронхиальный секрет, что повышает его клиренс из дыхательных путей. Широкое распространение получает метод альвеолярной перкуссии, в основу которого положен феномен осцилляции воздушного потока. Наш опыт его применения касается большой группы больных, включая тех, кому была проведена трансплантация легких. Другим немедикаментозным методом является применение вибрационных дыхательных тренажеров, способствующих отхождению мокроты. В целях повышения мукоцилиарного клиренса также проводят ингаляции гипертоническим раствором хлористого натрия (5%) несколько раз



ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

- Этнические различия
- Воздействие окружающей среды
- Климатические условия
- Образ жизни
- Психосоциальные факторы

ТАРГЕТНЫЕ (ЭНДОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ)

Повреждение легочной ткани протеазами
Ингибиторы протеаз

Микобиомный (грибковый) дисбактериоз
Противогрибковые препараты

Нейтрофильная дисфункция
Ингибиторы нейтрофильной эластазы

Цилиарная дисфункция (первичная или вторичная)
Клиренс дыхательных путей
CFTR-потенцирующая

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция
Противовоспалительная терапия

Дисфункция CFTR
Потенциаторы CFTR
Корректоры CFTR

Врожденный иммунодефицит
Терапия, нацеленная на Toll-подобные рецепторы
Профилактическая антибактериальная терапия

Рис. 17. Основные терапевтические подходы при лечении бронхоэктазов (по Chalmers J.D., Chotirmall S.H., 2018 [7])

в течение дня. В последние годы с этой же целью стали применять ингаляции маннитола. Больным МВ назначают ферменты, разрушающие ДНК. У таких пациентов образуется вязкий секрет вследствие воспалительной реакции дыхательных путей, в просвете которых депонируется большое количество нейтрофилов. С их распадом связано высвобождение ДНК, приводящее к повышенной вязкости секрета. Одним из средств для решения этой проблемы, входящих в базисную терапию МВ, является ДН-за (Пульмозим®).

Антимикробная терапия относится ко 2-му разделу лечебного алгоритма при БЭ. Антибиотики традиционно назначают при БЭ, особенно в период обострения. Однако следует подчеркнуть, что не все рекомендации имеют строгую доказательную базу. Так, некоторые авторы рекомендуют назначать антибиотики с профилактической целью, чтобы предотвратить обострение БЭ. Выбор антибактериального препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования мокроты больного. В некоторых случаях возможно использование аэрозольных форм. Так, при обострении МВ, при котором часто происходит колонизация *P. aeruginosa*, назначают тобрамицин или колистиметат натрия ингаляционно. Последний может быть назначен и при наличии других грамотрицательных возбудителей. При БЭ необходимо исключать этиологическую роль МБТ и атипичных возбудителей микобактериоза. Состояние больного может ухудшиться вследствие антибактериальной терапии, если этиологическим фактором БЭ является аспергиллез или влияние других грибковых возбудителей. Описано длительное — в течение года — назначение ингаляций гентамицина в целях профилактики обострений БЭ [25].

Назначение лекарственных средств с противовоспалительным эффектом представляет собой 3-й раздел лечебного алгоритма. Предпосылкой к их применению служит влияние противовоспалительных средств на профиль цитокинов — как воспалительных, так и провоспалительных. К этой группе относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), макролиды (назначаются в интермиттирующих схемах) и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Наиболее изученными являются НПВП. В библиотеке *Cochrane* имеются систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности ибупрофена при БЭ у детей. В обзоре приводятся доказательства регрессии воспалительного процесса при БЭ [26]. Патогенетическое обоснование применения НПВП основано на участии арахидонового каскада в воспалительной реакции при БЭ и ингибирующем влиянии таких лекарственных средств на синтез простагландинов.

Положительный эффект при БЭ оказывают иГКС, особенно у пациентов с такими фоновыми заболеваниями, как БА и ХОБЛ. Поскольку в просвете дыхательных путей аккумулируются преимущественно нейтрофилы, требуется назначение вы-

соких доз препарата, так как при нейтрофильном характере воспалительной реакции низкие и средние дозы иГКС не обладают достаточно выраженным противовоспалительным действием. При обострении БЭ рекомендуется сочетание с антимикробной терапией. Так, получены положительные данные о применении азитромицина совместно с иГКС. Частое назначение азитромицина сопряжено с развитием феномена резистентности орофарингеальной флоры к макролидам [27]. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию микробиоты верхнего и нижнего отделов дыхательных путей и влияния на нее антимикробной и стероидной терапии.

Хирургические методы предусмотрены 4-м разделом лечебного алгоритма. Они не имеют строгой доказательной базы, хотя исторически использовались широко. В настоящее время хирургическое лечение БА имеет ограниченное применение, что связано в первую очередь с эффективностью методов, входящих в 1–3-й разделы. Следует подчеркнуть, что к хирургическим вмешательствам прибегают при жизнеугрожающих легочных кровотечениях. Порой приходится сочетать методы эмболизации бронхиальных артерий с хирургической резекцией части легкого, которое является местом кровотечения.

Что касается 5-го раздела, то в лечебные программы больных БЭ включают **занятия по отказу от табакокурения**; в целях профилактики гриппа прибегают к противогриппозной вакцинации. В настоящее время **календарь вакцин** значительно расширен. Разработаны вакцины против *P. aeruginosa* и *H. influenzae*; в России разработана вакцина Иммуновак-ВП-4®, которая предназначена для повышения врожденного иммунитета. Кроме того, рекомендуется **заместительная терапия витамином D**, дефицит которого наблюдается у пациентов с БЭ. Он обладает и антимикробными свойствами: проведены исследования по снижению *P. aureginosa* при его назначении [28].

Заключение

БЭ достаточно часто встречаются в современной клинической практике, чему существенно способствовало внедрение в современный диагностический алгоритм методов имидж-диагностики. Принято подразделять БЭ на формирующиеся у пациентов с МВ и образующиеся при других заболеваниях. Эти разнообразны, однако следует подчеркнуть, что инфекционная природа является ведущим фактором риска в развитии БЭ. Для клинициста случаи бронхоэктазии всегда связаны с напряженной диагностической и лечебной работой. Успехи достигнуты не только в области имидж-диагностики, но также и в области генотипирования отдельных форм БЭ, иммунологии и микробиологии. Однако при значительном прогрессе в понимании природы возникновения БЭ сохраняются и идиопатические формы, определение которых предполагает исключение другой, самой разнообразной и зачастую редкой, патологии легочной ткани. Лечебный алгоритм

Завершено: 130	В процессе: 63	Не завершено набор: 13	Активно не рассматриваются: 8
Амикацин, тобрамицин, азитромицин, ципрофлоксацин, колистиметат натрия (PROMIS II), рофлумиласт, N-ацетилцистеин, комбинированные препараты (ингаляционный глюкокортико-стероид + длительнодействующий β_2 -агонист), легочная реабилитация, аторвастатин	Бренсокатиб, бенрализумаб, рофлумиласт, кларитромицин, вакцина БЦЖ, CSL787	Комбинированные препараты (длительно-действующий β_2 -агонист + длительнодействующий M-холинолитик)	Азтреонам лизин, бенрализумаб

Рис. 18. Клинические исследования методов, применяемых в терапии бронхоэктазии немукковисцидозной природы, по данным ClinicalTrials.gov на 24.01.23

предполагает определенную последовательность как медикаментозных, так и немедикаментозных методов. У ряда больных БЭ возникает необходимость в проведении неотложных мероприятий, включая эмболизацию бронхиальных артерий или экстренное хирургическое удаление части легочной ткани, являющейся источником кровотечения. В настоящее время проводятся клинические исследования различных препаратов, которые могут быть использованы в терапии БЭ (рис. 18).

Значительный успех достигнут в понимании фенотипов и эндотипов БЭ. В настоящее время выделяют фенотипы БЭ, в основе развития которых лежит нейтрофильный характер воспалительного процесса. В противоположность ему выделяют эозинофильный фенотип, наблюдаемый при аллергическом бронхопальмонарном аспергиллезе. Особую группу БЭ связывают с установлением факта иммунодефицитного состояния, которому в последнее время придается все большее значение. В классической форме дискинезию реснитчатого эпителия дыхательных путей можно наблюдать при синдроме Картагенера, однако она была установлена и при поликистозе почек как аутосомно-доминантном генетическом заболевании. Новыми направлениями в изучении природы БЭ являются исследование роли хлорных каналов и поиск новых биологических маркеров с тем, чтобы установить тот или иной эндотип БЭ. В этом научном направлении придается большое значение мультиомиксным подходам.

Литература

1. Улумбеков Э.Г. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Цигельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1948.
3. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005; 12(4): 205–209. doi: 10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed.

4. Nadel J., Murray J., Masson R., Ernst J. *Textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 853–877.

5. Costerton J. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. *Clinical Infectious Diseases* 1984; 6(Suppl. 3): S608–S616. doi: 10.1093/clinids/6.supplement_3.s608.

6. Mason A., Gasnier C., Kichler A. et al. Enhanced membrane disruption and antibiotic action against pathogenic bacteria by designed histidine-rich peptides at acidic pH. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50(10): 3305–3311. doi: 10.1128/aac.00490-06.

7. Chalmers J.D., Chotirmall S.H. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6(9): 715–726. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30053-5.

8. Мукковисцидоз: монография / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: Медпрактика, 2014.

9. Freeman A., Holland S. The hyper-IgE syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2008; 28(2): 277–291. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.005.

10. Parr D., Guest P., Reynolds J. et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176(12): 1215–1221. doi: 10.1164/rccm.200703-489oc.

11. de Serres F. Worldwide racial and ethnic distribution of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Chest* 2002; 122(5): 1818–1829. doi: 10.1378/chest.122.5.1818.

12. Lieberman J. Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. *Chest* 2000; 118(5): 1480–1485. doi: 10.1378/chest.118.5.1480.

13. Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin inhibits human immunodeficiency virus type 1. *The FASEB Journal* 2001; 15(1): 115–122. doi: 10.1096/fj.00-0311com.

14. Chan E., Kaminska A., Gill W. et al. Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits Mycobacterium abscessus infection of macrophages. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2007; 39(8): 690–696. doi: 10.1080/00365540701225744.

15. Поливанов Г.Э. Структурно-денситометрический анализ ткани легких у больных ХОБЛ. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. URL: www.pulmonology.ru/publications/files/dissertations/polivanov.doc.
16. Martínez-García M., de la Rosa Carrillo D., Soler-Cataluña J. et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187(8): 823–831. doi: 10.1164/rccm.201208-1518oc.
17. Noone P., Leigh M., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169(4): 459–467. doi: 10.1164/rccm.200303-365oc.
18. Марченков Я.В. Дивертикулы трахеи. *Тер. архив*. 2013; 85(10): 119–121.
19. Kartalija M., Ovrutsky A., Bryan C. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187(2): 197–205. doi: 10.1164/rccm.201206-1035oc.
20. Judge Dietz H. Marfan's syndrome. *The Lancet* 2005; 366(9501): 1965–1976. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67789-6.
21. Reich Johnson R. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. *Chest* 1992; 101(6): 1605–1609. doi: 10.1378/chest.101.6.1605.
22. Perez T., Remy-Jardin M., Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157(5): 1658–1665. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9710018.
23. Swinson D., Symmons D., Suresh U. et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Rheumatology* 1997; 36(6): 689–691. doi: 10.1093/rheumatology/36.6.689.
24. Boyton R., Smith J., Jones M. et al. Human leucocyte antigen class II association in idiopathic bronchiectasis, a disease of chronic lung infection, implicates a role for adaptive immunity. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008; 152(1): 95–101. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03596.x.
25. Murray M., Govan J., Doherty C. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183(4): 491–499. doi: 10.1164/rccm.201005-0756oc.
26. Lands L.C., Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4:CD001505. doi: 10.1002/14651858.CD001505.pub2.
27. Serisier D., Martin M., McGuckin M. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *JAMA* 2013; 309(12): 1260. doi: 10.1001/jama.2013.2290.
28. Chalmers J., McHugh B., Docherty C. et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2012; 68(1): 39–47. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202125.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ГЛАВА 6. БУЛЛЕЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

О.Н. Бродская

CHAPTER 6. BULLOUS PULMONARY DISEASE

Olga N. Brodskaya

Широкое применение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки способствует выявлению участков повышенной воздушности легочной ткани. Клиническая значимость найденных изменений широко варьируется от безобидных рентгенологических находок до жизнеугрожающих состояний. Так как лучевая диагностика представляет собой практически единственный способ обнаружения участков повышенной воздушности, классификация основана на рентгенологических признаках.

Терминология

Согласно глоссарию терминов торакальной радиологии Общества Флейшнера, выделяют буллы, блебсы, кисты, полости, пневматоцеле и эмфизему [1]. *Буллой* считается воздушное образование в паренхиме легких, расположенное дистальнее терминальных бронхиол, диаметром от одного до нескольких сантиметров, четко отграниченное от окружающей ткани стенкой толщиной не более 1 мм (рис. 1).

Блебс – воздухосодержащий пузырек внутри слоев висцеральной плевры, размером до 1 см.

Киста – округлой формы образование пониженной плотности, четко отграниченное от окружающей легочной ткани и имеющее стенку с толщиной не более 2 мм. Внутри кисты обычно содержится воздух, реже – жидкость и/или плотные элементы.

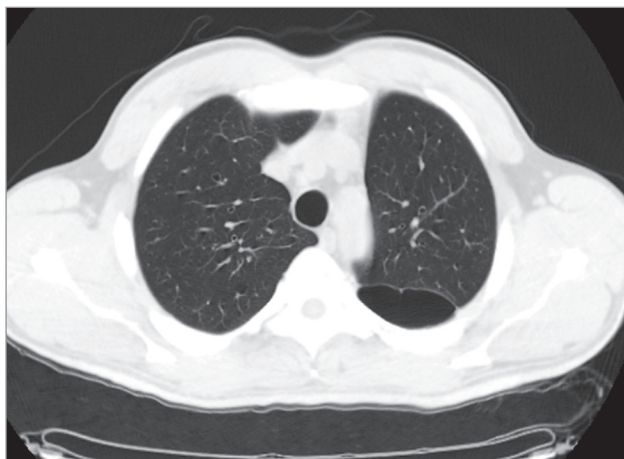


Рис. 1. Булла в верхней доле левого легкого. Компьютерная томография в аксиальной проекции

Полость – воздушное пространство внутри участка консолидации или узла. Как правило, образуется в результате дренирования подвергшихся некрозу тканей через бронхиальное дерево. Иногда помимо воздуха в полости содержится жидкость.

Пневматоцеле – транзитное, заполненное воздухом образование с тонкими стенками, обычно развивается на фоне инфекции или травмы, бесследно разрешается, что, собственно, и является его отличительной особенностью [2].

Эмфизема представляет собой увеличение воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол, что происходит в результате деструкции стенок альвеол. Обычно классифицируется в зависимости от локализации поражения ацинуса и включает следующие типы: проксимальная (центроацинарная, центрилобулярная), дистальная парасептальная или панацинарная (реже панлобулярная) эмфизема. На КТ эмфизема представляет собой область пониженной плотности без видимых стенок [1].

Несмотря на строгость рентгенологических формулировок, в практическом плане не всегда легко различить кисту и буллу. С морфологической точки зрения киста и булла принципиально различаются строением стенки. Стенка буллы представлена остатками альвеолярной ткани, внутри также могут быть элементы разрушенных перегородок и сосудов [3]. Киста – это воздушная полость, выстланная изнутри эпителием [3]. Различать кисты и буллы важно, так как кисты легких не представляют собой болезнь саму по себе, а являются проявлением других патологических состояний. Диффузные кистозные изменения в легких могут наблюдаться при целом ряде заболеваний – неопластических, генетических, лимфопролиферативных, инфекционных, интерстициальных поражениях легких. То есть обнаружение кист в легких требуют дальнейшей диагностики для поиска причины, обусловившей их появление. Развитие булл в также иногда сопряжено с определенными нозологическими формами – системными заболеваниями, дефицитом α_1 -антитрипсина, но чаще отражает самостоятельную нозологию – буллезную болезнь легких [3].

Кроме того, в специальной литературе имеются описания случаев, когда при морфологическом

исследовании у одного и того же пациента обнаруживались и кисты, и буллы. Это скорее проявление коморбидности, чем переход одного состояния в другое [4].

Классификации

Различают единичные буллы, буллезную болезнь легких и буллезную эмфизему [5]. Под буллезной болезнью легких понимают наличие множественных булл на фоне неизменной легочной ткани. Этот термин распространен в клинической практике, в литературе представлено достаточное количество публикаций по данной проблеме. Однако ни Международные классификации болезней 10-го и 11-го пересмотра (МКБ-10 и МКБ-11) не содержат кодов, соответствующих данному состоянию. В МКБ-10 и МКБ-11 имеются коды для буллезной эмфиземы, при которой буллы присутствуют на фоне эмфизематозно измененной паренхимы легких. В большинстве случаев наличие единичных булл не сопровождается клинической симптоматикой и осложнениями и может рассматриваться скорее как рентгенологический феномен, нежели самостоятельная нозологическая единица.

По распространенности буллы можно классифицировать следующим образом: солитарные (единичные); фокальные (несколько булл в 1 доле); мультифокальные (в нескольких долях, но не во всех; рис. 2); диффузные (расположены во всех долях). На фоне диффузного расположения возможно преобладание булл в какой-либо доле [2].

Выделяют 3 типа булл. К 1-му типу относятся буллы, соединяющиеся тонкой шейкой с легочной паренхимой. Стенка состоит преимущественно из соединительной ткани. В такой булле практически нет сосудов и альвеолярных септ, а сама она может достигать больших размеров. Локализуется чаще в области верхушек, в язычковых сегментах и средней доле. Ассоциирована с парасептальной эмфиземой. Буллы 2-го типа формируются из субплевральной паренхимы. Шейка более широкая и представляет собой участок панацинарной эмфиземы. Внутри

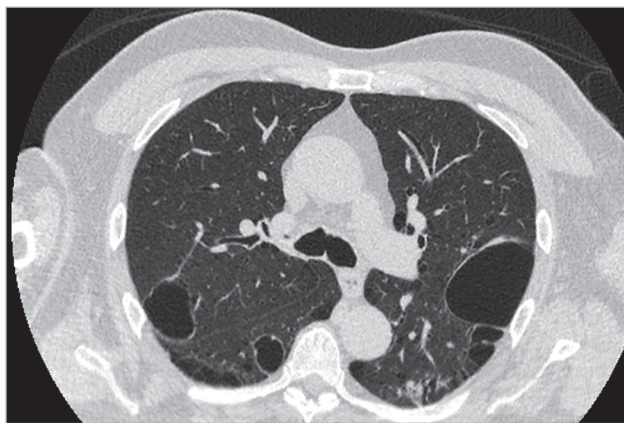


Рис. 2. Мультифокальные буллы. Компьютерная томография грудной клетки в аксиальной проекции

подобной буллы могут быть элементы сосудов. Наружная стенка нередко представлена висцеральной плеврой. В стенке буллы как правило нет значимого соединительнотканного компонента. Локализоваться может в любых отделах легкого, но чаще верхушках, над диафрагмой, в передних отделах средней доли. Буллы 2-го типа наиболее часто ассоциированы с пневмотораксом. Булла 3-го типа — гипервоздушное пространство панацинарной эмфиземы, прилегающее широким основанием к легочной паренхиме. Представляет собой атрофическую форму эмфиземы [3, 6].

Эпидемиология

Данные по распространенности буллезных изменений достаточно противоречивы. В датском исследовании выявлена высокая распространенность булл и блещов (33,8%) в популяции старше 21 года [7]. В то же время во французском исследовании, включавшем претендентов на службу в армии с медианой возраста в 25 лет, было обнаружено лишь 6 булл на 307 обследованных (2%); большинство из имевших буллы были курильщиками [8].

Этиология и факторы риска

Факторы риска буллезной болезни во многом совпадают с факторами риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), такими как табакокурение и дефицит α_1 -антитрипсина [3, 5]. Курение марихуаны не является доказанной причиной ХОБЛ, однако при сочетании употребления табака и марихуаны повышается риск ХОБЛ и буллезной болезни. Помимо воздействия дыма курительной субстанции на развитие булл, вероятно, оказывают дополнительное влияние особенности техники курения марихуаны, а именно подобие маневры Вальсальвы [9].

Развитие булл может быть связано с ингаляциями кокаина, воздействием стекловолокна, с внутривенным введением наркотиков, талька [3, 5]. Имеются единичные сообщения о развитии булл и пневмоторакса после использования электронных сигарет [10].

К эндогенным факторам риска относят синдром Марфана, Элерса—Данло IV типа, полиангиит с гранулематозом, синдром Шегрена, воспалительную миопатию, саркоидоз. Синдром Марфана — аутосомно-доминантное заболевание, которым страдают гетерозиготы с мутацией в гене *FBNI*, кодирующем фибриллин-1. Фибриллин участвует в формировании волокон эластина. Для пациентов с синдромом Марфана характерны высокий рост, астеничное телосложение, длинные конечности с преобладанием длины дистальных сегментов (голень и предплечья), арахнодактилия, деформации скелета (сколиоз), подвывих хрусталика, аневризма аорты. Около 10% из них имеют буллы, определяемые по данным КТ, пневмоторакс регистрируется у 4–11% [11].

Сосудистый (IV) тип синдрома Элерса—Данло характеризуется склонностью к формированию

булл и развитию пневмоторакса. Он представляет собой аутосомно-доминантное состояние, связанное с гетерозиготной мутацией в *COL3A1*, кодирующего субъединицу коллагена III. Клинически такие больные характеризуются артериальными аневризмами, сосудистыми фистулами, тонкой прозрачной кожей, склонностью к синякам, гиперподвижностью суставов, подвывихом бедра. В легких могут формироваться полости, кисты, буллы, но также и очаг фиброза, иногда с костной метаплазией вследствие нарушенной регенерации [11].

Предполагается, что быстрое прогрессирование буллезной болезни легких может наблюдаться у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, в частности с воспалительной миопатией [12].

Буллезный саркоидоз относят к редким легочным проявлениям этого заболевания. Первое его описание было опубликовано в 1949 г. Однако в связи с редкостью данного состояния к настоящему времени нет достаточной информации об особенностях течения и подходах к терапии. Зарегистрированы эпизоды увеличения размера булл на фоне регресса других проявлений. Противоречивы данные о влиянии терапии глюкокортикостероидами. Описаны осложнения в виде развития аспергиллем в буллах [13].

Формирование булл зарегистрировано после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), MERS (*Middle East respiratory syndrome*). Патогенез этого со-

стояния связан с дисбалансом протеаз и антипротеаз, временной клапанной обструкцией, ишемией в результате гипоксии и нарушения коагуляции. Однако точный механизм развития неизвестен. Имеются публикации об успешном хирургическом лечении булл в постковидном периоде. Собственный опыт свидетельствует о самопроизвольном разрешении булл (возможно пневматоцеле) в течение нескольких месяцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [14], как показано на рис. 3.

В 1979 г. *Т.М. McChesney* впервые описал врожденную гигантскую буллу, выстланную папиллярными структурами, напоминающими плацентарные ворсинки хориона. Это состояние было названо легочной плацентарной трансмогрификацией. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что на самом деле никакой связи с плацентой нет. Чаще всего болезнь обнаруживается у мужчин среднего возраста, может как протекать бессимптомно, так и проявляться одышкой, болью в груди, пневмотораксом и кровохарканьем. В настоящее время легочную плацентарную трансмогрификацию рассматривают как вариант гамартромы, а также как вариант доброкачественного образования в результате пролиферации незрелых интерстициальных клеток.

Так как в большинстве случаев диагноз легочной плацентарной трансмогрификации устанавливают после удаления буллы и проведения гистологического исследования, то показания для хирургического

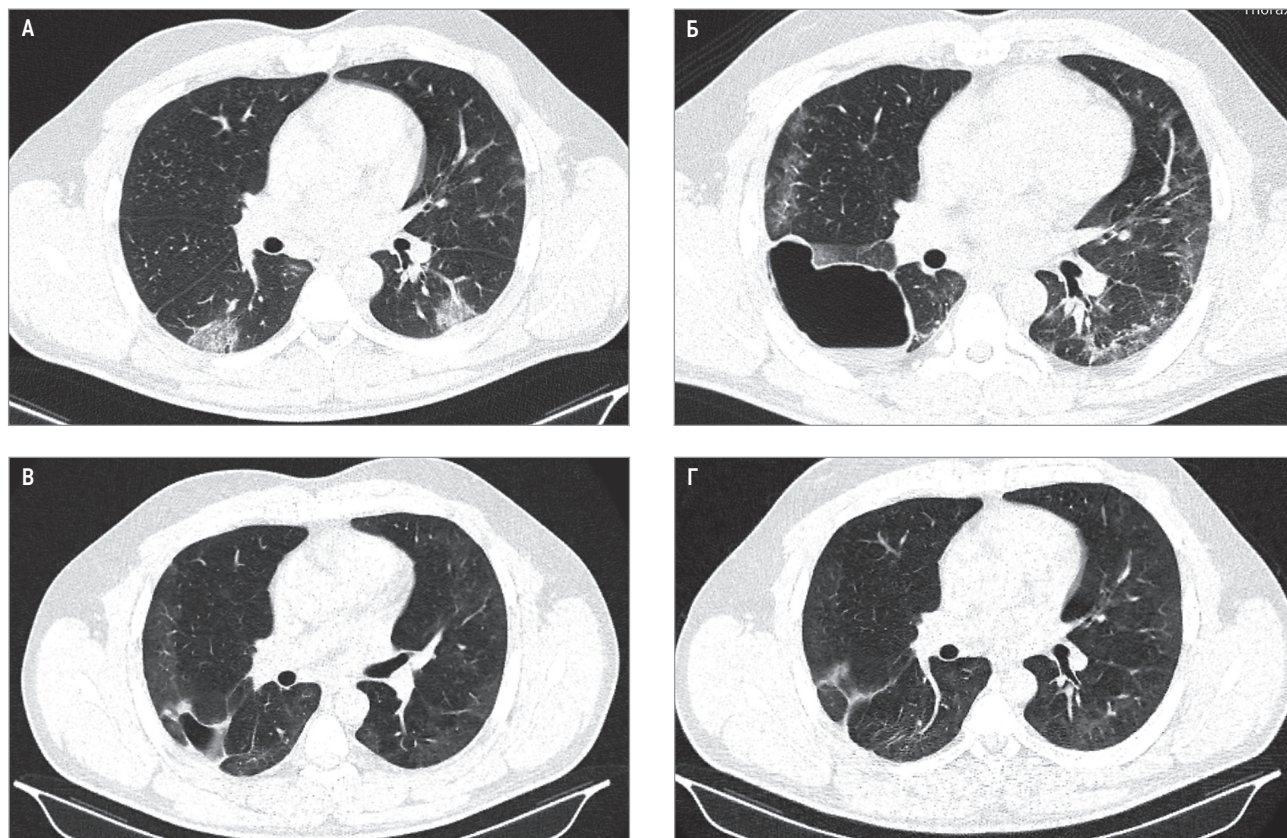


Рис. 3. Динамика образования и разрешения буллы (пневматоцеле) на фоне инфекции SARS-CoV-2: А – компьютерная томография от 27.01.2022; Б – от 28.02.2022; В – от 06.04.2022; Г – от 20.05.2022

лечения такие же, как и для других форм буллезной болезни: наличие гигантской буллы или вызванных ей осложнений [15].

Дифференциальный диагноз следует проводить с врожденной лобарной эмфиземой. Данное состояние формируется внутриутробно из-за различных дефектов дренирующего бронха. Характеризуется гипервоздушностью доли легкого, иногда с увеличением числа альвеол в ней и возможным сдавлением окружающей легочной ткани. Как правило, диагностируется сразу после рождения или в младенческом возрасте. Описаны отдельные случаи более поздней диагностики. Истинные буллы не регистрируются, имеется лишь участки гипервоздушного легкого [16].

Синдром исчезающего легкого

Гигантской называют буллу, которая занимает > 30% гемиторакса. Такое образование может вызывать сдавление окружающей паренхимы легких, что, в свою очередь, ведет к формированию одышки и иногда дыхательной недостаточности. Синдром исчезающего легкого, по сути, является синонимом гигантских булл [3, 5], которые, как правило, формируются под воздействием экзогенных факторов и не связаны с аутоиммунными болезнями и нарушениями соединительной ткани. Гигантские буллы провоцируются курением табака (рис. 4), сочетанным курением табака и марихуаны, злоупотреблением внутривенным введением риталина, метадона, инфекциями на фоне ВИЧ [3, 5, 17].

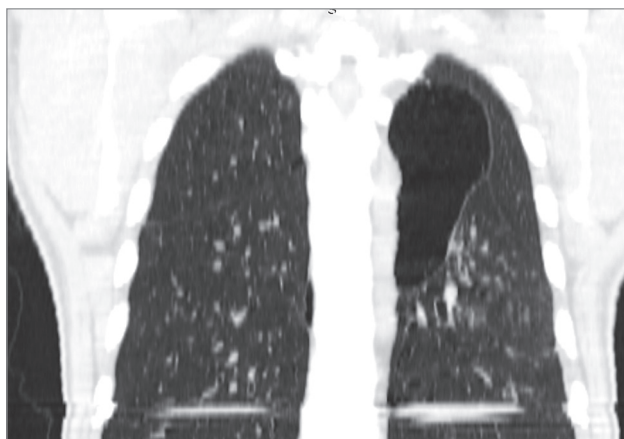


Рис. 4. Гигантская булла левого легкого у злостного курильщика кальяна. Компьютерная томография грудной клетки во фронтальной проекции

Патогенез

Предложено несколько теорий патогенеза буллезной болезни, однако ни одну из них нельзя считать доказанной [3]. Чаще всего буллы обнаруживаются в верхушках легких у высоких астеничных курящих молодых людей, не имеющих каких-либо дополнительных заболеваний. Исходя из этого, можно предполагать, что в формировании булл имеют значение слабость соединительной ткани, анатомические и физиологические особенности верхушек легких,

дисбаланс оксидантов и антиоксидантов, протеаз и антипротеаз, а также нарушения, развивающиеся во время быстрого роста. В процессе роста в верхушках образование сосудов отстает от скорости роста легочной паренхимы, что формирует более порозную структуру [18]. Хотя распространенность булл у более пожилых пациентов возрастает, фактором риска образования новых булл, помимо продолжающегося курения, является молодой возраст до 20 лет [19]. После 20 лет при отсутствии курения и других вредных воздействий образование новых булл значительно замедляется. Близкая по смыслу концепция предполагает, что буллы есть проявление парасептальной эмфиземы [3]. Разрушение альвеол происходит вблизи соединительнотканых перегородок и плевры. Именно в этих областях содержится меньше капилляров и наблюдается более высокий легочный комплаенс. То есть буллы формируются в условиях недостатка капиллярного кровоснабжения.

Особенности физиологии функционирования легких предрасполагают к формированию булл в верхушках, так как именно там регистрируется наибольшее отрицательное внутриплевральное давление. Из-за разности внутриплеврального давления альвеолы верхушек в норме имеют больший размер, чем альвеолы базальных отделов. Также на легкие воздействует гравитация: в вертикальном положении они подобны спиральной пружине, где в расслабленном состоянии, расстояние между витками спирали в верхних отделах больше, чем в нижних, что находит отражение в более крупных альвеолах в верхушках [3]. Также предполагается наличие общих механизмов развития эмфиземы и булл, заключающихся в дисбалансе протеаз и антипротеаз [3, 5]. Ранее господствовала теория, что формирование булл происходит в результате гипервоздушности вследствие одностороннего клапанного механизма в результате воспаления бронхиол [3]. Скорее всего, такой механизм возможен в отдельных случаях, но не универсален, так как исследования свидетельствуют о равенстве давления внутри и вне буллы.

Однако увеличение размеров уже имеющейся буллы может быть связано с тем, что окружающая ее легочная ткань менее податлива, чем сама булла, поэтому на вдохе последняя расширяется в большей степени [20].

Клиническая картина

Выраженность симптомов зависит от размера и количества булл. Мелкие единичные буллы, как правило, не сопровождаются симптомами и обычно случайно обнаруживаются при проведении КТ грудной клетки. Однако даже мелкие буллы могут осложниться развитием пневмоторакса. При наибольшей распространенности буллезной болезни возможны одышка и боль в груди. Эти симптомы могут резко дебютировать или ухудшиться не только из-за пневмоторакса, но и из-за резкого увеличения объема буллы [3]. Резкое увеличение объема может

быть связано с изменением давления при подъеме на высоту, авиаперелете, физической нагрузке. Боль при физической нагрузке, скорее всего, обусловлена динамической гиперинфляцией [3, 5].

При физикальном обследовании, как правило, не обнаруживается никаких отклонений, однако при больших размерах булл возможно изменение перкуторного звука над буллой, ослабление дыхания вплоть до полного отсутствия проведения при аускультации [21].

Осложнения

Пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс является осложнением буллезной эмфиземы. Первичным спонтанным называют пневмоторакс, который развивается у пациентов, не имеющих ранее установленного диагноза легочного заболевания. Однако после обследования у 30–40% пациентов обнаруживаются единичные или множественные блебсы, у 5–10% – буллы диаметром > 2 см, у 12–15% отсутствует патология легочной ткани, но имеются плевральные спайки, возможно свидетельствующие о ранее перенесенных пневмотораксах, и у 30–40% не находят каких-либо изменений в легких и причин для развития пневмоторакса [5]. Вторичным спонтанным называют пневмоторакс, развившийся на фоне имеющегося заболевания легких. Очевидно, что при буллезном поражении легких подобная классификация пневмоторакса представляется несовершенной и искусственной, так как нет четких критериев, что считать незначимой рентгенологической находкой, а что серьезной патологией [18]. Пневмоторакс может развиваться как вследствие разрыва булл и блебсов, так и, вероятно, из-за повышенной порозности их стенок [3, 18]. Гистологические исследования ткани легких при пневмотораксе в большей степени свидетельствуют об участках разобщения мезотелиальных клеток, наличия воспаления и пор диаметром 10–20 микрон, чем о разрывах стенок альвеол [22]. Вероятность рецидива спонтанного пневмоторакса составляет 10–30% в течение 5 лет. Риск рецидива зависит от наличия булл и блебсов. Так риск ипсилатерального рецидива пневмоторакса составил 68% при наличии булл и блебсов и 6% – при их отсутствии. Риск контралатерального пневмоторакса также различался в зависимости от присутствия булл и блебсов, 19 vs 0% для нормальной паренхимы [23]. Профилактика рецидивов вторичного спонтанного пневмоторакса предполагает хирургическое лечение после 1-го эпизода, при первичном спонтанном пневмотораксе рекомендуется рассмотреть вопрос о хирургическом лечении после 2-го эпизода [24]. Однако при наличии булл разграничение первичного и вторичного пневмотораксов вызывает затруднения, поэтому иногда выделяют подгруппу пациентов с первичным спонтанным пневмоторак-

сом, у которых повышен риск рецидива и требуется хирургическое вмешательство [24].

Накопление жидкости внутри буллы

О накоплении жидкости внутри буллы можно с уверенностью судить при наличии серий КТ в динамике, демонстрирующих исходно пустую буллу с последующим появлением в ней жидкости. При выявлении буллы на этапе заполнения ее жидкостью дифференциальный диагноз сложен и проводится с инфекционными деструкциями, васкулитами, опухольями легкого.

Причинами накопления жидкости может быть нарушение дренажа вследствие разобщения буллы с дыхательными путями. В отсутствие симптомов подобные пациенты не требуют лечения, однако необходимо провести КТ в динамике через 6–12 нед. для подтверждения опорожнения буллы и исключения опухолевых образований [3]. Развитие пневмонии может привести к скоплению воспалительной жидкости внутри буллы. Как правило, пневмония имеет отчетливую клинико-рентгенологическую картину. Из-за потенциального нарушения дренажа может наблюдаться торпидное течение пневмонии, требующее смены антибиотиков и хирургических методов дренирования булл [3]. Травмы грудной клетки могут приводить к скоплению крови внутри буллы, что проявляется кровохарканьем, купирующимся по мере очищения буллы от содержимого. Гематома внутри буллы может образоваться на фоне приема антикоагулянтов, но в половине случаев кровь в булле и кровохарканье ассоциированы с малигнизацией [6, 25].

Кровохарканье

Кровохарканье при буллезной болезни редко бывает массивным и лишь в единичных случаях требует хирургического вмешательства [5]. Развитие кровохарканья требует исключения других причин: рака, бронхоэктазов, аспергиллем.

Рак легкого

Известно, что 23% ошибок при диагностике рака легкого приходится на случаи заболевания с повышенной воздушностью, т. е. развитие опухолей в стенке полости, кисты, буллы. Чаще всего подобные новообразования гистологически относятся к аденокарциномам. В некоторых случаях возникновение опухолевого узла вызывает клапанную обструкцию и развитие булл. И напротив, возможно формирование опухоли в стенке уже имеющейся буллы, вероятно на фоне фиброза легочной ткани. Наличие солидного компонента в стенке буллы диктует стратегию, рекомендованную Обществом Флейшнера для очаговых и узелковых образований. Солидный компонент диаметром 4–8 мм требует динамического наблюдения, при диаметре > 8 мм необходимы дообследование и морфологическая верификация [26].

Естественное течение буллезной болезни

Со временем буллы могут увеличиваться в размере, а также оставаться стабильными или регрессировать. Чаще всего отмечается увеличение размеров, в некоторых случаях это происходит постепенно, в других – скачкообразно после периода стабилизации. Сообщения о регрессе единичны, в основном регрессируют буллы, связанные с инфекцией [3, 5].

Обследование. Цели обследования при буллезном поражении легких могут быть сформулированы следующим образом [3, 5, 21]:

- уточнение диагноза; основные акценты – на наличие буллезной эмфиземы (ХОБЛ), других заболеваний, которые могут сопровождаться образованием булл; исключение диффузных кистозных болезней, таких как лимфангиолейомиоматоз, ганглиоцитоз, синдром Берта–Хогга–Дюбе;
- оценка наличия имеющихся и потенциальных осложнений;
- оценка распространенности процесса, функционального статуса и дыхательной недостаточности;
- оценка коморбидных заболеваний.

Выполнение этого алгоритма требуется для создания плана лечения. Необходимо оценить показания и противопоказания к хирургическому лечению. Следует выбрать оптимальную методику операции. При наличии потенциала для медикаментозного лечения в случае буллезного поражения в рамках других заболеваний желательно инициировать или скорректировать лекарственные назначения. В случае нецелесообразности каких-либо вмешательств следует оценить необходимость, периодичность и форму динамического наблюдения.

Объем обследования зависит от масштаба поражения легких. Исследования обычно не требуются при одиночной булле небольших размеров в отсутствие симптомов. При более выраженных изменениях необходимо исключить наличие компенсаторного эритроцитоза и лейкоцитоза как возможного маркера инфекции, оценить уровень α_1 -антитрипсина, исследовать газы артериальной крови, при соответствующей клинике – проанализировать маркеры ревматологической панели.

Рутинная рентгенограмма грудной клетки выявляет только 50% булл, определяющихся на КТ [3]. КТ позволяет точно оценить размер, локализацию, особенности стенок, состояние окружающей ткани. Признаки сдавления окружающей легочной ткани можно эффективно оценить по ухудшению циркуляции крови на КТ с контрастированием [27]. Вентиляционно-перфузионный скан позволяет оценить наличие вентиляции булл, т. е. сообщение буллы с дыхательными путями [3].

По разности значений функциональной остаточной емкости, полученной методами бодиплетизмографии и разведения гелия, можно рассчитать объем буллы [3, 5, 21]. Буллезная эмфизема и синдром исчезающего легкого могут сопровождаться развитием

легочной гипертензии и легочного сердца. Из-за отсутствия сосудистого резерва характерно повышение давления в легочной артерии на фоне физической нагрузки [3].

Дифференциальный диагноз с буллезной эмфиземой

Для выбора метода хирургического лечения принципиально важно различать буллезную болезнь легких и буллезную эмфизему. Показано, что булэктомия обладает низкой эффективностью у пациентов с буллезной эмфиземой. Последняя предполагает наличие ХОБЛ; этот диагноз может быть установлен при соответствующих анамнезе, клинических данных и показателях спирометрии (рис. 5). Однако следует помнить, что буллы больших размеров сами по себе могут влиять на величину объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), поэтому одних спирометрических данных может быть недостаточно для дифференциальной диагностики ХОБЛ и буллезной болезни [3, 5]. Снижение $ОФВ_1$ при буллезной болезни может быть объяснено следующим образом: иногда при увеличении размера буллы вначале происходит релаксация окружающей паренхимы, что уменьшает радиальную тракцию в дыхательных путях и приводит к росту сопротивления дыхательных путей [3]. Кроме того, лица с буллезной болезнью и буллезной эмфиземой могут соответствовать критериям *Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm)*, предложенным в Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*): нормальное соотношение $ОФВ_1$ к формируемой жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после бронходилататора, но нарушенная спирометрия ($ОФВ_1 < 80\%_{\text{долж.}}$ после бронходилататора) [28]. Все это предопределяет необходимость проведения комплекса диагностических мероприятий, включающих КТ грудной клетки, спирометрию, исследование диффузионной способности легких.

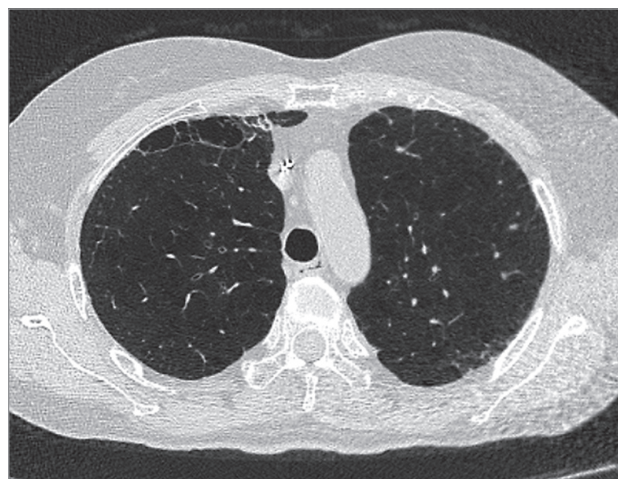


Рис. 5. Буллезная эмфизема у пациентки с хронической обструктивной болезнью легких. Компьютерная томография грудной клетки в аксиальной проекции

Как правило, снижение диффузионной способности является значимым маркером эмфиземы [28].

Лечение

Терапевтическая тактика при буллезной болезни предполагает наблюдение или хирургическое лечение. Общие рекомендации для пациентов с буллезными изменениями включают: регулярное наблюдение; отказ от курения; осведомленность о симптомах, требующих немедленного обращения за медицинской помощью; ограничения в определенных видах деятельности (борьба и боевые искусства, подводное плавание, альпинизм) [3, 5, 21].

В настоящее время показания для хирургического лечения буллезной болезни вне осложнений могут быть сформулированы следующим образом [3]:

- наличие гигантской ($> \frac{1}{3}$ гемиторакса);
- отсутствие значимых изменений в других отделах легких;
- наличие одышки.

Следует отметить, что критерий наличия одышки представляется недостаточно четко сформулированным и требует доработки и уточнения. Если у пациента нет никаких жалоб, то некоторые авторы рекомендуют рассмотреть вопрос об операции при размерах буллы $> \frac{1}{2}$ гемиторакса и наличии признаков сдавления окружающей ткани, а также убедительных свидетельств об увеличении буллы с течением времени [3].

Необходимость в хирургическом вмешательстве возникает в случае развития осложнений, таких как пневмоторакс и кровохарканье. Иногда поводом для операции становится боль в грудной клетке. Хирургические методики включают открытую и торакоскопическую буллэктомию, внутриполостное дренирование по Мональди [3, 5].

Дополнительными факторами в пользу буллэктомии являются молодой (< 50 лет) возраст, отказ от курения, $ОФВ_1 < 80\%$ долж., но $> 40\%$ долж., признаки сдавления окружающей ткани по данным КТ, большой объем невентилируемой буллы. Противопоказания к операции следующие: выраженная эмфизема, пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, активное курение, $ОФВ_1 < 35\%$, наличие гиперкапнии, легочной гипертензии.

В настоящее время накапливается все больше опыта в установке эндобронхиальных клапанов. Этот метод оказывается эффективным при отсутствии значимой коллатеральной вентиляции [3].

При буллезной эмфиземе может быть рассмотрены варианты отказа от хирургического вмешательства, операции по редукции легочной ткани, трансплантации легких. У 80–100% пациентов после буллэктомии отмечается уменьшение выраженности симптомов. У многих пациентов улучшаются показатели спирометрии: так, по данным разных исследователей, прирост $ОФВ_1$ составлял от 24 до 200% [5]. Проспективные исследования демонстрируют, что достигнутые послеоперационные показатели

с течением времени имеют тенденцию к снижению, темп определяется фоновым заболеванием легких. Послеоперационная летальность низкая (0–5%), но послеоперационные осложнения нередки, чаще всего наблюдается длительная утечка воздуха [3, 5]. Частота этого осложнения достигает 50%.

При осложненном пневмотораксом течении буллезной болезни возможна комбинация буллэктомии с плевродезом. Показаниями к такому вмешательству являются рецидив спонтанного пневмоторакса, наличие гигантской буллы, персистирующая $> 3–5$ дней утечка воздуха, двусторонний пневмоторакс, гемопневмоторакс, а также особенности профессии пациента, не позволяющие допуск к работе лиц с риском пневмоторакса (авиаперсонал, водолазы) [29]. Выбор операции зависит от большого ряда обстоятельств. Буллэктомия проводится при относительно неизменной окружающей легочной ткани и дополняется плевродезом; плевродез без буллэктомии рекомендуется при диффузном поражении легких [29].

Буллы могут рецидивировать после буллэктомии. Нередко это происходит вблизи скрепок шва после буллэктомии, т. е. операционная травма в перспективе может способствовать образованию новых булл.

Анестезия при хирургических операциях на фоне буллезной болезни легких

Анестезия при хирургических операциях у лиц, страдающих буллами легких, может быть ассоциирована с определенными проблемами. Необходимо отметить, что эндотрахеальный наркоз и искусственная вентиляция легких, безусловно, возможны даже при наличии гигантских булл. Выбор анестезии зависит от оперируемого органа и особенностей доступа (открытая операция или эндоскопия). Возможными осложнениями анестезии могут быть пневмоторакс и трудности достижения эффективной вентиляции вследствие булл и возможного поражения окружающей легочной ткани. Если булла сообщается с дыхательными путями, положительное давление может привести к увеличению буллы. Также эффективность вентиляции может снижаться из-за увеличенного мертвого пространства. Следует иметь в виду, что буллезная эмфизема на фоне ХОБЛ чревата динамической гиперинфляцией и риском развития пневмоторакса. С целью предотвращения динамической гиперинфляции рекомендованы относительно низкий дыхательный объем, невысокое инспираторное давление и продолженная экспираторная фаза. Во всех случаях следует избегать применения закиси азота из-за возможного расширения воздухоносных полостей при ее применении. Также из-за непредсказуемого распределения лучше использовать внутривенную, а не ингаляционную индукцию наркоза.

В процессе операции необходимо мониторировать насыщение крови кислородом, проводить аускультацию легких на предмет пневмоторакса

и иметь соответствующее оборудование на тот случай, если потребуются дренирование плевральной полости [3, 30].

Авиаперелеты

Так как пациенты с буллами в легких имеют повышенный риск развития пневмоторакса, передвижение авиатранспортом вызывает определенные опасения. Согласно закону Бойля—Мариотта из-за уменьшения атмосферного давления при авиаперелетах, объем буллы может увеличиться, что ассоциировано с риском пневмоторакса. Предполагается, что при снижении давления в кабине самолета до 560 мм рт. ст. размер буллы может увеличиться на 35%. В одном клиническом наблюдении описана пациентка с гигантской буллой, которая испытывала боль в груди во время нахождения самолета на максимальной высоте; по мере снижения воздушного судна боль утихла [31].

В то же время исследования не подтверждают увеличения риска пневмоторакса, вероятно потому, что при сохранении нормального сообщения буллы с дыхательными путями давление выравнивается. Однако при наличии уже имеющегося пневмоторакса он усугубится из-за изменения давления и может стать напряженным. Если пациент уже переносил пневмоторакс, то авиапутешествие возможно не менее чем через 1–2 нед. после его разрешения, хотя существуют публикации с рекомендациями воздерживаться от полетов в течение 1 года [25, 32, 33].

Заключение

Буллезная болезнь легких и буллезная эмфизема — распространенные состояния, клиническая значимость которых варьируется от бессимптомных рентгенологических находок до тяжелых инвалидизирующих и жизнеугрожающих состояний. Современные диагностические возможности позволяют детально оценить влияние буллезных изменений на здоровье человека и дифференцировать данные новообразования от других кистозных и полостных. При ведении пациентов с буллезными изменениями необходимо стремиться к полному отказу от вредных внешних воздействий, медикаментозной компенсации ХОБЛ, четкому определению показаний и противопоказаний к хирургическому лечению. Пациентам с буллезными изменениями должно быть предложено динамическое наблюдение для профилактики прогрессирования и развития осложнений [21].

Литература

1. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3): 697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
2. Raof S., Bondalapati P., Vydyula R. et al. Cystic lung diseases: algorithmic approach. *Chest* 2016. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.026.

3. Martine F.J. Bullous Lung Disease. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. McGraw Hill LLC, 2023. 849–861.

4. Giller D.B., Giller B.D. et al. Surgical treatment of giant bullae on the background of cystic lesion and vascular malformation. Case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 31: 101198. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101198.

5. van Berkel V., Kuo E., Meyers B.F. Pneumothorax, bullous disease, and emphysema. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90(5): 935–953. doi: 10.1016/j.suc.2010.06.008.

6. Neeraj J.P., Stark P. Bullous lung disease: a review. *Contemporary Diagnostic Radiology Volume* 2006; 1: 29.

7. Bonnemaïson B., Castagna O., de Maistre S., Blatteau J.É. Chest CT scan for the screening of air anomalies at risk of pulmonary barotrauma for the initial medical assessment of fitness to dive in a military population. *Front. Physiol.* 2022; 13: 1005698. doi: 10.3389/fphys.2022.1005698.

8. Salley J.R., Kukkar V., Felde L. Vanishing lung syndrome: a consequence of mixed tobacco and marijuana use. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(5): e239255. doi: 10.1136/bcr-2020-239255.

9. Salley J.R., Kukkar V., Felde L. Vanishing lung syndrome: a consequence of mixed tobacco and marijuana use. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(5): e239255. doi: 10.1136/bcr-2020-239255.

10. Kalra S.S., Pais F., Harman E., Urbine D. Rapid development of bullous lung disease: a complication of electronic cigarette use. *Thorax* 2020; 75(4): 359. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214333.

11. Boone Ph.M., Scott R.I.M., Marciniak S.J. et al. The genetics of pneumothorax. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199(11): 1344–1357.

12. Anwar A., Kokosi M., Aldik G. Progressive cystic lung disease with bullous destruction. *Clin. Med. (Lond).* 2022; 22(5): 478–481. doi: 10.7861/clinmed.2022-0287.

13. Higuchi H., Okuzumi S., Kakimoto T. et al. Long-term findings in bullous sarcoidosis: a case report and literature review. *Intern. Med.* 2023; 62(16): 2395–2400. doi: 10.2169/internalmedicine.1130-22.

14. Pednekar P., Amoah K., Homer R. et al. Case report: bullous lung disease following COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)* 2021; 8: 770778. doi: 10.3389/fmed.2021.770778.

15. Hamad A.M., Nosseir M.M., Alorainy S.M. Unilateral giant bullae: pulmonary placental transmigration should be kept in mind: case reports. *J. Chest Surg.* 2021; 54(5): 416–418. doi: 10.5090/jcs.20.133.

16. Demir O.F., Hangul M., Kose M. Congenital lobar emphysema: diagnosis and treatment options. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 921–928. doi: 10.2147/COPD.S170581.

17. Sharma N., Justaniah A.M., Kanne J.P. et al. Vanishing lung syndrome (giant bullous emphysema): CT findings in 7 patients and a literature review. *J. Thorac. Imaging.* 2009; 24(3): 227–230. doi: 10.1097/RTI.0b013e31819b9f2a.

18. Lee Y.C.G. Pneumothorax in adults: epidemiology and etiology. UpToDate, 2023.
19. Tsuboshima K., Matoba Y., Wakahara T., Maniwa Y. Natural history of bulla neogenesis for primary spontaneous pneumothorax: a propensity score analysis. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. doi: <https://doi.org/10.1007/s11748-018-1046-3>.
20. Im Y., Farooqi S., Mora A Jr. Vanishing lung syndrome. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* 2016; 29(4): 399–401. doi: 10.1080/08998280.2016.11929486.
21. Бродская О.Н., Поливанов Г.Э. Буллезная эмфизема и буллезная болезнь легких. *Практическая пульмонология* 2019; 1: 15–21.
22. Radomsky J., Becker H.P., Hartel W. Pleuroporosität beim idiopathischen Spontanpneumothorax [Pleural porosity in idiopathic spontaneous pneumothorax]. *Pneumologie* 1989; 43(5): 250–253.
23. Casali C., Stefani A., Ligabue G. et al. Role of blebs and bullae detected by high-resolution computed tomography and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 95(1): 249–255. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.073.
24. Lee Y.C.G. Pneumothorax: definitive management and prevention of recurrence. UpToDate, 2023.
25. Martinez F.J. Evaluation and medical management of giant bullae. UpToDate, 2023.
26. Detterbeck F.C., Kumbasar U., Li A.X. et al. Lung cancer with air lucency: a systematic review and clinical management guide. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15(2): 731–746. doi: 10.21037/jtd-22-1199.
27. Marchetti N., Criner D.G.J. Surgical approaches to treating emphysema: lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36: 592–608.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report, 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
29. Tschopp J.M., Bintcliffe O., Astoul P. et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(2): 321–35. doi: 10.1183/09031936.00219214.
30. Dutta B., Gangaprasad. Anaesthetic management of a case of giant pulmonary bulla undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J. Anesth. Clin. Res.* 2012; 3: 214. doi: 10.4172/2155-6148.1000214
31. Garvey S., Faul J., Cormican L. et al. Symptomatic unilateral idiopathic giant bullous emphysema : a case report. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1): 341. doi: 10.1186/s12890-022-02135-3.
32. Holthof K., Bridevaux P.O., Frésard I. Underlying lung disease and exposure to terrestrial moderate and high altitude: personalised risk assessment. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1): 187. doi: 10.1186/s12890-022-01979-z.
33. Nicholson T.T., Sznajder J.I. Fitness to fly in patients with lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(10): 1614–1622.

Информация об авторе

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

ГЛАВА 7. БРОНХИОЛИТЫ У ВЗРОСЛЫХ

С.Н. Авдеев

CHAPTER 7. BRONCHIOLITIS IN ADULTS

Sergey N. Avdeev

Заболевания малых дыхательных путей (bronchiolitis) являются довольно частыми у человека и встречаются при различных состояниях: респираторных инфекциях, бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ингаляциях токсичных веществ и многих других. Бронхиолит — состояние, при котором воспаление и/или фиброз затрагивают нехрящевые мелкие дыхательные пути, расположенные дистальнее 8-го поколения дыхательных путей (т. е. терминальные и респираторные бронхиолы) [1–4]. Эта часть дыхательных путей особенно уязвима для обструкции. Несмотря на то, что первое описание бронхиолита было сделано *Wilhelm Lange* в 1901 г. [5], диагностика и лечение таких состояний по-прежнему представляются сложной клинической задачей, возможно потому, что они встречаются намного реже, по сравнению с такими заболеваниями, как ХОБЛ или БА.

За прошедшие годы было описано множество различных форм бронхиолита, однако нет единого мнения относительно классификации этих подтипов [3]. У младенцев и детей описано состояние, являющееся формой острого бронхиолита — он представляет собой инфекционный процесс, обычно приводящий к свистящему дыханию и дыхательной недостаточности (ДН) [6]. Острый бронхиолит у детей вызывается вирусной инфекцией, чаще всего респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Однако у взрослых встречается гетерогенный спектр бронхиолярных нарушений, к которым чаще приводят хронические патологические процессы [1–4, 7–10]. Этиология, клинические особенности, рентгенологические данные, стратегии лечения и прогностические последствия у этих заболеваний значительно различаются. Таким образом, для оптимизации лечения и исходов крайне важно выделять подтипы бронхиолита.

Бронхиолы представляют собой бесхрящевые мелкие дыхательные пути, обычно диаметром ≤ 2 мм; они лежат между крупными бронхами и альвеолами [11]. Бронхиолы имеют слизистые железы, обычно встречающиеся и в бронхах, а также содержат реснитчатый эпителий, гладкие мышцы и бронхиолярные экзокринные клетки [12]. Нейроэндокринные клетки больше распространены в проксимальных бронхиолах. В дыхательных путях человека находят-

ся $\sim 30\,000$ терминальных бронхиол, средний диаметр которых составляет $\sim 0,6$ мм. Эти бронхиолы имеют в стенках кольцевые гладкие мышцы; поверхностные реснички постепенно исчезают по мере продвижения в дистальном направлении. Терминальные бронхиолы разветвляются на $\sim 224\,000$ респираторных бронхиол, которые отличаются от терминальных: имеют в стенках от 2 до 3 альвеолярных структур, содержащих столбчатые клетки с кубовидными клетками II типа и плоскими эпителиальными клетками I типа. Эти структуры оканчиваются 13,8 млн альвеолярных ходов и 300 млн альвеол. Ниже обсуждается широкий спектр бронхиолярных заболеваний у взрослых, которые можно наблюдать в клинической практике.

Классификация бронхиолитов

Бронхиолиты — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся различными причинами, морфологическими особенностями и прогнозом. К наиболее частым формам относят облитерирующий, острый, респираторный, фолликулярный бронхиолиты, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, диффузный панбронхиолит, а также бронхиолит, индуцированный ингаляцией минеральной пыли. Кроме того, бронхиолит является одним из важнейших морфологических изменений при ряде интерстициальных заболеваний легких: гиперчувствительном пневмоните, лангергансоподобном гистиоцитозе и др. Современная классификация бронхиолитов представлена в таблице [3, 4, 7].

Острый клеточный бронхиолит

Острый (клеточный) бронхиолит является частым заболеванием дыхательных путей обычно вирусной природы у детей 1-го года жизни, однако у взрослых встречается довольно редко [12, 13]. Для морфологической картины острого бронхиолита характерны воспалительная лимфоидная инфильтрация в стенке бронхиол, некроз и слущивание эпителия (рис. 1). Наиболее частая причина острого бронхиолита — РСВ, также имеют большое значение аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Причиной острого бронхиолита у взрослых также могут быть аспирация, ингаляция токсичных веществ, синдром Стивенса—Джонсона, реакция отторжения в раннем

Таблица. Классификация бронхиолитов

<p>I. Первичные бронхиолиты</p> <p>Констриктивный (облитерирующий) бронхиолит Респираторный бронхиолит (бронхиолит курильщика) Острый (клеточный) бронхиолит Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью Фолликулярный бронхиолит Диффузный панбронхиолит Другие первичные поражения бронхиол (диффузный аспирационный бронхиолит, лимфоцитарный бронхиолит)</p>
<p>II. Интерстициальные заболевания легких с выраженным поражением бронхиол</p> <p>Пролиферативный бронхиолит (облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией) Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких Гиперчувствительный пневмонит Другие интерстициальные заболевания легких (лангергансоподобный гистиоцитоз легких, саркоидоз)</p>
<p>III. Поражение бронхиол в сочетании с заболеваниями крупных бронхов (бронхиальная астма, бронхоэктазы, хроническая обструктивная болезнь легких)</p>

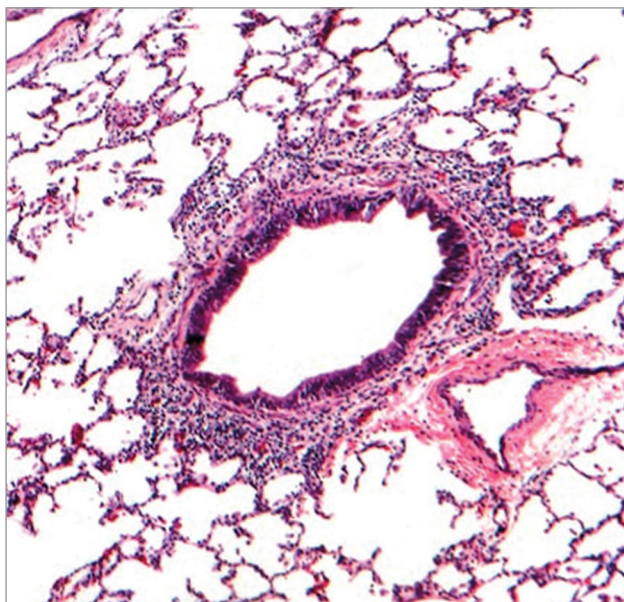


Рис. 1. Острый бронхиолит при вирусной инфекции; морфологическая картина перибронхиальных инфильтратов из лимфоцитов и плазматических клеток

посттрансплантационном периоде. Симптомы острого бронхиолита включают гриппоподобное состояние с лихорадкой и стойким непродуктивным кашлем в течение нескольких недель. Как правило, нет хрипов и явной обструкции дыхательных путей. Рентгенография грудной клетки часто нормальная, хотя при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) грудной клетки могут выявляться изменения в виде «дерева в почках», нечетко очерченные узелки и затемнения по типу «матового стекла» [13]. Болезнь обычно регрессирует со временем. В терапии используют, как правило, средства от кашля. Иногда при сильном непрекращающемся кашле назначают краткие курсы системных глюкокортикостероидов (сГКС). Последствием вирусного бронхиолита может быть синдром Маклеода (*Macleod syndrome*) — развитие одностороннего свёрхпрозрачного легкого, гипоплазии легочной артерии и бронхоэктазов.

Респираторный бронхиолит

Респираторный бронхиолит (РБ) — заболевание дыхательных путей, связанное почти исключительно с курением, — впервые был описан *D.E. Niewoehner et al.* в 1974 г. [14]. Как правило, протекает бессимптомно и не сопровождается изменениями функции внешнего дыхания (ФВД), чаще всего является случайной находкой при гистологическом исследовании (а сейчас и при КТВР) [15]. Морфологическая картина РБ характеризуется аккумуляцией пигментированных макрофагов в просвете респираторных бронхиол и подлежащих альвеол (рис. 2). Также наблюдается утолщение альвеолярных перегородок вокруг бронхиолы. Наличие пигмента в макрофагах является следствием курения, пигмент часто дает положительную окраску на железо. Даже после полного отказа от курения морфологические признаки РБ могут сохраняться на протяжении 5 лет. Рентгенологическая картина при РБ не изменена, при КТВР могут быть видны центрлобулярные микроузелки [15].

В некоторых ситуациях РБ может распространиться на интерстиций, и в таком случае используют название «респираторный бронхиолит — интерстициальное заболевание легких» (РБ-ИЗЛ) [15, 16]. РБ-ИЗЛ, в отличие от простого РБ, протекает с наличием респираторных симптомов: одышки (77%),

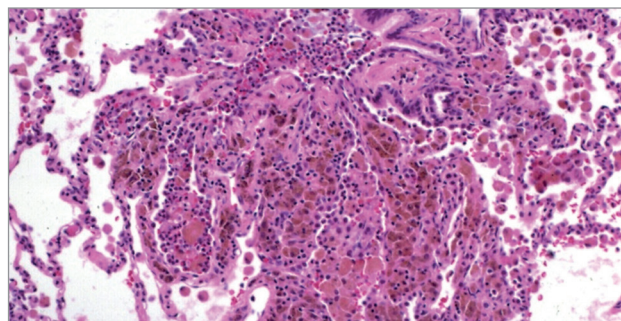


Рис. 2. Респираторный бронхиолит у курильщика 45 лет; морфологическая картина пигментированных макрофагов, заполняющих просвет бронхиол и распространяющихся на подлежащие перибронхиальные пространства

кашля (77%), продукции мокроты (27%) [16]. При аускультации выслушивается крепитация. При КТВР обычно выявляют центролобулярные узелки и очаги «матового стекла», а также зоны мозаичной олигемии («воздушные ловушки»). Функциональные легочные тесты практически всегда выявляют снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}), умеренно выраженный рестриктивный синдром, часто в сочетании с бронхиальной обструкцией. Для цитологической картины бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) характерны повышенный цитоз, > 90% всех клеток представлены макрофагами, возможен небольшой нейтрофилез. Прогноз при РБ-ИЗЛ благоприятный. Часто прекращение курения приводит к полному разрешению заболевания, в ряде случаев могут потребоваться небольшие дозы ГКС.

Фолликулярный бронхиолит

Фолликулярный бронхиолит (ФБ) — заболевание бронхиол, морфологической особенностью которого является наличие в стенке бронхиол гиперплазированных лимфоидных фолликулов (рис. 3) [3, 17]. Лимфоцитарные инфильтраты могут распространяться и на легочный интерстиций, в таких ситуациях нередко встречается ассоциация ФБ и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Чаще всего ФБ регистрируется у больных с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный полиартрит, синдром Шегрена), иммунодефицитными состояниями, вирусными и микоплазменными инфекциями, реже ФБ может быть идиопатическим.

Основные клинические признаки включают в себя кашель, прогрессирующую одышку при физических нагрузках, лихорадку, иногда — рецидивирующие пневмонии. Функциональные легочные тесты могут выявлять обструктивный, рестриктивный и смешанный типы нарушений вентиляции. Для рентгенологической картины характерны диффузные мелкоузелковые или узелково-сетчатые из-

менения, иногда в сочетании с лимфаденопатией средостения. При КТВР находят центролобулярные узелки размером от 1 до 12 мм, расположенные преимущественно по ходу сосудов и субплеврально. У половины больных присутствуют очаги «матового стекла», отражающие наличие лимфоидной инфильтрации интерстиция (рис. 3). Очень редко заболевание имеет прогрессирующее течение [17].

Терапия ФБ основана, в первую очередь, на лечении основного заболевания. В случаях изолированного ФБ применяют бронходилататоры и ГКС. Есть данные о возможности использования при ФБ макролидов.

Диффузный панбронхиолит

Диффузный панбронхиолит (ДПБ) — это хроническое диффузное бронхиолярное воспалительное заболевание, тесно связанное с аллелями человеческого лейкоцитарного антигена (*HLA*), особенно *HLA-A* и *HLA-B* [18]. ДПБ характеризуется хроническим воспалением и лимфофолликулами респираторных бронхиол и прилежащих центролобулярных областей с инфильтрацией гистиоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами [19]. В стенках дыхательных бронхиол, а также в прилежащих альвеолярных ходах и альвеолах имеется интерстициальное скопление пенистых клеток (рис. 4). Заболевание ограничено в основном государствами Азии, но отдельные случаи выявляются во многих странах мира.

Большинство пациентов с ДПБ не имеют анамнеза курения. У мужчин заболевание встречается немного чаще, чем у женщин. Средний возраст больных составляет ~ 50 лет. Основными симптомами ДПБ являются хронический синусит (> 75%), продуктивный кашель — часто с гнойной мокротой, одышка при физических нагрузках, снижение веса [19]. При аускультации выслушивают крепитацию и сухие хрипы. Характерными изменениями в ла-

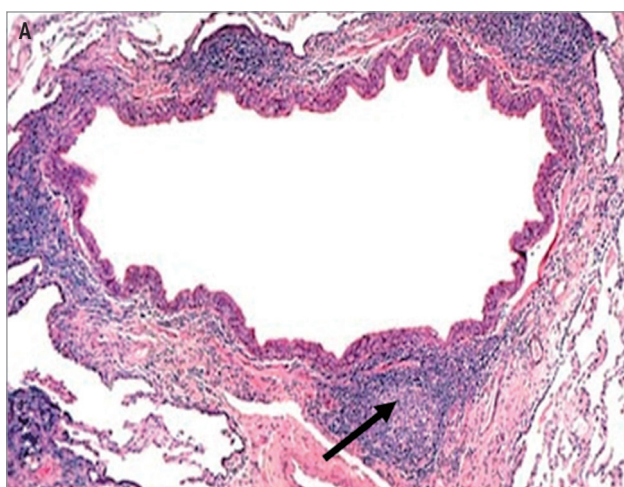


Рис. 3. Фолликулярный бронхиолит у больной 55 лет с синдромом Шегрена: А — морфологическая картина хронического воспалительного процесса вокруг бронхиолы с формированием лимфоидного фолликула (стрелка); Б — маленькие центролобулярные и перибронхиальные узелки, перибронхиальные утолщения и небольшие пятнистые поля «матового стекла» на компьютерной томографии высокого разрешения

бораторных тестах являются повышение уровня сывороточных агглютининов (при нормальном уровне антител к микоплазме), повышение уровня сывороточного иммуноглобулина А; возможно наличие положительного ревматоидного фактора или антинуклеарных антител. При бактериологическом исследовании мокроты часто высевают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Для ДПБ характерны обструктивный тип ФВД, умеренное снижение DL_{CO} , легочная гиперинфляция, на поздних стадиях – гипоксемия и гиперкапния.

Рентгенологическая картина ДПБ включает диффузные симметричные, плохо очерченные узелковые тени (до 3 мм), более выраженные в базальных отделах, а также повышение легочных объемов. На поздних стадиях определяются признаки цилиндрических бронхоэктазов. На КТВР типичными признаками ДПБ являются: разветвленные затемнения – «дерево в почках», отражающие бронхиолы, заполненные экссудатом; центрлобулярные узелки; участки «воздушных ловушек» и цилиндрические бронхоэктазы (рис. 4).

До разработки схем современной терапии прогноз при ДПБ был относительно плохим: 5-летняя выживаемость составляла 42%, 10-летняя – 25%. Основной причиной смерти больных, как правило, является прогрессирующая ДН. Использование макролидов в относительно малых дозах (эритромицин 200–600 мг/с) в течение длительного времени (6–20 мес.) позволило значительно улучшить клинические симптомы, параметры ФВД и рентгенологическую картину у пациентов с ДПБ [20]. Эффект макролидов связан не с их антибактериальным действием, а с противовоспалительным эффектом. Препараты данной группы способны уменьшать хемотаксис нейтрофилов, продукцию нейтрофилами супероксида и эластазы, снижать циркулирующий пул Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR – маркер кле-

точной активации. В настоящее время 10-летняя выживаемость больных с ДПБ на фоне терапии макролидами составляет 94%. В качестве симптоматической терапии при ДПБ используются β_2 -агонисты и ипратропий, при инфекционных обострениях – антибиотики.

Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью

Хорошо известно, что длительный контакт с минеральной пылью приводит к развитию пневмокониозов, однако также его последствием может быть и заболевание бронхиол с развитием бронхиальной обструкции [21]. Бронхиолит, индуцированный минеральной пылью возникает в результате отложения частиц пыли в стенке бронхиол с последующим развитием в них и вокруг них хронического воспаления и фиброза. Выраженность фиброза в стенке бронхиолы отражает продолжительность и интенсивность «пылевой нагрузки» [21, 28]. Среди причин данной формы заболевания следует отметить такие виды неорганической пыли, как асбест, оксид железа, оксид алюминия, тальк, кремний, угольную пыль. Клиническая и рентгенологическая картина такого бронхиолита неспецифична и может напоминать проявления РБ на ранних стадиях и облитерирующего бронхиолита – на поздних.

Облитерирующий бронхиолит

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) – серьезное заболевание, которое может привести к тяжелой инвалидизации пациента и смертельному исходу. Традиционно термин ОБ использовался в клинике для описания необратимого фиброза бронхиол – идиопатического либо возникающего после вирусной пневмонии или случайного вдыхания токсического вещества. Тем не менее патологоанатомы могут видеть 2 различных поражения, которые, в свою очередь, имеют разное клиническое течение и реакцию на лечение. Гистологически эти 2 вида поражения

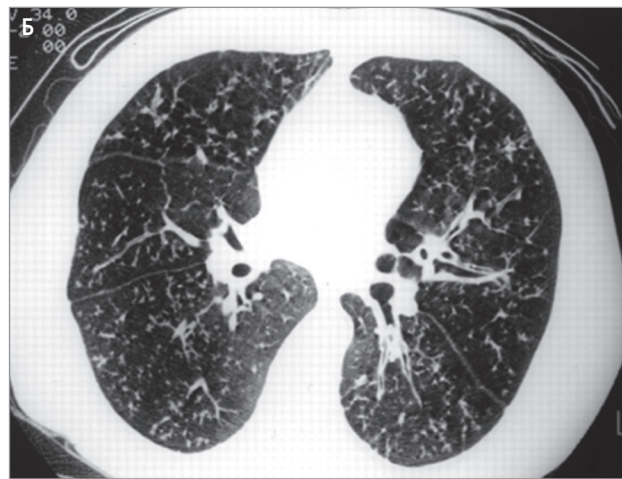
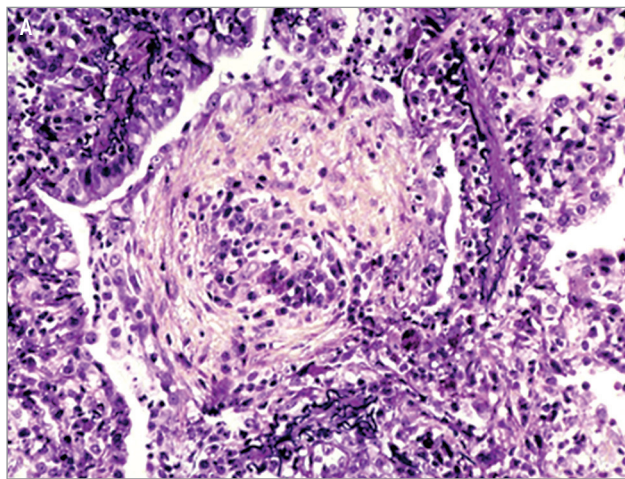


Рис. 4. Диффузный панбронхиолит: А – морфологическая картина плотного перибронхиолярного инфильтрата, состоящего в основном из мононуклеарных клеток и вакуолизованных гистиоцитов; Б – центрлобулярные узелки, синдром «дерева в почках» в нижних долях, утолщение и дилатация бронхов на компьютерной томографии высокого разрешения

представляют собой пролиферативный и констриктивный бронхиолит. Различие между ними состоит в том, что констриктивный бронхиолит возникает концентрически вне стенок бронхиол как фиброзное поражение, в то время как пролиферативный — внутри стенок бронхиол как воспалительное поражение. В этой главе используется термин ОБ, поскольку он употребляется клиницистами более 100 лет и почти всегда отражает фиброзирующее, констриктивное, патологическое поражение [21].

Проллиферативное поражение часто является самоограничивающимся и менее тяжелым или хорошо отвечает на терапию сГКС; это обычно не приводит к клиническим проявлениям ОБ. Проллиферативный бронхиолит представляет собой воспалительный бронхиолит, характеризующийся наличием внутри просвета полипоидных соединительнотканых масс миксоидной ткани, которая напоминает грануляционную [22]. В этих полипоидных образованиях могут быть обнаружены центральные скопления мононуклеарных воспалительных клеток. При пролиферативном бронхиолите полипоидно-грануляционная воспалительная ткань находится в респираторных бронхолах, альвеолярных ходах и альвеолах, поэтому заболевание носит название облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией (ОБОП), или чаще — организуемой пневмонии [22]. Дополнительные отличительные гистологические данные при пролиферативном бронхиолите, связанном с ОБОП, включают отсутствие нарушений легочной архитектуры, интерстициальный фиброз, отсутствие тракционных бронхоэктазов или сотовых изменений.

Констриктивный бронхиолит представляет собой фиброзное концентрическое поражение бронхиол с их полной облитерацией. Обычно оно наблюдается в средней и дистальной частях бронхиол и не распространяется на респираторные бронхиолы или альвеолы. Поражение характеризуется перибронхиолярным фиброзным процессом, который окружает, а не заполняет просвет, что приводит к внешней компрессии и облитерации дыхательных путей (рис. 5) [1–3]. Имеется утолщение стенки за счет подслизистого коллагенового фиброза с прогрессирующим концентрическим сужением, связанным с деформацией просвета, застоем слизи и хроническим воспалением.

Констриктивный бронхиолит в немецкой патологоанатомической литературе получил название «фиброзирующий бронхиолит» [23]. Поражение преимущественно затрагивает мембранозные бронхиолы и характеризуется фиброзом стромы и концентрическим сужением просвета. На ранних стадиях поражения мышечный слой может быть гипертрофирован, на поздних — атрофирован, а на терминальной — заменен фиброзной тканью. *D. W. Visscher* и *J. L. Myers* отметили, что констриктивный бронхиолит часто бывает пятнистым и очаговым, что затрудняет диагностику при трансбронхиальной биопсии [24].

Кардинальным признаком ОБ является прогрессирующая одышка. Сначала она появляется только

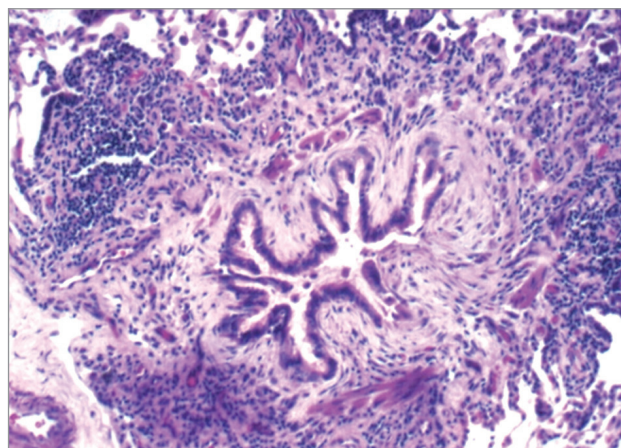


Рис. 5. Облитерирующий бронхиолит у больной 61 года с ревматоидным артритом; морфологическая картина пролиферации фибробластов и депозиции коллагена в подслизистом слое, приводящих к уменьшению просвета бронхиолы

при физической нагрузке, однако в дальнейшем ее тяжесть нарастает, и на терминальных стадиях заболевания малейшее напряжение вызывает одышку [1]. Зачастую одышка сопровождается малопродуктивным кашлем. При аускультации на ранних этапах развития заболевания выслушиваются сухие свистящие хрипы, или крепитация, особенно в базальных отделах, иногда слышен характерный инспираторный «писк» (*squawks*). Однако по мере нарастания гиперинфляции легких дыхание ослабевает и хрипы практически исчезают. В некоторых случаях дебют заболевания напоминает картину вирусного бронхита: острое или подострое начало, сухой кашель, свистящее дыхание, субфебрильная лихорадка.

Хотя ОБ и относится к болезням малых дыхательных путей, в процесс зачастую вовлекаются и крупные бронхи, что проявляется клиническими симптомами бактериальной суперинфекции или бронхоэктазов. Прогрессирование заболевания у многих пациентов имеет скачкообразный, или ступенчатый, характер: периоды ухудшения общего состояния и функциональных параметров чередуются с периодами относительно стабильного состояния. На поздних стадиях заболевания развивается диффузный теплый цианоз, выраженное напряжение вспомогательных респираторных мышц шеи, пытаящее дыхание, что дает повод назвать больных ОБ «синими пыхельщиками» [1].

На основании данных ФВД выявляют обструктивный синдром: уплощение кривой «поток—объем», снижение скоростных потоковых показателей, повышение статических легочных объемов. Обструкция, как правило, необратимая. Наиболее чувствительным функциональным изменениями является снижение показателя максимального среднеэспираторного потока. Очень чувствительным методом для выявления поражения малых дыхательных путей является тест вымывания азота при одиночном вдохе. DL_{CO} легких обычно умеренно снижена. Изменения в газовом анализе артериальной крови обычно

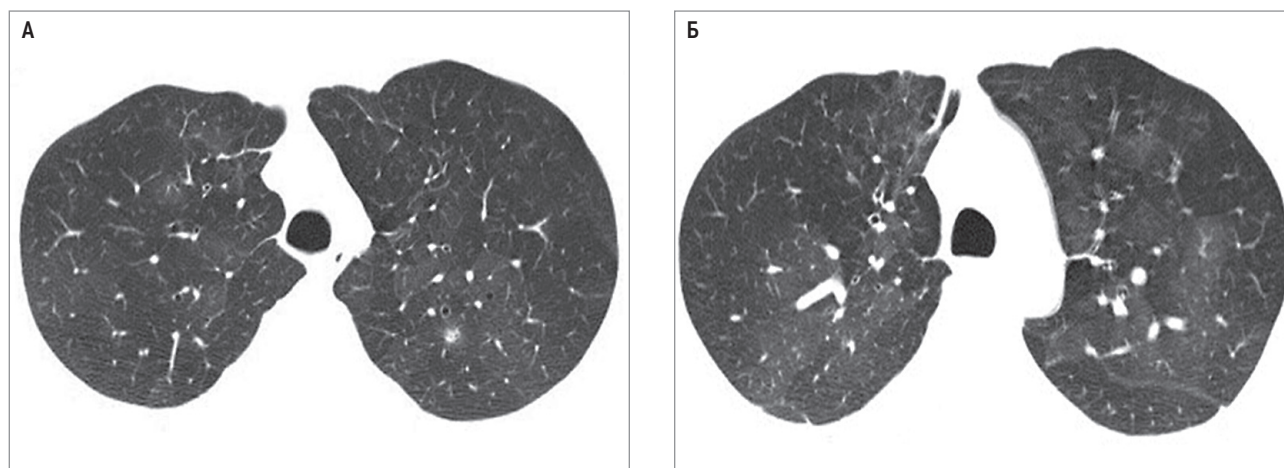


Рис. 6. Облитерирующий бронхиолит: А – компьютерная томография высокого разрешения на вдохе; Б – на выдохе; значительное увеличение площади регионов воздушных ловушек и мозаичной олигемии во время выдоха

несколько отличны от других обструктивных заболеваний легких: чаще находят гипоксемию и гипокпапию, гиперкапния редка.

Стандартные рентгенограммы грудной клетки часто оказываются без изменений, хотя могут наблюдаться признаки гиперинфляции (гипервоздушности) легких, реже определяется слабовыраженная диссеминация по очагово-сетчатому типу. Более чувствительным диагностическим методом является КТВР: изменения обнаруживают более чем в 90% случаев. Различают прямые и непрямые диагностические признаки ОБ, обнаруживаемые при помощи КТВР. К прямым признакам относятся мелкие разветвленные затемнения (*branching opacities*) или центрлобулярные узелки, синдром «дерева в почках», отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхиолоэктазы [1, 3, 21]. Прямые признаки встречаются лишь в 20%. Наиболее частыми непрямые признаки ОБ являются бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии, особенно хорошо выявляемые на выдохе (~ 70%). Мозаичная олигемия имеет «пятнистый», или «географический», тип распространения и является результатом гиповентиляции и «воздушных ловушек» в сегментах и дольках (рис. 6). На выдохе области паренхимы легких, соответствующей неизменным бронхиолам, становятся более плотными, в то время как пораженные сегменты остаются сверхпрозрачными, так как облитерация бронхиол препятствует полной эвакуации воздуха, — «воздушные ловушки» (рис. 6).

Идиопатический облитерирующий бронхиолит

Идиопатический ОБ встречается у пациентов, у которых нет явной причины или какого-либо системного заболевания. Это расстройство является относительно редким. Симптомы начинаются с непродуктивного кашля, одышка развивается позже. При физикальном обследовании не выявляются сухие хрипы, но может быть обнаружена ранняя инспираторная крепитация.

Лечение ОБ включает сГКС в высокой начальной дозе с последующей терапией более низкими дозами

длительностью до 1 года. У пациентов, не отвечающих на ГКС в течение 3 мес., возможно добавление иммуносупрессантов (например, циклоспорина), также рассматриваются показания к трансплантации легких. Состояние больных, переживающих первоначальный эпизод, может стабилизироваться в течение нескольких лет или прогрессировать до конечных стадий заболевания [25].

Токсический облитерирующий бронхиолит

Токсический ОБ представляет собой заболевание с трехфазным ответом. Первичное событие может быть связано со случайным взрывом, после чего возникают раздражение носа, горла и глаз без серьезных респираторных симптомов. Первая фаза представляет собой бессимптомный латентный период от 6 до 12 ч после воздействия. Вторая фаза начинается внезапно с острой ДН вследствие некардиогенного отека легких (ОРДС). После разрешения острой фазы следует еще один бессимптомный латентный период от 7 до 10 дней. Третья фаза протекает как констриктивный бронхиолит с необратимой обструкцией дыхательных путей, прогрессирующей одышкой и хронической ДН [21].

Токсический ОБ также возникает после воздействия паров диоксида серы, паров азотной кислоты и диоксида азота [26]. Необычное случайное воздействие токсичных паров может вызвать ОБ, например, при обработке металлов [27]. Описан случай, когда рабочие на заводе, производящем литиевые батареи, случайно подверглись воздействию тионилхлорида и у них развились симптомы, соответствующие ОБ [28]. Это кислотное соединение используется в производственном процессе и при контакте с водой образует пары диоксида серы и соляной кислоты.

ОБ, вызванный вдыханием дыма во время пожара, был описан у 23-летнего мужчины, который в тот момент спал в своем недавно построенном доме [29]. Когда мужчину спасли, он был без сознания. После выздоровления появились кашель и легкая одышка. Через 3 года при повторном

обследовании одышка была выраженной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил 0,9 л, отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) – 34%. При горении синтетических конструкционных материалов, использованных при строительстве дома, выделялись газы, содержащие акролеин, формальдегид, ацетальдегид, диоксид азота и диоксид серы. Диацетил, по-видимому, является распространенным токсическим фактором для работников, производящих искусственные ароматизаторы сливочного масла [30]. Использование электронных сигарет может вызвать тяжелый бронхиолит [31].

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит

Постинфекционный ОБ может возникать после аденовирусной пневмонии, гриппозной или парагриппозной пневмонии или микоплазменной пневмонии [32]. Через несколько дней после первоначальной инфекции развивается кашель. Рентгенограмма грудной клетки может демонстрировать диффузные ретикулонодулярные затемнения, позже в ходе болезни выявляют гиперинфляцию легких. Экспираторная КТВР грудной клетки выявляет мозаичную картину. Морфологическая картина представлена констриктивным бронхиолитом с обширным рубцеванием, облитерацией большинства бронхиол, что клинически соответствует тяжелой обструкции дыхательных путей. На этой стадии поражение не реагирует на ГКС, и основным методом лечения является трансплантация легких. Инфекция COVID-19 может вызывать ОБОП, однако пока нет данных, что она является причиной ОБ [22, 33].

Облитерирующий бронхиолит, связанный с заболеваниями соединительной ткани

ОБ, связанный с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще всего возникает при ревматоидном артрите и также описан при системной склеродермии, системной красной волчанке и синдроме Шегрена [34–36]. Наиболее распространенным симптомом является одышка. Легочная функция показывает необратимую обструкцию воздушного потока, а КТВР легких демонстрирует картину мозаичной олигемии и воздушных ловушек.

ОБ, связанный с ревматоидным артритом, часто имеет плохой прогноз, обычно не отвечает на терапию и может потребовать трансплантации легких [35]. Среди 11 пациентов с ОБ на фоне синдрома Шегрена у всех пациентов была одышка, рентгенография грудной клетки была нормальной у $2/3$ больных, а гиперинфляция легких наблюдалась у оставшейся трети. У большинства пациентов отсутствовал ответ на иммуносупрессивную терапию [36]. Имеются также сообщения о случаях ОБ, возникшего при анкилозирующем спондилоартрите у пациента с плохим ответом на терапию [37] и при паранеопластической пузырчатке [38, 39].

Лекарственно-индуцированный облитерирующий бронхиолит

ОБ, связанный с приемом лекарственных препаратов, встречается редко. О нем сообщалось в контексте использования D-пеницилламина и препаратов золота при лечении ревматоидного артрита. Причиной ОБ может быть афатиниб: в одном сообщении описывается тяжелая одышка, тяжелая обструкция дыхательных путей, мозаичный паттерн на КТВР органов грудной клетки и признаки концентрического фиброзного бронхиолита при аутопсии легких [40]. Также было опубликовано сообщение о 54-летней женщине, у которой развился констриктивный бронхиолит из-за приема иматиниба [41]. Сообщалось также, что пембролизумаб вызывает впервые возникшую тяжелую необратимую обструкцию дыхательных путей, мозаичную олигемию по данным КТВР, с минимальным ответом на терапию [42]. Облитерирующий бронхиолит был описан при приеме фенитоина [43] и цефуроксима [44].

Облитерирующий бронхиолит после трансплантации костного мозга

ОБ возникает между 6 и 12 мес. после трансплантации и встречается у 10% реципиентов аллогенного костного мозга. Он возникает у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» и поэтому редко наблюдается после аутологичной трансплантации костного мозга. КТВР грудной клетки демонстрирует мозаичную картину с воздушными ловушками [45]. Морфологическая картина представлена концентрическим бронхиолярным фиброзом, типичным для констриктивного бронхиолита. Ответ на терапию ГКС обычно плохой, с уровнем смертности > 50%.

Облитерирующий бронхиолит после трансплантации стволовых клеток

Сегодня ОБ после трансплантации стволовых клеток встречается чаще ОБ, связанного с трансплантацией костного мозга, поскольку аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток широко распространена. Диагноз ОБ после трансплантации стволовых клеток основывается на диагностических критериях Национального института здравоохранения (NIH), при которых должны быть соблюдены 4 критерия: соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$; $ОФВ_1 < 75\%$ _{долж.} со снижением на $\geq 10\%$ менее чем за 2 года; отсутствие респираторной инфекции; «воздушные ловушки» или остаточный объем > 120%_{долж.} при экспираторной КТВР грудной клетки [46].

Распространенность облитерирующего бронхиолита колеблется от 2 до 7% с плохой 5-летней выживаемостью (~ 10%). Среди 27 пациентов с ОБ после трансплантации стволовых клеток у всех, кроме одного, развилась реакция «трансплантат против хозяина», время до постановки диагноза составило 18 мес., а средний $ОФВ_1$ равнялся 44% [47]. Респира-

торные инфекции были фактором риска. Результаты КТВР грудной клетки выявили «воздушные ловушки» у 15 пациентов и бронхоэктазы — у 10 больных. Биопсия, выполненная на ранней стадии, показала бронхолит, фиброзную облитерацию респираторных бронхиол и воспалительные клеточные инфильтраты; более поздние поражения включали констриктивный бронхолит с периферическим фиброзом.

Лечение ОБ включает высокие дозы сГКС и иммуносупрессанты [48]. Экстракорпоральная фотодинамическая терапия может быть успешно использована при раннем применении [49]. Для лечения ОБ также использовались руксолитиниб [50] и нинтеданиб [51].

Облитерирующий бронхолит после трансплантации легких

ОБ после трансплантации легких продолжает оставаться проблемой для торакальных хирургов и пациентов в связи с минимальным снижением частоты или смертности с течением времени. Краткосрочная выживаемость в течение 1 года составляет > 80%, при этом хроническая дисфункция легочного аллотрансплантата (ХЛАД) продолжает оставаться наиболее частой причиной низкой долгосрочной выживаемости, так как у 1/2 реципиентов развивается ХЛАД на протяжении 5 лет, а выживаемость в 5 лет остается от 50 до 70% [52]. Первоначально ХЛАД был признан синдромом облитерирующего бронхолита, то есть констриктивным бронхолитом. Позже было описано еще одно проявление ХЛАД — синдром рестриктивного аллотрансплантата (СРА), встречающийся у 25–33% пациентов с ХЛАД. СРА характеризуется необратимым снижением ОФВ₁ и общей емкости легких, преобладанием диффузного альвеолярного повреждения, фиброза и плевропаренхиматозного фиброэластоза в верхних долях легких, а также неблагоприятным прогнозом [53]. Факторы риска ОБ после трансплантации легких включают острое клеточное отторжение и лимфоцитарный бронхолит, а также первичную дисфункцию трансплантата, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и респираторные инфекции [53]. Терапия ОБ включает в себя: ингаляционные ГКС (флутиказон), азитромицин и монтелукаст (схема ФАМ); экстракорпоральный фотоферез; легочную реабилитацию. Изучается возможность использования иматиниба с помощью доставки в виде наночастиц [54].

Аспирационный облитерирующий бронхолит

Аспирационный ОБ был описан впервые в 1908 г. у 2,5-летнего ребенка, который аспирировал косточку чернослива, что в конечном итоге привело к развитию ДН и смерти [55]. ОБ был также описан у 61-летнего мужчины, который аспирировал таблетку железа [56]. Причиной такого ОБ может быть гастроэзофагеальный рефлюкс [57, 58].

Облитерирующий бронхолит, связанный с нейроэндокринной гиперплазией

ОБ, связанный с нейроэндокринной гиперплазией, был описан у 44 пациентов в 2020 г. [59]. Большинство из этих пациентов были женщинами со средним возрастом 65 лет. Самыми частыми симптомами были кашель и одышка. Исследование легочной функции свидетельствовало об обструкции воздушного потока у 51% пациентов и рестриктивной картине — в 11% случаев. КТВР грудной клетки в 95% случаев были выявлены диффузные узелковые изменения, а 77% пациентов — обнаружен мозаичный паттерн. Среди этих больных у 34 человек были карциноидные опухолевидные разрастания в рубце, у 16 — карциноидные опухоли. В качестве лечения 41% больных получали ингаляционные ГКС и 32% — сГКС или иммуносупрессанты. Как показало последующее наблюдение, в 17% случаев состояние улучшилось, в 50% — осталось стабильным, в 33% — ухудшилось.

Облитерирующий бронхолит, связанный с приемом *Sauropus androgynus*

Облитерирующий бронхолит, связанный с приемом в пищу тропического растения *Sauropus androgynus* был зарегистрирован среди женщин в Индии, Малайзии, Индонезии, Китае и Вьетнаме [60]. Листья *Sauropus androgynus* варят и смешивают с ананасами или гуавой, чтобы получить смешанный овощно-фруктовый сок, который употребляют из-за предполагаемого эффекта снижения массы тела и контроля артериального давления. Листья растения содержат алкалоид папаверин. Среди 178 тайваньских пациентов с ОБ, связанным с приемом *Sauropus*, обструктивный дефект ФВД был необратимым и привел к прогрессирующему ухудшению состояния, что потребовало трансплантации легких у некоторых пациентов [61].

Облитерирующий бронхолит, связанный с различными системными расстройствами

Также описан ОБ у пациентов с паранеопластической пузырьчаткой [62, 63]. Другие заболевания, являющиеся причиной ОБ, включают первичный билиарный цирроз, синдром Свайера–Джеймса, атаксию-телеангиэктазию и воспалительные заболевания кишечника [21, 55].

Заключение

Таким образом, заболевания бронхиол включают острый и хронический бронхолит, фолликулярный бронхолит, диффузный панбронхолит и облитерирующий бронхолит. Острый бронхолит обычно является преходящим состоянием, тогда как диффузный панбронхолит отвечает на терапию макролидами. Облитерирующий бронхолит после трансплантации легких продолжает оставаться серьезной проблемой с минимальными изменениями в частоте или ответе на лечение.

Литература

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Облитерирующий бронхиолит. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Бино; СПб: Невский диалект, 1998. 462–478.
2. Черняев А.Л. Болезнь мелких бронхов с позиции бронхолога. Атмосфера. Пульмонология и Аллергология 2002; 4: 2–5.
3. Ryu J.H., Azadeh N., Samhouri B., Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Res* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-568.
4. Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J. Bronchiolar disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(11): 1277–1292.
5. Lange W. Ueber eine eigenthumliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronhilen (Bronchitis und Bronchiolitis obliterans). *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1901; 70: 324–364.
6. Florin T.A., Plint A.C., Zorc J.J. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389(10065): 211–224.
7. Ryu J.H. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12(2): 145–151.
8. Winningham P.J., Martínez-Jiménez S., Rosado-Christenson M.L. et al. Bronchiolitis: a practical approach for the general radiologist. *Radiographics* 2017; 37(3): 777–794.
9. Rice A., Nicholson A.G. The pathologist's approach to small airways disease. *Histopathology* 2009; 54(1): 117–133.
10. Allen T.C. Pathology of small airways disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134(5): 702–718.
11. Couture C., Colby T.V. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24(5): 489–498.
12. Plopper C.G., Have-Opbroek A.W. Anatomical and histological classification of the bronchioles. In: Epler G.R., ed. *Diseases of the Bronchioles*. New York: Raven Press, 1994. 15–25.
13. Syazatul S.S.A., Piciocchi S., Tomassetti S. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of bronchiolitis: a retrospective analysis of twenty three consecutive patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10906.
14. Niewoehner D.E., Kleinerman J., Rice D.B. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 755–758.
15. Konopka K.E., Myers J.L. A review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018; 142(10): 1177–1181.
16. Dawod Y.T., Cook N.E., Graham W.B. et al. Smoking-associated interstitial lung disease: update and review. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2020; 14(8): 825–834.
17. Garg D., Mody M., Pal C. et al. Follicular bronchiolitis: two cases with varying clinical and radiological presentation. *Case Rep. Pulmonol.* 2020; 2020: 4564587.
18. He F., Gong H.Y., Jiang G.L. et al. Diffuse pan-bronchiolitis: a case report from a Chinese consanguineous marriage family and literature review. *Chron. Respir. Dis.* 2020; 17: 1479973120961847.
19. Azuma A., Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology* 2006; 11(3): 249–261.
20. Weng D, Wu Q., Chen X.Q. et al. Azithromycin treats diffuse panbronchiolitis by targeting T cells via inhibition of mTOR pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 110: 440–448.
21. Epler G.R. Constrictive bronchiolitis obliterans: the fibrotic airway disorder. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2007; 1(1): 139–147.
22. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), 25 years. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2011; 5(3): 353–361.
23. Popper H.H. Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch.* 2000; 437(5): 471–481.
24. Visscher D.W., Myers J.L. Bronchiolitis. The pathologist's perspective. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 41–47.
25. Myong N.H., Shin D.H., Lee K.Y. A clinic-pathologic study on three cases of constrictive bronchiolitis. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16(2): 150–154.
26. Majd A.M.M., Faghihzadeh S., Pourfarzam S. et al. Serum and sputum levels of IL-17, IL-21, TNF α and mRNA expression of IL-17 in sulfur mustard lung tissue with long term pulmonary complications (28 years after sulfur mustard exposure). *Int. Immunopharmacol.* 2019; 76: 105828.
27. Konichezky S., Schattner A., Ezri T. et al. Thionyl-chloride-induced lung injury and bronchiolitis obliterans. *Chest* 1993; 104: 971–973.
28. Nena E., Steiropoulos P., Voulgaris A. et al. Occupational exposures in constrictive bronchiolitis. *Pathol. Res. Pract.* 2020; 216(9): 153069.
29. Tasaka S., Kanazawa M., Mori M. et al. Long-term course of bronchiectasis and bronchiolitis obliterans as late complication of smoke inhalation. *Respiration* 1995; 62: 40–42.
30. Kerger B.D., Fedoruk M.J. Pathology, toxicology, and latency of irritant gases known to cause bronchiolitis obliterans disease: Does diacetyl fit the pattern? *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 1463–1472.
31. Landman S.T., Dhaliwal I., Mackenzie C.A. et al. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ* 2019; 191(48): E1321–E1331.
32. Lee E., Lee Y.Y. Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after Mycoplasma pneumonia pneumonia in the era of increasing macrolide resistance. *Respir. Med.* 2020; 175: 106209.
33. Kory P., Kanne J.P. SARS-CoV-2 organizing pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?' *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000724.
34. Arcadu A., Ryu J.H. Constrictive (obliterative) bronchiolitis as presenting manifestation of connective tissue diseases. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; 26(5): 176–180.
35. Bozovic G., Larsson H., Wuttge D.M. et al. Successful lung transplantation in a patient with rheumatoid arthritis suffering from obliterative bronchiolitis. *Scand. J. Rheumatol.* 2020; 49(4): 334–335.

36. Wight E.C., Baqir M., Ryu J.H. Constrictive bronchiolitis in patients with primary Sjögren syndrome. *J. Clin. Rheumatol.* 2019; 25(2): 74–77.
37. Marquette D., Diot E., de Muret A. et al. Chronic bronchiolitis in ankylosing spondylitis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013; 30(3): 231–236.
38. Lee S., Yamauchi T., Ishii N. et al. Achievement of the longest survival of paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma using R-CHOP chemotherapy. *Int. J. Hematol.* 2017; 106(6): 852–859.
39. Sano Y., Kikuchi Y., Morita S. et al. Paraneoplastic pemphigus and fatal bronchiolitis obliterans associated with Castleman disease: report of an autopsy case. *Pathol. Int.* 2021; 71(2): 170–172.
40. Kanaji N., Chiba Y., Sato A. et al. An autopsy case of bronchiolitis obliterans as a previously unrecognized adverse event of afatinib treatment. *Respir. Investig* 2017; 55(1): 58–62.
41. Yajima C., Kokuho N., Toriyama K. et al. A case of imatinib-related obstructive bronchiolitis followed long term. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 30: 101052.
42. Blanchard A., Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2019; 26(4): e571–e573.
43. Pannu B.S., Egan A.M., Iyer V.N. Phenytoin induced Steven-Johnson syndrome and bronchiolitis obliterans—case report and review of literature. *Respir. Med. Case Rep.* 2016; 17: 54–56.
44. Shabrawishi M., Qanash S.A. Bronchiolitis obliterans after cefuroxime-induced Stevens-Johnson syndrome. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 171–174.
45. Hochegger B., Baldisserotto M. Chest computed tomography in bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Radiol. Bras.* 2017; 50(3): IX.
46. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.
47. Yomota M., Yanagawa N., Sakai F. et al. Association between chronic bacterial airway infection and prognosis of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Medicine* 2019; 98(1): e13951.
48. Kim K.H., Lee J., Kim H.J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12(8): 4183–4195.
49. Gunduz M., Atilla E., Atilla P.A. et al. Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfus. Clin. Biol.* 2019; 26(1): 32–37.
50. Meng G.Q., Wang Y.N., Wang J.S., Wang Z. Ruxolitinib treatment for bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplant in a patient with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin. Med. J.* 2021; 1324.
51. Tang W., Yu T., Dong T. et al. Nintedanib in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Chest* 2020; 158(3): e89–e91.
52. Yoshiyasu N., Sato M. Chronic lung allograft dysfunction postlung transplantation: the era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J. Transplant.* 2020; 10(5): 104–116.
53. Parulekar A.D., Kao C.C. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11(Suppl. 14): S1732–S1739.
54. Pandolfi L., Fusco R., Frangipane V. et al. Loading imatinib inside targeted nanoparticles to prevent bronchiolitis obliterans syndrome. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 20726.
55. Epler G.R. Miscellaneous causes of bronchiolitis obliterans. In: Epler G.R., ed. *Diseases of the Bronchioles*. New York: Raven Press, 1994. 15–25.
56. Chu A., Krishna A., Pual M.P. et al. Obliterating bronchiolitis: result of iron pill aspiration. *Cureus.* 2018; 10(5): e2571.
57. Capel K., Shih R.D. Constrictive bronchiolitis presenting with a mixed obstructive and restrictive pattern, associated with acid reflux. *BMJ Case Rep.* 2017; bcr2017221438.
58. Griffiths T.L., Nassar M., Soubani A.O. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2020; 14(8): 767–775.
59. Samhouri B.F., Azadeh N., Halfdanarson T.R. et al. Constrictive bronchiolitis in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00527–2020.
60. Zhang B.D., Cheng J.X., Zhang C.F. et al. Sauropus androgynous L. Merr. A phytochemical, pharmacological and toxicological review. *J. Ethnopharmacol.* 2020; 257: 112778.
61. Hsiue T.R., Guo Y.L., Chen K.W. et al. Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of Sauropus androgynous. *Chest* 1998; 113(1): 71–76.
62. Kaibuchi-Ando K., Sugiura K., Muro Y. et al. Successful treatment with i.v. immunoglobulin and rituximab for bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus. *J. Dermatol.* 2020; 47(10): e368–e370.
63. Sano Y., Kikuchi Y., Morita S. et al. Paraneoplastic pemphigus and fatal bronchiolitis obliterans associated with Castleman disease: report of an autopsy case. *Pathol. Int.* 2020; 13058.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ

РАЗДЕЛ 10

РЕДКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

ГЛАВА 1. РЕДКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Е.И. Кондратьева, С.Н. Авдеев, Л.С. Намазова-Баранова, Г.Ю. Бабаджанова, С.И. Куцев

CHAPTER 1. RARE AND HEREDITARY LUNG DISEASES

Elena I. Kondratyeva, Sergey N. Avdeev, Leyla S. Namazova-Baranova,
Gulnara Yu. Babadzhanova, Sergey I. Kutsev

На сайте Европейского респираторного общества (europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/rare-and-orphan-lung-disease) приводится принятый в Европейском союзе критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): оно должно встречаться в популяции с частотой < 1 чел. на каждые 2 000 жителей. При населении Европы в 700 млн чел. и ~ 7 000 описанных редких заболеваниях, согласно приблизительным подсчетам, орфанными болезнями страдает ~ 30 млн европейцев. Для многих редких заболеваний, в отличие от муковисцидоза [1], не разработаны действенные подходы к раннему выявлению и эффективной терапии, а их частота в популяции остается неизвестной. Между тем многие из них протекают тяжело, что приводит к снижению функции легких и сокращению продолжительности жизни.

Полного списка орфанных заболеваний не существует, хотя на посвященном им сайте www.orpha.net собрана достаточно обширная база данных. Распространенность заболеваний респираторного тракта сильно варьируется в мире или точно не известна. Они могут поражать как исключительно легкие (например, идиопатический легочный фиброз), так и другие органы.

Одна из проблем диагностики редких заболеваний — недостаточные знания врачей об этих болезнях. Важно, чтобы специалисты в области респираторной медицины имели достаточную квалификацию для того, чтобы, по крайней мере, заподозрить наличие редкого заболевания и передать пациента эксперту по данному заболеванию согласно существующей в мире практике.

Частота орфанных заболеваний крайне вариabельна в различных популяциях. В Российской Федерации известна частота только тех из них, что включены в программу неонатального скрининга. В 2012–2014 гг. была предпринята попытка создания регистра редких заболеваний легких [2, 3]. Проекты по формированию различных их реестров можно найти на сайте Российского респираторного общества, где, однако, представлено только одно орфанное заболевание — лимфангиолейомиоматоз (ЛЯМ; spulmo.ru/proekty/registr-lam).

В 2016 г. Ассоциация медицинских генетиков совместно с Медико-генетическим научным центром им. акад. Н.П. Бочкова (Москва) и консалтинговым агентством *Aston Health* запустили проект «Аудит оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями» (audit-orfan.clin-reg.ru). Целью программы является улучшение диагностики и повышение эффективности лечения. В настоящее время собраны данные > 10 тыс. пациентов.

Успешно функционирует регистр пациентов с муковисцидозом, который формируется с 2011 г. ежегодно по единому стандарту представления данных в соответствии с европейским регистром [4, 5].

Классификация

Все орфанные заболевания можно разделить на группы по основному клиническому признаку:

- заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами;
- интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), в т. ч.:
 - повреждения легких с болезнями накопления;
 - заболевания с преобладанием эмфиземы;
 - заболевания, сопровождающие сосудистыми аномалиями;
 - пневмоторакс.

При этом важно опираться на данные Международной классификации болезней (МКБ), делающие классификацию понятной для практикующих врачей, а также материалы баз данных *Orphanet* (с дополнениями) и *OMIM* (*Online mendelian inheritance in man*; www.omim.org), используемые генетиками в повседневной практике (табл. 1 и 2).

Наследственные заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ; 219700 по *OMIM*), или кистозный фиброз, — относительно распространенное наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена *CFTR*. Данный ген ответствен за синтез белка трансмембранного регулятора про-

Таблица 1. Классификация орфанных заболеваний

Группа заболеваний*	Код по МКБ-10	Код по Orphanet	Код по OMIM	Тип наследования
Сопровождающиеся бронхоэктазами	Муковисцидоз E84.0, E84.8, E84.9. (в клинических рекомендациях 2021 г.: cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2)	586	219700	Аутосомно-рецессивный
	Первичная цилиарная дискинезия Q33.8 (в МКБ 11 – LA75.Y)	244	242680, 244400	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный
Интерстициальные заболевания легких	Идиопатический легочный фиброз J84.9	2032	178500, 616371, 616373, 619611	Многофакторный
	Синдром Херманского–Пудлака E70.3	79430	203300	Аутосомно-рецессивный
Болезни накопления	Легочный альвеолярный микролитиаз J84.0	60025	265100	Аутосомно-рецессивный или неизвестное наследование
	Легочный альвеолярный протеиноз J84.0: • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма	264675	300770, 614370	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или X-сцепленный
С преобладанием эмфиземы легких	Дефицит α_1 -антитрипсина E88.0	60	613490	Аутосомно-рецессивный
Сопровождающиеся сосудистыми аномалиями	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю–Ослера–Вебера) I78.0	774	187300, 600376, 601101, 610655, 615506	Аутосомно-доминантный
	Атаксия-телеангиэктазия G11.3	100	208900, 208910	Аутосомно-рецессивный
Пневмоторакс	Синдром Берта–Хогга–Дюбе Q87	122	135150	Аутосомно-доминантный
	Комплекс туберозного склероза Q85.1	805	19100, 613254	Аутосомно-доминантный

Примечание: * – приведены наиболее часто встречающиеся заболевания; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

водимости ионов хлора (белок CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane regulator*; трансмембранный регулятор проводимости, связанный с развитием МВ). МВ является одним из самых частых наследственных заболеваний в Европе с частотой 1 : 2 500, в России – 1 : 9 000–10 000 новорожденных [6–9]. По состоянию на 7 апреля 2023 г. на веб-сайте CFTR2 (cfr2.org) аннотировано в общей сложности 804 варианта в гене CFTR: вызывающих МВ – 719; вариантов с различной клинической картиной – 49; не вызывающих МВ – 25; неизвестного значения – 11.

Классический фенотип заболевания является результатом наличия 2 мутантных аллелей гена CFTR и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [7–10].

Выработка густого вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению дренирования бронхи-

ального дерева и создает благоприятные условия для развития инфекционного процесса, а хроническое воспаление ведет к фатальному поражению легких с развитием дыхательной недостаточности, приводящей к гибели больного. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) в различных возрастных группах больных МВ исследователями разных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [7–9]. Рентгенологические признаки МВ – наличие бронхоэктазов, ателектазов, гипервентиляции легких или инфильтрация легких. Характерен хронический и/или продуктивный кашель, кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита. Экзокринная панкреатическая недостаточность наблюдается у 85–90% пациентов с МВ (мутации I–III классов).

Диагностика заболевания разработана как на основе неонатального скрининга, так и по клиническим проявлениям. Потовый тест является «золотым стандартом», а алгоритм генетической диагностики

Таблица 2. Классификация и основные проявления частых наследственных заболеваний легких

Заболевание*	Клинические проявления	Рентгено-бронхологические признаки	Специфические параклинические признаки и исследования
Муковисцидоз (МВ)	Влажный длительный или постоянный кашель (с выделением мокроты, реже без мокроты) на протяжении 4–8 нед. и более; постоянные и/или персистирующие влажные хрипы в легких; неполное разрешение пневмонии после адекватной терапии или повторные пневмонии одной и той же локализации; стойкий синдром бронхиальной обструкции, торпидный к адекватно назначенной и проводимой терапии; кровохарканье.	Фиброзные изменения, ателектазы. Бронхоэктазы (кроме тракционных). Деформирующий бронхит. Диффузный гнойный эндобронхит. Затемнение придаточных пазух носа, полипозный риносинусит	Трехэтапная молекулярно-генетическая диагностика гена <i>CFTR</i> : 1-й этап – частые мутации; 2-й этап – секвенирование по Сенгеру или NGS; 3-й этап – перестройки, охватывающие несколько экзонов / интронов (MLPA или QFMP). Положительный неонатальный скрининг (ИПТ 1 и 2). Увеличение содержания хлоридов в поте или проводимости
Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД)	Хронический риносинусит, назальный полипоз и полипы пазух. Отставание в физическом развитии. Нарушение репродуктивной функции у мужчин. Кишечный синдром на фоне хронической панкреатической недостаточности (только при МВ). Двусторонняя кондуктивная тугоухость, обратное расположение органов, пигментный ретинит, женское бесплодие трубного происхождения (только при ПЦД). Оценка > 5 баллов по предиктивной шкале для выявления признаков ПЦД PICADAR		Световая микроскопия: изменение частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха. Электронная микроскопия: аномалии строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалии строения жгутиков и сперматозоидов. Результаты медико-генетического обследования: анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД, методом секвенирования, чаще – секвенирования экзона
Идиопатический легочный фиброз	Одышка прогрессирующего характера; сухой или малопродуктивный кашель. Цианоз. Общие симптомы, в т. ч.: общая слабость и утомляемость, похудение, реже – повышение температуры тела	Преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких; диффузные 2-сторонние ретикулярные изменения (мелкие субплевральные воздушные кисты – «сотовое легкое» и/или периферические тракционные бронхо- или бронхиолоэктазы; «матовое стекло» как признак фиброза – более характерно для синдрома Херманского–Пудлака)	Бодиплетизмография: снижение диффузионной способности легких. Молекулярно-генетическая диагностика: <i>SNP</i> в промоторной области <i>MUC5B</i> (<i>rs35705950</i>) и интронной области рядом с <i>OLLIP</i> (<i>rs5743890</i>)
Синдром Херманского–Пудлака, 1-й тип, связанный с геном <i>HPS1</i>	Кожно-глазной альбинизм, геморрагический диатез, гранулематозный колит. Реже – косоглазие, нистагм и трансллюминация радужной оболочки		Гистологический паттерн: наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в подплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». Гигантские пластинчатые тела в клетках альвеолярного эпителия II типа
Легочный альвеолярный микролитиаз	Отложение микролитов фосфата кальция в легких (легочный альвеолярный микролитиаз). Постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, при глубоком вдохе и кашле	Диффузные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»). Кальцинаты в почках, желчном пузыре, клапанах сердца	Молекулярно-генетическая диагностика: мутации гена <i>SLC34A2</i>
Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП): • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма	Респираторный дистресс-синдром (РДС) у доношенных детей, а также его осложнения (сердечная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис и смерть в неонатальном периоде). Среди симптомов РДС: частое затрудненное («кряхтящее») дыхание,	Диффузные уплотнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок (вид «бульжной мостовой»)	Молекулярно-генетическая диагностика ЛАП: мутации метаболизма 3 видов сурфактанта – <i>SFTPA</i> , <i>SFTPB</i> , <i>SFTPC</i> ; мутации липидного транспортера – <i>ABCA3</i> ; мутации, влияющие на развитие легких, – <i>TTFI</i> (врожденный ЛАП); нарушение передачи сигналов <i>GM-CSF</i> (первичный ЛАП); мутации в генах, кодирующих рецептор <i>GM-CSF</i> ,

Таблица 2. Продолжение

Заболевание*	Клинические проявления	Рентгено-бронхологические признаки	Специфические параклинические признаки и исследования
Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП): • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма	появляющееся немедленно или в течение нескольких часов после родов, с втяжениями грудины и раздуванием крыльев носа. Внутричерепные осложнения (связанные с гипоксемией, гиперкапнией, артериальной гипотензией, колебаниями артериального давления и слабой перфузией головного мозга). У старших детей и взрослых: одышка, гипоксемия, кашель, тахипноэ (15%), прогрессирующая дыхательная недостаточность. У взрослых: неспецифическое нарушение дыхания, постепенно прогрессирующее и проявляющееся продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто с желеобразными включениями. Осложнение клинического течения инфекциями дыхательных путей		<i>NKX2-1</i> – тиреоидный фактор транскрипции-1 (наследственный ЛАП); мутации <i>MARS, GATA2, SLC7A7</i> (вторичный ЛАП). Аутоантитела к ГМ-КСФ (аутоиммунный ЛАП). Гистологически – альвеолярные преципитаты, положительная ШИК-реакция, содержание кристаллов холестерина (врожденный ЛАП). Иммуногистохимически – белки SP-A и SP-C белки; при врожденном ЛАП дефицит только SP-B, при приобретенном – всех 3 белков сурфактанта. Биопсия легкого: наличие однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения
Дефицит α_1 -антитрипсина	Клинические признаки эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазов. Панникулит, жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, васкулит и поражение клубочков почек. Механическая желтуха. Цирроз	Низкое стояние и уплощение диафрагмы. Вертикальное положение сердца, увеличение передне-заднего размера грудной клетки и расширение ретростерального пространства. Отдельные участки пониженной плотности без границ или ограниченные тонкими (< 1 мм) стенками, в центре таких просветлений возможна визуализация точки (ветвь легочной артерии). Буллы и бронхоэктазы. Панлобулярная эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких (классический признак)	Определение уровня α_1 -антитрипсина. Молекулярно-генетическая диагностика: поиск частых генетических вариантов гена α_1 -антитрипсина (<i>SERPINA1</i>), секвенирование. Спирометрия: обструктивный тип нарушений, снижение отношения ОФВ ₁ /ФЖЕЛ
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ; синдром Рандю–Ослера–Вебера)	Одышка (причина – право-левое шунтирование из-за артериовенозной мальформации в легком). Цианоз. Легочная гипертензия. Спонтанные рецидивирующие кровотечения, множественные телеангиэктазии в типичных местах, висцеральные артериовенозные мальформации (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике), анемия. НГТ у членов семьи 1-й степени родства	Признаки бронхоэктазов, интерстициальных поражений легких. Артериовенозные мальформации в легких, печени, головном мозге и позвоночнике. Затемнение придаточных пазух носа	Молекулярно-генетическая диагностика: мутации в генах <i>ENG, ACVRL1</i> и <i>MADH4</i> . Железододефицитная анемия
Атаксия-телеангиэктазия	Хронический риносинусит. Рецидивирующие пневмонии, бронхоэктазы. Церебральная (мозжечковая) атаксия, глазо-кожные телеангиэктазии и рецидивирующие инфекции респираторного тракта. Респираторные поражения, возможно связанные с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотания и хроническая аспирация, неэффективный кашель). Гуморальный и клеточный иммунодефицит		Молекулярно-генетическая диагностика: мутации в гене <i>ATM</i> . Низкие уровни IgA и высокие уровни сывороточного α_1 -фетопротеина. Возможный дефицит IgA и IgE и дефекты Т-лимфоцитов

Таблица 2. Окончание

Заболевание*	Клинические проявления	Рентгено-бронхологические признаки	Специфические параклинические признаки и исследования
Синдром Берта–Хогга–Дюбе	Самопроизвольное развитие без предшествующих симптомов болезни на фоне видимого полного здоровья. Встречаемость у подростков или взрослых мужчин. Независимые факторы риска: астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое. Боль в грудной клетке со стороны пневмоторакса и остро возникшая одышка. Эмфизема. Основные критерии: не менее 5 фиброфолликулом или триходиском и не менее 1 гистологически подтвержденной опухоли с началом во взрослом возрасте и/или патогенные герминальные мутации гена <i>FLCN</i> . Второстепенные критерии: множественные 2-сторонние кисты легких, расположенные базально; мультифокальный или 2-сторонний рак почки в возрасте до 50 лет; смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология и наличие родственника 1-й степени родства с синдромом	Рентгенопрозрачное скопление воздуха и отсутствие легочного рисунка между коллабированным легким или его долями и париетальным листком плевры. Отклонение трахеи и сдвиг средостения (при обширных пневмотораксах). Фиброз легочной ткани, буллы, кисты ближе к междольковым перегородкам или расположенные субплеврально (при пневмотораксе). Эмфизема. Кисты, локализованные в базальных отделах легких (при синдроме Берта–Хогга–Дюбе)	Молекулярно-генетическая диагностика: исследование гена фолликулина <i>FLCN</i>
Комплекс туберозного склероза (и лимфангиолейомиоматоз – ЛАМ)	Одышка и признаки пневмоторакса. Встречаемость у девочек и женщин. Инвалидизирующие неврологические расстройства при лимфангиолейомиоматозе (эпилепсия, умственная отсталость и аутизм). Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга. Лицевые ангиофибромы, почечные ангиомиолипомы и кистозное поражение легких	Изменения головного мозга и почек	Молекулярно-генетическая диагностика ЛАМ: поиск мутаций в одном из 2 генов – <i>TSC1</i> (кодирующий гамартин) или <i>TSC2</i> (кодирующий туберин)

утвержден в России в 2016 г. и до настоящего времени эффективно используется на практике [8]. Изменения претерпевает только 1-й этап ДНК-диагностики, включающий определение частых вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, согласно накоплению данных в регистре пациентов [4, 5].

Хорошо разработана симптоматическая терапия заболевания, а с 2012 г. в мире стартовала таргетная терапия, которая в России стала массово доступна пациентам с МВ с 2021 г. благодаря регистрации препарата ивакафтор / лумакафтор и работе по обеспечению детей и подростков *CFTR*-модуляторами, проводимой Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), «Круг добра» [1].

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД; 242680, 244400 по ОМIM) – наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе патогенеза кото-

рого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции [11]. Частота ПЦД значительно варьирует в мире от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 новорожденных. В нашей стране распространенность ПЦД не известна, так как нет регистра таких пациентов, аналогичного европейскому и американскому (*PCD Foundation Registry* – pcdfoundation.org/registry; *The PCD Registry Europe* – www.pcdregistry.eu).

Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1-PCD*-ассоциированных ПЦД с аутосомно-доминантным и *PIH1D3-PCD*- и *OFD1-PCD*-ассоциированных ПЦД с X-сцепленным типом наследования [12]. На портале ОМIM к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Генетическая структура

заболевания в России не изучена, алгоритм диагностики и диагностические панели для молекулярно-диагностических методов не разработаны.

Ведущими проявлениями ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов (БЭ), поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха) [12, 13]. Заболевание характеризуется нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около $1/2$ пациентов с ПЦД имеют полное обратное расположение внутренних органов [11, 12].

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия), которые полностью внедрены в работу Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва).

Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких [12]. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, и рекомендации по терапии основаны на доказательствах низкого уровня. Остается открытым вопрос об инвалидности и по обеспечению лекарственными препаратами данной категории пациентов. Проект клинических рекомендаций описывает подходы к диагностике и терапии ПЦД [11].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика многочисленных заболеваний, сопровождающихся формированием БЭ и фиброза, до настоящего времени вызывает сложности, согласно отечественным и зарубежным исследованиям и консенсусам [14, 15]. При этом существует общее мнение, что МВ и ПЦД следует исключать в первую очередь (табл. 1, 2) и проводить их дифференциальную диагностику с заболеваниями без наследственной предрасположенности.

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа диффузных паренхиматозных процессов в легких с перекрывающимися клиническими, рентгенологическими и гистопатологическими признаками. В патологический процесс вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям [16].

Среди наиболее распространенных выделяют идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП). Причина ИЛФ остается невыясненной, однако идентифициро-

ваны различные генетические и инфекционные факторы риска. ХГП возникает в результате хронического вдыхания органического антигена, обычно птичьего или плесневого происхождения, и может возникать у пациентов с генетической предрасположенностью. Если ИЛФ лечат антифибротическими препаратами [17], то ХГП — обычно путем подавления иммунной системы и элиминации возбудителя [18].

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ (178500, 616371, 616373, 619611 по OMIM) — гетерогенное заболевание с различными экзогенными и генетическими факторами риска и индивидуальными темпами прогрессирования, особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Гистологический паттерн ОИП включает наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в субплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». При КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки паттерн ОИП включает распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и/или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких [17, 19]. Прогноз в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто ниже, чем при многих злокачественных опухолях [20].

Генетические факторы. На сегодняшний день было выполнено 3 полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — *genome-wide association studies*, полногеномный поиск ассоциаций) у пациентов с ИЛФ. Выявлены SNPs (*single-nucleotide polymorphisms* — однонуклеотидные полиморфизмы) в ряде локусов, которые связаны с предрасположенностью к ИЛФ. Среди вариантов, идентифицированных с помощью этого подхода, было несколько на коротком плече хромосомы 11, включая SNP в промоторной области *MUC5B* (*rs35705950*) и в интронной области рядом с *TOLLIP* (*rs5743890*).

MUC5B кодирует один из нескольких генов, продуцирующих муцины, которые облегчают очистку дыхательных путей и функцию поддержания иммунного гомеостаза. Ген *TOLLIP* регулирует механизмы врожденного иммунитета посредством влияния на *Toll*-подобные рецепторы и сигнальные пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Показано, что минорная аллель *rs5743890* в гене *TOLLIP* является фактором защиты против развития ИФЛ, но при наличии ИФЛ ассоциирована с повышенной летальностью [21].

SNP промоторной области *MUC5B* увеличивает риск развития ИЛФ примерно в три раза, в то время

как интронный SNP *TOLLIP* снижает риск примерно на 70%. Помимо влияния на восприимчивость к ИЛФ, SNP в *MUC5B* и *TOLLIP* также могут иметь прогностическое значение и влиять на эффективность терапии [21–23].

Наиболее часто (у 34% больных с семейным легочным фиброзом и у 38% пациентов с ИЛФ) встречается мутация *MUC5B*; реже (в 25% случаев ИЛФ и в 15% случаев семейного легочного фиброза) – мутации генов, связанных с теломеразой (*TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*), вызывающие укорочение теломерных участков; в 3%, в основном при семейном легочном фиброзе, – мутации в генах сурфактантных протеинов С (*SPC*) и А2 (*SP-A2*) [19].

В основе патогенеза ИЛФ лежат повторные микрповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Кардинальным фактором при ИЛФ является TGF- β , мощный профибротический медиатор, вовлеченный в привлечение и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции внеклеточного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью.

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые описаны в соответствующем международном руководстве (2022) [24] и клинических рекомендациях [18, 25]. Диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине, что является «золотым стандартом». В соответствии с современным руководством в $\frac{2}{3}$ всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть поставлен на основании клинической картины и типичной симптоматики обычной ОИП по данным КТВР.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности (ДН). Одышка – главный симптом практически у всех больных ИЛФ, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. ДН вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. Как правило, у пациентов отмечается кашель – непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз – менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке.

Клиническое подозрение на ИЛФ у взрослого больного должно возникать в следующей ситуации: возраст старше 60 лет; отсутствие клинически значимых внешне средовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани [25].

Синдром Херманского–Пудлака

Синдром Херманского–Пудлака (*Hermansky–Pudlak syndrome* – HPS, 203300 по OMIM) – редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и гранулематозным колитом. В настоящее время выделяют 10 подтипов забо-

левания; среди них HPS-1, HPS-2 и HPS-4 связаны с легочным фиброзом и обычно проявляются более тяжелым течением [26]. HPS поражает от 500 тыс. до 1 млн человек во всем мире. Более всего данный синдром распространен в Пуэрто-Рико: 1 на 1 800 человек на северо-западе острова, что составляет 50% случаев в мире, большинство из них – подтипы HPS-1 и HPS-3 [27, 28]. Также имеются сообщения о случаях HPS, особенно HPS-3, у лиц еврейского происхождения – ашкенази.

Гены *HPS* кодируют белки, которые образуют комплексы, называемые биогенезом комплексов лизосом-связанных органелл (BLOC). Данные комплексы являются критическими регуляторами переноса белков в лизосомоподобные органеллы, такие как меланосомы и плотные гранулы тромбоцитов, что объясняет многие проявления синдрома. Продукт гена *HPS1* является компонентом BLOC3, а мутации *HPS1* вызывают высокопенетрантный легочный фиброз [27, 28]. Имеющиеся данные указывают на то, что воспаление, опосредованное макрофагами, предшествует легочному фиброзу [28]. Диагноз HPS, независимо от типа, включает альбинизм и дисфункцию тромбоцитов, возникающие в результате дефицита накопительного пула. К другим проявлениям относятся косоглазие, нистагм и трансиллюминация радужной оболочки. ИЛФ и легочный фиброз, связанный с HPS, имеют типичную картину ОИП, однако при HPS он характеризуется образованием гигантских пластинчатых тел в клетках альвеолярного эпителия II типа [29]. Практически у всех пациентов с HPS-1 развивается легочный фиброз, обычно в возрасте примерно 40 лет (в отличие от ИЛФ, который обычно проявляется после 60 лет), со средней выживаемостью после появления первых симптомов ~10 лет.

Хотя картина легочного фиброза, связанного с HPS, имеет некоторое сходство с ИЛФ, существуют отчетливые различия, в частности высокая частота КТ-изменений по типу «матового стекла», широкая распространенность субплевральных ретикулярных изменений – как правило, меньше выраженное «сотовое легкое» [30]. Эффективность антифиброзной терапии (пирфенидоном или нинтеданибом) при легочном фиброзе, связанном с HPS, в настоящее время не подтверждена [31]. Несмотря на геморрагический диатез, пациенты с легочным фиброзом, связанным с HPS, успешно переносят трансплантацию легких. Учитывая потенциальную потребность в трансплантации легких в будущем, пациентов следует вести с осторожностью, чтобы избежать аллоиммунизации при переливании тромбоцитарной массы [32].

Наследственные болезни накопления легких

Болезни накопления легких достаточно редки в клинической практике. Объединяющим звеном данной группы заболеваний является накопление в альвеолах легких различных по составу веществ

(сурфактанта при альвеолярном протеинозе, микролитов при альвеолярном микролитиазе, костной ткани при остеопластической пульмопатии и амилоида при первичном амилоидозе легких), что ведет к различным нарушениям функции легких [33, 34]. В некоторых классификациях заболевания из группы болезней накопления легких относятся к группе редких интерстициальных заболеваний легких вместе с другими нозологиями [35]. Рассмотрим генетически детерминированные нарушения.

Легочный альвеолярный микролитиаз

Легочный альвеолярный микролитиаз (265100 по OMIM) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание с полной пенетрантностью, характеризующееся обширным отложением микролитов фосфата кальция в легких. Обусловлено мутацией в гене *SLC34A2* (локализация – 4p15.31-p15.2.), кодирующем котранспортер фосфата натрия типа IIb в альвеолярных клетках II типа.

Заболевание распространено во всем мире, но наиболее распространено в Турции, Японии и Италии [36]. Чуть более 1/3 случаев являются семейными. Альвеолярные клетки II типа производят и перерабатывают сурфактант. Рециркуляция сурфактанта высвобождает фосфат в альвеолы, выведению которого обычно помогает котранспортер натрия и фосфата типа IIb. Считается, что мутации гена *SLC34A2* нарушают активность котранспортера натрия и фосфата типа IIb, что приводит к накоплению фосфата в альвеолах [37]. Накопленный фосфат образует микролиты. Эти отложения в конечном итоге вызывают обширное повреждение альвеол и окружающей легочной ткани (интерстициальное заболевание легких), что приводит к проблемам с дыханием.

Легочный альвеолярный микролитиаз часто имеет бессимптомное течение и обычно диагностируется в возрасте до 40 лет, когда по другим причинам проводится медицинская визуализация легких. Рентгенологические критерии: диффузные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»). Состояние обычно медленно ухудшается в течение многих лет, хотя у некоторых больных признаки и симптомы остаются стабильными в течение длительного периода времени. У людей с этим расстройством может развиваться постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, при глубоком вдохе и кашле.

Более тяжелые симптомы могут быть связаны с экзогенными факторами (курение, переохлаждение, хроническое воспаление, инфекционные заболевания легких), и поэтому прямая корреляция «генотип–фенотип» может отсутствовать. Кальцинаты встречаются и в других органах (почки, желчный пузырь, клапаны сердца).

На сегодняшний день легочный альвеолярный микролитиаз является орфанным заболеванием, и трансплантация легких является единственным эффективным методом лечения [38, 39].

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП; 265120, 610913, 610921, 300770, 614370 по OMIM) – наследственное диссеминированное заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолярной интерстициальной ткани фосфолипидопротеидных соединений, производных сурфактанта. Это происходит из-за нарушения метаболизма сурфактанта (гены *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*), мутаций в гене *GM-CSF* рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Выделяют также мутации в генах *MARS*, *STING*, *COPA* и *GATA2*. ЛАП может развиваться на фоне метаболических (непереносимость лизинурического белка, болезнь Ниманна–Пика), иммунодефицитных и аутоиммунных заболеваний, которые чаще встречаются у взрослых. В связи с этим различают следующие типы ЛАП [40, 41]:

- врожденный (мутации метаболизма сурфактанта [*SFTPА*, *SFTPB*, *SFTPC*]; мутации липидного транспортера [*ABCA3*]; мутации, влияющие на развитие легких [*TTF1*]);
- первичный (нарушение передачи сигналов *GM-CSF*; аутоиммунный [аутоантитела к ГМ-КСФ], наследственный [мутации в генах, кодирующих рецептор *GM-CSF*]);
- вторичный – развивается во взрослом возрасте при воздействии высокой концентрации пыли (например, кремния, алюминия, титана, оксида индия-олова), при гематологических заболеваниях (например, миелодиспластическом синдроме, дефиците *GATA2*, гематологических злокачественных новообразованиях), после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток при миелоидных злокачественных опухолях и хронических воспалительных заболеваниях.

В детском возрасте ЛАП относится к врожденным нарушениям метаболизма легочного сурфактанта. Легочный сурфактант – эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов. Среди белков сурфактанта выделяют SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. Особо выделяют гидрофильные сурфактантные протеины А (SP-A) и Dт (SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких.

Различают варианты нуклеотидной последовательности в нескольких генах:

- в гене *SFTPB*, кодирующем сурфактантный белок В (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- в гене *SFTPC*, кодирующем сурфактантный белок С (аутосомно-доминантный тип наследования);
- в гене *ABCA3*, кодирующем члене А3 семейства белков, связывающих АТФ (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- в гене *KX2-1/TTF1*, кодирующем транскрипционный фактор-1 щитовидной железы (аутосомно-доминантный тип наследования).

Белок ABCA3, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта. Дефицит SP-B чаще всего вызван мутациями, вызывающими сдвиг рамки считывания при транскрипции гена, кодирующего белок SP-B. Это приводит к нестабильности мРНК SP-B, снижению или отсутствию SP-B, вторичным нарушениям SP-C и накоплению SP-A и SP-C внутри альвеол.

Заболевание может быть связано с нарушением передачи сигналов с α - и β -рецептора ГМ-КСФ, который имеет решающее значение для выведения легочного сурфактанта альвеолярными макрофагами. Причинные мутации выявлены в генах *CSF2RA* (*Xp22.32*) и *CSF2RB* (*22q12.2 q13.1*), кодирующих рецептор ГМ-КСФ. Сообщается, что распространенность составляет от 3,7 до 40 случаев на 1 млн в разных странах. Заболеваемость оценивается в 0,2 случая на 1 млн. Возраст начала обычно приходится на младенчество или детство, но ЛАП может также развиваться у взрослых, особенно у пациентов с мутациями в гене *CSF2RB*.

Рентгенологические признаки ЛАП характеризуются диффузными уплотнениями по типу «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой» [42]. В остальных случаях наследственного ЛАП симптомы варьируются от бессимптомной клинической картины до тяжелой дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает подостро, с бессимптомным периодом от месяцев до нескольких лет. Симптомы включают одышку гипоксемию, кашель, а также тахипноэ (15%) и прогрессирующую ДН. У взрослых пациентов в основном отмечают неспецифическое нарушение дыхания, которое постепенно прогрессирует и проявляется продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто имеющей желеобразные включения. Клиническое течение может осложняться инфекциями дыхательных путей.

Критериями рентгенологической диагностики являются множественные мелкоочаговые тени в легких. При биопсии легкого выявляются морфологические особенности: наличие однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения. Данные изменения приводят к заметному увеличению размеров и массы легкого. Гистологически альвеолярные преципитаты характеризуются положительной ШИК-реакцией, содержат кристаллы холестерина. Иммуногистохимически выявляются белки SP-A и SP-C. При врожденном легочном альвеолярном протеинозе обнаруживается дефицит только SP-B, а при приобретенном — всех 3 белков сурфактанта. При ультраструктурном исследовании выявляют нарушение образования пластинчатых телец в пневмоцитах II типа, что сочетается с мутациями генов *SP-B*, *SP-C* и *ABCA3*.

Заболевания, сопровождающиеся эмфиземой легких

Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит α_1 -антитрипсина (ДААТ; 613490 по OMIM) — наследственное заболевание, в основе которого лежит дефицит ингибитора легочных протеаз α_1 -антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы и/или поражению печени. Наследуется по аутосомно-кододоминантному типу. Ген *SERPINA1*, кодирующий α_1 -антитрипсин, расположен на длинном плече хромосомы 14. Идентифицировано 153 генетических варианта α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*), из них 49 имеют клиническую интерпретацию, при этом патогенными являются 19 (www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar?LinkName=gene_dbvar&from_uid=5265). В исследованиях часто используется нетрадиционная номенклатура аллелей гена *SERPINA1*, основанная на электрофоретических вариантах белка: наиболее распространенный (нормальный) аллель называется PI*М, а наиболее распространенный патогенный аллель — PI*Z, где PI — ингибитор протеазы.

Распространенность ДААТ значительно варьирует в разных странах. По имеющимся данным, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 2–3% был обнаружен тяжелый ДААТ [43]. Прямые скрининговые исследования населения показывают, что распространенность лиц с фенотипом PI*Z и вытекающим из этого тяжелым ДААТ колеблется от 1 на 1 575 до 1 на 5 097 чел. В Российской Федерации не проводились масштабные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности ДААТ. Имеются отечественные данные, сообщающие о частоте Z-аллели от 0,3 до 1%, частоте S-аллели — от 0,2 до 1,5% [44]. По расчетам, в европейской части РФ около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [44]. Однако судить о частоте ДААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

α_1 -антитрипсин — это ингибитор эластазы нейтрофилов (антипротеаза), основной функцией которой является защита легких от протеаз, которые приводят к деструкции легких. Большая его часть синтезируется гепатоцитами и моноцитами и пассивно с током крови попадает в легкие; некоторая часть образуется альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками.

Механизм развития ДААТ может быть связан либо с потерей функции легких, либо с усилением функции печени. Нарушение приводит к снижению ингибирования нейтрофильной эластазы в легких (которая повышена у курильщиков), что приводит к чрезмерному разрушению эластина в альвеолярных стенках и проявляется респираторными симптомами. Накопление аномального белка α_1 -антитрипсина связано с заболеванием печени [45].

Клинические проявления variabelны: поражение легких с формированием эмфиземы, ХОБЛ, БЭ. Другими заболеваниями, возможно связанными с аллельными вариантами α_1 -антитрипсина, являются панникулит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, АНЦА-положительный васкулит и поражение клубочков почек. Заболевания печени могут быть в любом возрасте, включая механическую желтуху в младенчестве, формирование цирроза печени.

Первым шагом в диагностике ДААТ является измерение α_1 -антитрипсина в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, Znull, Nul/null и большинство лиц с вариантом SZ), М-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и Mnull) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются генотипирование или секвенирование целого гена [46].

Сосудистые аномалии при наследственных заболеваниях респираторного тракта

Синдром Ослера–Рандю–Вебера

Синдром Ослера–Рандю–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия – НГТ; 187300, 600376, 601101, 610655, 615506 по OMIM) наследуется аутосомно-доминантно с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Эпидемиологические исследования предполагают распространенность от 1 : 5 000 до 1 : 8 000, при этом в Европе число больных составляет ~ 85 тыс. чел. В России, по некоторым данным, частота составляет 1 : 50 000 [47]. Клинические проявления НГТ связаны с аномальным образованием кровеносных сосудов и включают кожно-слизистые телеангиэктазии, артериовенозные мальформации (АВМ), в частности в легких, и кровотечения с последующим развитием железодефицитной анемии.

Более 80% пациентов имеют патогенные варианты в последовательности ДНК в одном из следующих генов:

- *ENG* – гене эндоглина (61%; НГТ 1-го типа; 187300 по OMIM);
- *ACVRL1* – кодирует активин-рецептороподобную киназу-1 (37%; НГТ 2-го типа; 600376 по OMIM);
- *SMAD4* (*Mothers against decapentaplegic homolog 4*) – кодирует белок, участвующий в сигнальном пути, в котором задействован TGF- β .

На последний тип приходится ~ 2% случаев НГТ [48]. TGF- β контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку в большинстве клеток. Пациенты с мутациями в гене *SMAD4* имеют типичную клиническую картину НГТ, а также перекрестные симптомы с ювенильным полипозом (~ 1%: 175050 по OMIM).

Описано > 600 различных патогенных или вероятно патогенных вариантов генов НГТ, при этом

ни один из них не встречается особенно часто в различных популяциях и при различных типах НГТ по всему миру. Тесты на мутацию в генах *ENG*, *ACVRL1* и *MADH4* могут быть полезными у некоторых пациентов с атипичными признаками или при скрининге членов семьи, у которых симптомы отсутствуют [49].

По данным литературы, легочные АВМ развиваются у 15–50% пациентов с НГТ в течение жизни [49–51]. Их частота выше (85%) у пациентов с НГТ 1-го типа, у $\frac{1}{3}$ пациентов они связаны с одышкой. Причиной обычно является право-левое шунтирование из-за артериовенозной мальформации в легком. В запущенных случаях шунт может привести к одышке при физической нагрузке и цианозу. Также у пациентов с НГТ чаще возникает легочная гипертензия.

Критерии диагностики НГТ включают:

- спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения;
- множественные телеангиэктазии в типичных местах;
- документированные висцеральные АВМ (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике);
- НГТ у членов семьи 1-й степени родства.

НГТ является достоверной при наличии 3 из этих критериев и возможна, если присутствуют 2 из них [50].

Легочные и церебральные АВМ чаще встречаются у пациентов с НГТ 1-го типа, в то время как печеночные АВМ, легочная артериальная гипертензия и легочная гипертензия, связанная с АВМ печени, чаще наблюдаются у пациентов с НГТ 2-го типа – как у взрослых, так и у детей [51, 52].

Атаксия-телеангиэктазия

Атаксия-телеангиэктазия (АТ; 208900 по OMIM) – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *ATM*, локализованном в хромосоме 11 в районе 11q22. Продукт гена *ATM* – АТМ-киназа, активность которой индуцируется двуниевыми разрывами ДНК, а фосфорилирование этой киназой некоторых белков обуславливает ее участие в контроле клеточного цикла и репарации ДНК.

АТ – редкое заболевание с предполагаемой распространенностью от 1 : 40 000 до 1 : 100 000 чел. [53]. Это заболевание встречается во всем мире, чаще – в популяциях с повышенным уровнем кровного родства. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля гена *ATM* оценивается у белых американцев в 2,8%.

Вследствие дефекта репарации ДНК, зачастую вызывающего гуморальный и клеточный иммунодефицит, заболевание приводит к прогрессирующей церебральной атаксии, глазо-кожной телеангиэктазии и рецидивирующим инфекциям респираторного тракта. Для диагностики измеряют уровни

иммуноглобулина А и сывороточного α_1 -фетопротеина, определяют дефекты Т-лимфоцитов. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза. Заболевания легких часто встречается у пациентов с АТ и прогрессирует с возрастом [54]. Основные поражения легких связаны с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта с формированием бронхоэктазов, интерстициальными поражениями [55]. Респираторные поражения могут быть связаны с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотание и хроническая аспирация, неэффективный кашель). Лечение состоит в профилактической антибиотикотерапии или в назначении иммуноглобулина.

Пневмоторакс при орфанных заболеваниях легких

Пневмоторакс характеризуется самопроизвольным развитием, без предшествующих симптомов болезни, на фоне видимого полного здоровья. По данным литературы, ежегодная заболеваемость первичным спонтанным пневмотораксом (ПСП) в общей популяции оценивается от 5 : 100 000 до 10 : 100 000. Среди детей и подростков, проживающих в США, заболеваемость оценивается как 4 : 100 000 среди мужчин и 1,1 : 100 000 — у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 24 лет [56]. Бессимптомный пневмоторакс встречается у 1–2% новорожденных, тогда как симптоматический — примерно у 2 из 10 000 живорожденных (0,02%). Описаны семейные случаи спонтанного пневмоторакса [57–59].

Большинство пациентов — подростки или взрослые мужчины. Независимые факторы риска пневмоторакса — астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое. Практически все больные жалуются на боль в грудной клетке со стороны пневмоторакса и остро возникающую одышку.

Средняя частота рецидивов при ПСП составляет 30%. В большинстве случаев рецидив наступает в первые 6 мес. после первого эпизода. Рентгенологически определяются фиброз легочной ткани и буллы.

Синдром Берта–Хогга–Дюбе

Синдром Берта–Хогга–Дюбе (БХД; 135150 по OMIM) — аутосомно-доминантное заболевание, впервые описанное в 1977 г. Проявляется доброкачественными гамартомами кожи, чаще всего расположенными на голове и шее, множественными кистами легких и спонтанным пневмотораксом, повышенным риском рака почки и прямой кишки [60–62].

Заболевание вызывается патогенными вариантами в гене фолликулина (*FLCN*), кодирующем белок фолликулин с не вполне понятной функцией и расположенном на хромосоме 17p11.2. Эти варианты включают небольшие инсерции / делеции, мутации в сайте сплайсинга и нонсенс-мутации, которые в большинстве случаев приводят к преждевремен-

ному усечению и потере функции белка фолликулина. Частота возникновения синдрома Берта–Хогга–Дюбе неизвестна. Во всем мире выявлено около 200 семей [63–70].

Кисты легких при синдроме Берта–Хогга–Дюбе чаще локализируются в базальных отделах легких. Гистология плевропульмональных поражений при БХД изучалась у нескольких пациентов и согласуется с эмфизематозными изменениями легких [69–71]. При гистологическом исследовании кист, связанных с БХД, установлено, что они располагаются очень близко к междольковым перегородкам или расположены субплеврально [72], что повышает риск их спонтанного или повторного разрыва.

По данным *B. Zbar et al.* [73] у лиц с БХД риск пневмоторакса повышен в 50 раз, что может быть связано с наличием кист легких. В одной группе пациентов с БХД распространенность пневмоторакса составила 24% со средним возрастом диагностики 38 лет (в диапазоне от 22 лет до 71 года) [74].

В 2009 г. *F.H. Menko et al.* опубликовали диагностические критерии синдрома [60]. Для постановки диагноза необходимы 1 основной или 2 второстепенных критерия. Основные критерии включают:

- не менее 5 фиброфолликулом или триходиском и не менее 1 гистологически подтвержденной опухоли с началом во взрослом возрасте;
- патогенные герминальные мутации гена *FLCN*.

Отрицательный результат *FLCN*-генного тестирования не исключает диагноз, поскольку до 40% пациентов с отрицательным результатом соответствуют диагностическим критериям.

К второстепенным критериям относятся:

- множественные 2-сторонние кисты легких, расположенные базально;
- мультифокальный или 2-сторонний рак почки в возрасте до 50 лет, смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология;
- БХД у родственника 1-й степени родства.

Комплекс туберозного склероза

Комплекс туберозного склероза (КТС; 191100, 613254 по OMIM) — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, поражающее детей и взрослых. Возникает в результате мутаций в одном из 2 генов: *TSC1* (кодирует гамартин) или *TSC2* (кодирует туберин). Заболеваемость составляет ~ 1 : 5 000–10 000 населения. Впервые заболевание было подробно описано *D.-M. Bourneville* в 1880 г. [75]. КТС часто вызывает инвалидизирующие неврологические расстройства, включая эпилепсию, умственную отсталость и аутизм. Дополнительные основные признаки заболевания включают дерматологические проявления, такие как лицевые ангиофибромы, почечные ангиомиолипомы и кистозное поражение легких — лимфангиомиоматоз (ЛАМ). КТС включает широкий клинический спектр проявлений, и многие пациенты имеют минимальные признаки и симптомы без неврологической инвалидности [76].

Поражения кожи выявляют в любом возрасте у > 90% пациентов с КТС. Гипопигментированные пятна (ранее известные как пепельные пятна) обычно обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как т. н. шагреневые пятна выявляются с возрастающей частотой после 5 лет [77]. Фибромы ногтей обычно появляются после полового созревания и могут развиваться во взрослом возрасте. Ангиофибромы лица, ранее называемые сальной аденомой, могут быть обнаружены в любом возрасте, но, как правило, чаще встречаются в позднем детстве или подростковом возрасте. Субэпидимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга может развиваться в детском или подростковом возрасте. Кисты почек можно обнаружить в младенчестве или раннем детстве, тогда как ангиомиолипомы развиваются в детстве, подростковом или взрослом возрасте [79].

ЛАМ поражает почти исключительно женщин и характеризуется широко распространенной легочной пролиферацией аномальных гладкомышечных клеток и кистозными изменениями в легочной паренхиме. Обычно ЛАМ диагностируется в раннем взрослом возрасте и вначале проявляется одышкой или пневмотораксом. Рентгенологические данные показывают, что частота данного заболевания среди женщин составляет 26–39%, причем у многих протекает бессимптомно [78, 79].

Понимание и знание центральной роли мишени активации пути рапамицина (mTOR) в патогенезе ЛАМ изменили область исследований. Это привело к проведению испытаний, благодаря которым были заложены основы современного фармакологического лечения. CAST (*Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial*) стало первым успешным исследованием, в котором оценивалась роль ингибитора mTORC1 сиролимуса у пациентов с КТС [80]. Другой ингибитор mTORC1, эверолимус, более подробно изучался для лечения других проявлений, связанных с КТС, таких как ангиомиолипомы и субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, и одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения обоих этих состояний [81].

Заключение

Таким образом, новые молекулярно-диагностические методы помогут понять природу орфанных заболеваний легких, а также изучить их эпидемиологию и разработать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет фундаментальное значение и может служить основой для разработки таргетной терапии. Изучение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей орфанных заболеваний легких, организация медицинской помощи пациентам возможны посредством создания регистров для сбора данных из регионов РФ и специализированных центров.

Литература

1. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология 2021; 31(2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
2. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып.12. М.: Медпрактика-М, 2012.
3. Кобринский Б.А., Подольная М.А., Богорад А.Е. и др. Регистр редких хронических заболеваний легких у детей. Врач и информационные технологии 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey> (дата обращения: 08.01.2023).
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. Пульмонология 2023; 33(2): 171–181. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
5. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. М.: Медпрактика-М, 2022. URL: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1668233733&tld=ru>.
6. Муковисцидоз / под ред. Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова и Е.И. Кондратьевой. 2-е изд. М.: Медпрактика-М, 2021.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018; 17(2): 153–178. doi: 10.1016/j.jcf. 2018.02.006.
8. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: Компания «Боргес», 2016. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consenus_2017.pdf.
9. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу), 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
10. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). Пульмонология 2021; 31(2): 135–146. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
11. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. Пульмонология 2022; 32(4): 517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
12. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2017; 49(1): 1601090. Published 2017 Jan 4. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
13. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art of review. Pediatr Pulmonol 2016; 51(2): 115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.

14. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы. Пульмонология 2005; 1: 5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-5-10.
15. Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. Пульмонология 2018; 28(2): 147–168. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168.
16. Авдеев С. Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. Терапевтический архив 2017; 89(1): 112–122. doi: 10.17116/terarkh2017891112-122.
17. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. Пульмонология 2021; 31(1): 88–99. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99.
18. Клинические рекомендации. Идиопатический легочный фиброз: J84.1 Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2021 Разработчик клинической рекомендации: Российское респираторное общество.
19. Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 496–504. doi: 10.1183/09031936.00077309.
20. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 116. doi: 10.3389/fmed.2018.00116.
21. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2093–2101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
22. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968–1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
23. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12): 1475–1482. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
24. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(9): e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
25. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016; 26(4): 399–419. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
26. Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA et al. Hermansky–Pudlak syndrome: mutation update. *Hum Mutat* 2020; 41: 543–580. doi: 10.1002/humu.23968.
27. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky–Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 505–511. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
28. Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A et al. Pulmonary fibrosis in Hermansky–Pudlak syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(10): 1839–1846. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-186FR.
29. Harada T, Ishimatsu Y, Nakashima S et al. An autopsy case of Hermansky–Pudlak syndrome: a case report and review of the literature on treatment. *Intern Med* 2014; 53(23): 2705–2709. doi: 10.2169/internal-medicine.53.2239.
30. Bin Saeedan M, Faheem Mohammed S, Mohammed TL. Hermansky–Pudlak syndrome: high-resolution computed tomography findings and literature review. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44(4): 383–385. doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.01.003.
31. O’Brien KJ, Introne WJ, Akal O et al. Prolonged treatment with open-label pirfenidone in Hermansky–Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Mol Genet Metab* 2018; 125(1–2): 168–173. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.012.
32. El-Chemaly S, O’Brien KJ, Nathan SD et al. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky–Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. *PLoS One* 2018; 13(3). doi: 10.1371/journal.pone.0194193.
33. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022; 32(3): 473–495. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
34. Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И., Ильинский В.И. и др. Редкие заболевания легких, связанные с накоплением. П.М. 2018; 7-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkie-zabolevaniya-legkih-svyazannye-s-nakopleniem> (дата обращения: 07.01.2023).
35. Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J* 2006; 82(970): 494–499. doi: 10.1136/pgmj.2006.046417.
36. Castellana G, Castellana G, Gentile M et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur Respir Rev* 2015; 24(138): 607–620. doi: 10.1183/16000617.0036-2015.
37. Saito A, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 441–448. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.007.
38. Овсянников Д.Ю., Алексеева О.В., Тания Р.В. и др. Легочный альвеолярный микролитиаз: обзор литературы и клиническое наблюдение заболевания, подтвержденного биопсией легких у младенца. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(5): 170–175.
39. Неонатальная пульмонология: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М., 2022.
40. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff)* 2020; 16(2): 200018. doi: 10.1183/20734735.0018-2020.
41. Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Breathe (Sheff)* 2020; 16(2): 200001. doi: 10.1183/20734735.0001-2020.
42. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of

- childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (3): 376–394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
43. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha-1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986; 89(3): 370–373. doi: 10.1378/chest.89.3.370.
44. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В. и др. Недостаточность α_1 -антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия* 2008; 87(3): 138. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiyey-pecheni> (дата обращения: 07.08.2023).
45. Stoller J.K., Hupertz V., Aboussouan L.S. Alpha-1-antitrypsin deficiency. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al (ed.) *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
46. Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците α_1 -антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология* 2018; 28(3): 273–295. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295-22.
47. Страхов С.Н., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Болезнь Ослера–Рандю–Вебера с поражением легких у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 1994; 39(4): 31–33.
48. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51(1): 237–254. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.017.
49. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 989–1001. doi: 10.7326/M20-1443.
50. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood* 2021; 137(7): 888–895. doi: 10.1182/blood.2020008739.
51. Blivet S., Cobarzan D, Beauchet A et al. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *PLoS One* 2014; 9(3): e90937. doi: 10.1371/journal.pone.0090937.
52. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One* 2014; 9(2): e88812. doi: 10.1371/journal.pone.0088812.
53. Swift M., Morrell D., Cromartie E. et al. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am. J. Hum. Genet.* 1986; 39(5): 573–583. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684065>.
54. Bott L., Lebreton J., Thumerelle C. et al. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 1021–1024. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00338.x.
55. Nowak-Wegrzyn A., Crawford T.O., Winkelstein J.A. et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr* 2004; 144(4): 505–511. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.109.
56. Davis A.M, Wensley D.F, Phelan P.D. Spontaneous pneumothorax in paediatric patients. *Respir Med* 1993; 87(7): 531–534. doi: 10.1016/0954-6111(93)90009-o.
57. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex. *Acta Med Scand* 1950; 137(4): 268–275. doi: 10.1111/j.0954-6820.1950.tb11378.x.
58. Boyd D.H. Familial spontaneous pneumothorax. *Scott Med J.* 1957; 2(5): 220–221. doi: 10.1177/003693305700200506.
59. Ren H.Z, Zhu C.C, Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin Genet* 2008; 74(2): 178–183. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
60. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10(12): 1199–1206. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
61. Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T et al. Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J Med Genet* 2007; 44(9): 588–593. doi: 10.1136/jmg.2007.049874.
62. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76(6): 1023–1033. doi: 10.1086/430842.
63. Graham RB, Nolasko M, Peterlin B, Garcia CK. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 39–44. doi: 10.1164/rccm.200501-143OC.
64. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008; 45: 321–31. doi: 10.1136/jmg.2007.054304.
65. Misago N, Joh K, Yatsuki H et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(4): 423–425. doi: 10.2340/00015555-0439.
66. Fröhlich BA, Zeitz C, Mátyás G et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1316–1320. doi: 10.1183/09031936.00132707.
67. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJ et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 45–49. doi: 10.1038/sj.jid.5700959.
68. Woodward ER, Ricketts C, Killick P et al. Familial non-VHL clear cell (conventional) renal cell carcinoma: clinical features, segregation analysis, and mutation analysis of FLCN. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(18): 5925–5930. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0608.
69. Butnor KJ, Guinee DG Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(3): 395–399. doi: 10.1097/01.pas.0000183571.17011.06.

70. Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES et al. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dube syndrome. *Chest* 2007; 132(2): 679–684. doi: 10.1378/chest.07-0042.

71. Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, Garcia CK. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1): 39–44. doi: 10.1164/rccm.200501-1430C.

72. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol* 2013; 66(3): 178–186. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201200.

73. Zbar B, Alvord WG, Glenn G et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(4): 393–400.

74. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(10): 1044–1053. doi: 10.1164/rccm.200610-1483oc.

75. Bourneville DM. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81–91.

76. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 87–105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x.

77. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1345–56. doi: 10.1056/nejmra055323.

78. Franz DN, Brody A, Meyer C et. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–668. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.

79. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591–594. doi: 10.4065/75.6.591.

80. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *New Engl J Med* 2008; 358(2): 140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564.

81. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783–794. doi: 10.1183/09031936.00210714.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и до-

полнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «НИКИ детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdееv@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН»; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения РФ; президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Бабаджанова Гульнара Юсуповна — д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 411-45-00; e-mail: babadjanova@rambler.ru

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения РФ; президент Ассоциации медицинских генетиков; директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

ГЛАВА 2. МУКОВИСЦИДОЗ

Е.И. Кондратьева, Е.Л. Амелина, С.А. Красовский,
Т.Е. Гембицкая, М.В. Самсонова, А.Г. Черменский

CHAPTER 2. CYSTIC FIBROSIS

Elena I. Kondratyeva, Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy,
Tatyana E. Gembitskaya, Maria V. Samsonova, Aleksey G. Chermensky

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, — моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Клинически оно проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции у мужчин в связи с недоразвитием или отсутствием семявыносящих протоков.

Болезнь впервые была описана в 1938 г. *Дороти Андерсен*, патологоанатомом Нью-Йоркской детской больницы. Она опубликовала первое подробное описание кистозной дегенерации поджелудочной железы в сочетании с легочной патологией у детей, выделив его в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз» (англ. *cystic fibrosis*) [1]. Наименование «муковисцидоз» предложил *С. Фарбер* в 1944 г. (от лат. *mucus* — слизь, *viscus* — вязкий), указывая на роль повышения вязкости экскрета [2]. Уже тогда была очевидна ведущая роль хронической легочной инфекции в патогенезе МВ. С началом эры антибиотиков (середина 1940-х гг.) связаны первые успехи в лечении МВ, когда *P. di Sant'Agnese* применил пенициллин. Тогда наиболее распространенным бактериальным патогеном был пенициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* [3]. В те же годы *D.H. Andersen* и *R.G. Hodges* высказали предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования МВ [4]. Важным открытием 1950-х гг. было обнаружение повышенного содержания хлоридов в поте больных МВ во время жары в Нью-Йорке летом 1953 г. (тепловой коллапс у грудничков) [5]. Потовый тест, разработанный *L.E. Gibson* и *R.E. Cooke*, на долгие годы стал «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ [6], необходимость выявления обеих мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости стала очевидной лишь в связи с появлением индивидуализированной патогенетической терапии. До 1960-х гг. считалось, что МВ приводит к смерти больного в 1-й декаде

жизни; однако в начале 1960-х гг. появились первые сообщения о больных, достигших подросткового и взрослого возраста. Тогда же были введены в практику программы активного непрерывного лечения МВ [7–10], которые продолжают совершенствоваться и в наши дни [11–14]. В дальнейшем были созданы специализированные центры для лечения больных МВ, что привело к значительному повышению выживаемости и росту числа взрослых больных [15, 16]. В настоящее время медиана выживаемости больных МВ в США, Канаде и странах Западной Европы приблизилась к 40 годам. В России такой уровень выживаемости наблюдается только в Москве и Московской области [17], что связано с недостаточным развитием общенациональной сети специализированных центров МВ и отсутствием во многих регионах центров МВ взрослых.

МВ — не только наиболее частое моногенное заболевание, но и яркий пример достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний [18]. В 1989 г. совместными усилиями канадских и американских ученых под руководством *L.-C. Tsui* был открыт ген муковисцидоза. Ген кодирует белок, который получил название «муковисцидозный трансмембранный регуляторный» (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — CFTR) [19, 20]. Проблема доставки гена CFTR в эпителиальные клетки в целях получения терапевтически значимой дозы белкового продукта продолжает оставаться актуальным проектом генной терапии. В настоящее время разработаны модуляторы CFTR, которые исправляют структуру данного белка (корректоры) и повышают его функциональную активность, когда он встраивается в мембрану в качестве хлорного канала (потенциаторы).

Эпидемиология и выживаемость

МВ — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена МВ. Частота рождения больного ребенка в разных популяциях и этнических группах существенно варьируется, составляя

в среднем 1 : 2 000–4 500 новорожденных у представителей белой расы. По данным неонатального скрининга, частота МВ в России – 1 : 8 000–12 000 новорожденных [21]. В отечественный регистр 2021 г. были включены данные 3 969 больных (средний возраст – $14,0 \pm 9,8$ года; доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет – 27,4%; диагноз установлен по неонатальному скринингу у 53,5%) [22, 23]. База данных европейского регистра включает данные $> 54 000$ человек с МВ из 40 стран-участниц, а также продольные данные за период 2008–2021 гг. (www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf).

На сегодняшний день прогресс в диагностике и лечении МВ привел к значительным изменениям продолжительности жизни при данной патологии. В 1938 г. 70% больных погибали в течение 1-го года жизни. Сейчас во многих странах доля пациентов старше 18 лет превышает 50%: в Канаде – 57%, в США – 51%, Австралии – 50%, в Великобритании доля пациентов старше 16 лет – 57,6%, в общеевропейском регистре – 54% [24–29]. Средний возраст смерти пациентов в Европе в 2021 г., по данным регистра, составил 33 года.

Этиология

МВ развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген *CFTR* состоит из 250 000 пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами [18, 30]. Мутация гена *CFTR* приводит к нарушению функции белка CFTR, который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, в слюнных, потовых железах, поджелудочной железе, кишечнике [21, 32]. Он располагается на поверхности апикальной мембраны, а также в мембранах эндоплазматического ретикула и в составе пиноцитозных пузырьков. CFTR

относится к семье АТФ-связывающих протеинов (АТФ – аденозинтрифосфат), является трансмембранным белком и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) [33].

В настоящее время описано более 2 000 мутаций, или генетических вариантов нуклеотидной последовательности (ГВНП), гена *CFTR*. По состоянию на 07.04.23 на веб-сайте международного проекта CFTR2 (cfr2.org) представлено 719 патогенных ГВНП *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния ГВНП на функцию белка CFTR, некоторые авторы подразделяют их на 7 основных классов (рис. 1). В результате каждый из этих механизмов приводит к нарушению экскреции ионов хлора [31].

Патогенные ГВНП *CFTR* I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала и относятся к «тяжелым», тогда как при вариантах IV, V, VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их называть их «мягкими». «Тяжесть» варианта определяет степень нарушения внешне-секреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты гена *CFTR* доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа. На рис. 1 приведена упрощенная схема, так как один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

Мутация 10-го экзона – делеция 3 нуклеотидов (СТТ), ведущая к потере аминокислоты фенилаланина в 508-м положении *CFTR*, – является доминирующей для большинства популяций белой расы. Она получила название «F508-делеция» (F508del)

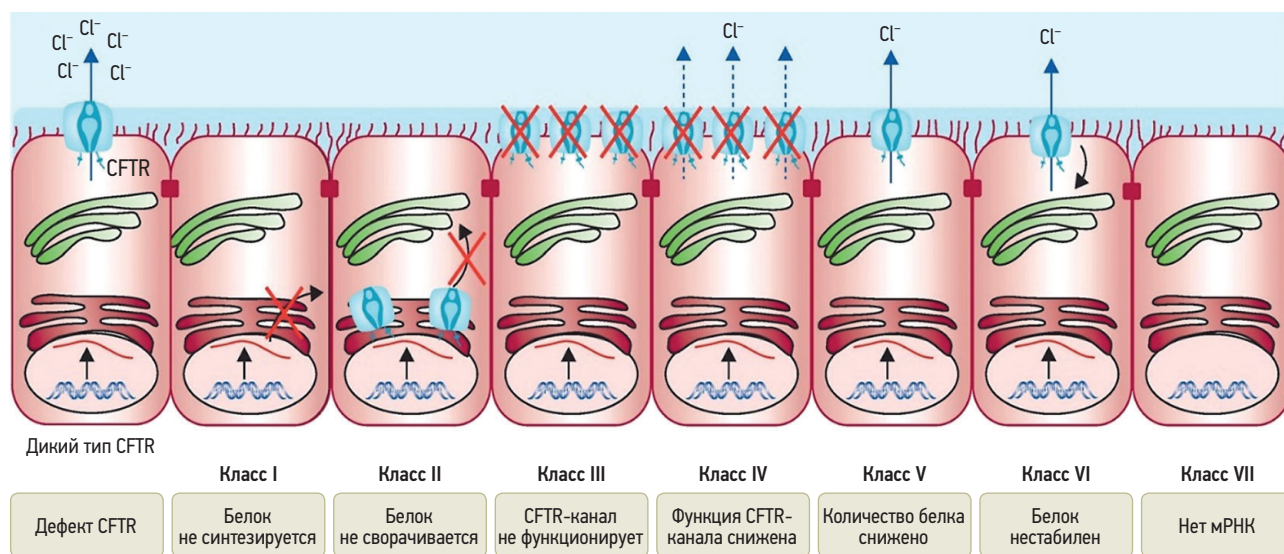


Рис. 1. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) по классам (по De Voeck K., 2020 [256], Lopes-Pacheco M., 2016 [257])

и была выявлена у 66% из 20 000 хромосом пациентов всего мира [18, 34]. Следует отметить, что распространение данной мутации в Европе происходит не случайно, а соответствует определенному градиенту: с севера на юг и с запада на восток [35]. Так, максимальная частота мутации (80–85%) была зарегистрирована в Дании и Великобритании, на юге Европы она снижалась до 50% (в Испании – 49%, в Италии – 42%). Минимальная частота отмечена у жителей Ближнего Востока (евреи-ашкенази) – 30%. Частота F508del в России составляет 53% [35–38]. Общеввропейский регистр выявил 15 наиболее частых мутаций, имеющих большое диагностическое значение для этих стран Европы: F508del; G542X; N1303K; G551D; W1282X; R117H, 2789+5G>A; 1717-1G>A; 3849+10kbC>T; R553X; 621+1G->T; R1162X; 2183AA->G; CFTRdele2,3; D1152H [29]. В РФ, по данным Национального регистра больных муковисцидозом, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del; CFTRdele2,3; 92K; 3849+10kbC>T; 2184insA; W1282X; 2143delT; N1303K; G452X; 1677delTA; L138ins; R334W; 394delTT; 3821delT; 2789+5G>A; S466X-R1070Q; S1196X; 3272-16T>A; W1282R; 3944delGT; всего на их долю приходится ~ 76% суммарной аллельной частоты [23]. Почти все они (кроме F508del; W1282X; N1303K; G542X; R334W; 2789+5G>A) встречаются в России намного чаще, чем в Западной Европе и Америке, а частота некоторых настолько высока в определенных этносах, что послужило их обозначению как славянской мутации для CFTRdele2,3; чувашской – для E92K; кавказской – для 1677delTA. Большое число описанных мутаций гена *MBTP* обуславливает разнообразие клинических проявлений МВ. Среди пациентов старше 18 лет наиболее часто встречается форма с преимущественным поражением бронхолегочной системы, которая в 95% наблюдений определяет течение и прогноз заболевания.

Патогенез

Существует доказанная зависимость между мутациями в гене *CFTR* и внешнесекреторной функцией поджелудочной железы [39]. Однако связь между другими проявлениями МВ и *CFTR*-генотипом неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ в 95% случаев, напрямую не зависит от *CFTR*-генотипа. За патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отвечают также гены-модификаторы: модулирующий локус хромосомы 19q13 (*CFMI*; мекониевый илеус), Ca²⁺-активированный канал проводимости калия (*KCNN4*), *MBL*, *AT-α1* [38]. Ряд авторов полагают, что риск развития поражения печени у больных МВ может зависеть от наличия аллеля DQw6 генов главного комплекса гистосовместимости (HLA II), *MBL2*, мутаций Z и S гена ингибитора протеаз (*A1AT*), аллельного варианта *TGFβ* и др. [41, 42]. Кроме того, в международном исследовании

было установлено, что носительство Z аллеля в гене *SERPINA1* является предрасполагающим фактором к развитию у больных МВ тяжелого поражения печени с портальной гипертензией [43].

Легочная патология

CFTR является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора, а также регулятором абсорбции ионов натрия. Нарушение функции хлорного (CFTR) канала в эпителиальных клетках бронхиального дерева блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток [44, 45]. Вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности респираторного эпителия резко снижается. Биохимические нарушения, связанные с основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной колонизации. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют изменения характера секрета, повышенная осмолярность в легких при МВ, а также измененный состав гликоконъюгатов эпителиальных клеток. В то же время изменение осмолярности среды в просвете бронхов приводит к снижению активности защитных противомикробных систем на клеточном и молекулярном уровнях.

Инфекционный процесс при МВ не связан с первичным повреждением клеточной и гуморальной иммунных систем. Он имеет ряд особенностей, в т. ч. эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору: наиболее частые возбудители – *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (в последние годы – и другие виды неферментирующих грамотрицательных бактерий).

Постоянная персистенция микроорганизмов в легких не является следствием функциональной неполноценности фагоцитов, в т. ч. макрофагов и нейтрофилов. Скорее, это является отражением способности микроорганизмов персистировать в иммунокомпетентных клетках (характерно для *P. aeruginosa*) или связано с повторным инфицированием (свойственно *S. aureus*).

Бактериальное инфицирование и выброс бактериальных липополисахаридов грамотрицательными микроорганизмами стимулируют выработку эндогенных антимикробных субстанций белковой природы, относящихся к классу β-дефензинов, а также повышенную экспрессию воспалительных маркеров, в том числе гена *MUC2*, посредством активации фактора транскрипции NF-κB, что ведет к повышению выработки интерлейкина (IL)-8 эпителиальными клетками и макрофагами, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [46, 47]. Лизосомальные ферменты нейтрофилов могут высвобождаться из клеток путем 3 различных механизмов: во время фагоцитоза из еще не замкнутой фаголизосомы,

в результате незавершенного фагоцитоза или клеточной гибели.

Нейтрофильная эластаза играет важную роль в патофизиологии хронического воспаления при МВ, поскольку помимо инактивации ингибитора α_1 -протеиназы разрушает эластин легочной ткани. Кроме того, нейтрофильная эластаза, так же как и катепсин G, способна стимулировать секрецию желез и разрушать высвобождающиеся протеогликаны [48]. Показано, что нейтрофильная эластаза снижает частоту биения ресничек, усугубляя нарушение мукоцилиарного клиренса при МВ. Помимо этого, разрушение фибронектина, связанное с действием нейтрофильной эластазы, способствует адгезии *P. aeruginosa* и нарушает бактериальный клиренс. Разрушение фибронектина может также приводить к повышению концентрации лейкотриена В4. Помимо перечисленных свойств нейтрофильная эластаза играет важную роль в осуществлении опсонофагоцитоза, а именно этот фермент способен нарушать опсонофагоцитоз на уровне опсонизированных иммуноглобулинов, комплемента и рецепторов к комплементу на нейтрофилах и является медиатором повреждения лимфоцитарных рецепторов, что в дальнейшем приводит к ингибции иммунного ответа против персистирующих бактерий при МВ [49]. Помимо нейтрофильной эластазы другие протеиназы могут играть роль в деструкции легочной ткани при МВ, среди них алкалоидная протеиназа и эластаза *P. aeruginosa*, интерстициальная коллагеназа, макрофагальные и нейтрофильные металлопротеиназы.

При нарушении баланса между протеазами и их ингибиторами повышение первых может приводить к повреждению эпителиальных клеток путем разрушения фибронектина или ресничек, что способствует адгезии *P. aeruginosa*. Персистенция *P. aeruginosa* у больных МВ приводит к выработке большого числа специфических антител, в результате связывания которых с антигеном образуются иммунные комплексы. Их можно выявить в мокроте, бронхиальном секрете, сыворотке больных МВ. Иммунные комплексы играют важную роль в иммунопатологии МВ, а их титры коррелируют с тяжестью течения заболевания [50]. Гуморальные антимикробные факторы, вырабатываемые секреторными клетками эпителия или подслизистого слоя и включающие β -дефензины, лактоферрин, лизоцим, являются неспецифическими противовоспалительными агентами; показано, что их продукция при МВ не изменена. Однако их активность существенно снижается из-за изменения осмолярности в просвете бронхиального дерева, специфического для МВ [51]. Нарушение осмолярности также приводит к уменьшению активности нейтрофильных бактерицидных систем, в т.ч. выработки активных форм кислорода [52].

Иммунологические нарушения возрастают при длительной колонизации *P. aeruginosa*, способной формировать на поверхности клеток дыхательных

путей микроколонии, которые образуют вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противоси-негнойных препаратов. В процессе размножения микроколонии продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [53].

Хронический характер бактериальной инфекции ведет к функциональному нарушению местного воспалительного ответа, вызванного в большей степени самими медиаторами воспаления, нежели продуктами жизнедеятельности бактерий. Это, в свою очередь, приводит к хронизации бактериальной инфекции и усугублению бронхиальной обструкции — замыкается «порочный круг».

Поражение поджелудочной железы

Различают следующие фенотипы поражения поджелудочной железы: хроническая панкреатическая недостаточность (хронический панкреатит), острый панкреатит, рецидивирующий панкреатит, муковисцидозассоциированный сахарный диабет (СД).

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов, имеют 85–90% больных МВ. Поражение поджелудочной железы выявляется уже в антенатальном периоде. При МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким. Скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на 1-м мес. жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани, отсюда и другое название заболевания — «кистозный фиброз». Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в ЖКТ прежде всего жиров и белков. Помимо этого, при МВ происходит нарушение выработки бикарбонатов. При некоторых мутациях гена МВ (IV и V классов) функция поджелудочной железы остается сравнительно сохраненной в течение многих лет и снижается медленно. Пациенты с «мягкими» патогенными вариантами составляют группу риска по развитию панкреатита, острого рецидивирующего или хронического. Панкреатит наблюдается у ~ 20% пациентов с нормальной функцией поджелудочной железы.

Инсулинозависимый СД развивается в старшем возрасте у $\sim 1/5$ больных [54, 55].

Поражение печени

Поражение печени при МВ относится к генетически детерминированным холангиопатиям [56, 57]. Белок CFTR локализуется в апикальной части эпителиальных клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки, и желчный пузырь, и функционирует как канал ионов хлора [58, 59]. В связи с недостаточностью этого канала печеночные секреты обезвоживаются, становятся вязкими и плохо растворимыми [60]. Развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, который приводит к задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению желчи в кровь и ткани наряду с уменьшением ее количества или отсутствием в кишечнике [61].

Показано, что фенотипические особенности поражения печени при МВ зависят не только и не столько от типа мутации *CFTR*, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*, а также от факторов окружающей среды, включая ятрогенные. Было установлено, что наличие аллеля *A VNTR* в гене *eNOS4* у российских больных МВ достоверно снижало частоту развития цирроза печени [62]. В международном исследовании, включавшем большое количество пациентов с МВ, изучалось модифицирующее влияние кандидатных генов (*SERPINA1*, *ACE*, *TGFB1*, *MBL2* и *GSTP1*) на тяжесть поражения гепатобилиарной системы у больных МВ [63]. Взаимосвязь развития тяжелого поражения печени с портальной гипертензией выявлена только у пациентов, имеющих *Z*-аллель гена *SERPINA1* (отвечающего за синтез α_1 -антитрипсин) [64, 65]. Важно отметить, что при МВ функция гепатоцита длительно не страдает, клинические признаки печеночной недостаточности у таких больных развиваются редко. Согласно последним данным, стеатоз, который встречается в той или иной степени практически у всех пациентов с МВ, не является пря-

мым следствием первичного генетического дефекта (табл. 1) [66, 67]. Массивный стеатоз стал возникать реже в связи с его ранней диагностикой и адекватной диетической и лекарственной коррекцией. Жировое перерождение гепатоцитов может быть обусловлено нарушениями питания, включая дефицит эссенциальных жирных кислот, и фосфолипидного обмена [61, 65, 68]. Уровень общих липидов сыворотки у пациентов с МВ, получающих адекватную ферментную терапию, остается в пределах нормы. Стеатоз при МВ относится к доброкачественным состояниям, не имеющим доказанной связи с развитием цирроза печени [56, 65]. Признаки поражения гепатобилиарной системы суммированы в табл. 1.

Есть данные о нарушении при МВ нейроэндокринной регуляции ЖКТ, которое может влиять на выделение компонентов желчи, внутрипеченочную циркуляцию желчных кислот, увеличение проницаемости стенки тонкой кишки [61].

Патологическая анатомия муковисцидоза

Пренатальные изменения

Многие авторы показали, что легкие плода при подтвержденном генетически диагнозе МВ не имеют каких-либо изменений. Однако в одном исследовании было обнаружено повышенное содержание слизи в трахеобронхиальных железах у плода во 2-м триместре [70].

Постнатальные изменения

Гистологически нарушения в бронхолегочной системе больных МВ можно обнаружить уже в первые дни жизни в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции их протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных хрящевых бронхов. Такие изменения описаны у умерших от мекониального илеуса в раннем неонатальном периоде при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в бронхолегочной системе [71]. Один из ранних признаков, который удается

Таблица 1. Признаки поражения гепатобилиарной системы при муковисцидозе (по Debray D. et al., 2011 [65])

Тип поражения	Клинические признаки	Частота
Специфические изменения, связанные с основным CFTR-дефектом	Фокальный билиарный цирроз	20–30
	Мультинодулярный билиарный цирроз	10
	Портальная гипертензия	2–5
	Неонатальный холестаз	< 10
	Склерозирующий холангит	Часто бессимптомный
	Микроскопический желчный пузырь	30
	Холелитиаз	15
Поражения ятрогенного происхождения	Печеночный стеатоз	25–60
	Медикаментозная гепатотоксичность	Не определена
Нарушения, вызванные внепеченочными заболеваниями	Печеночный блок	Редко
	Общий стеноз желчных протоков	Редко

выявить у детей первых месяцев жизни, — появление слизистых пробок в бронхах и бронхиолах. Их наличие составляет основу для присоединения бактериальной инфекции с появлением в очаге воспаления нейтрофилов. Густая слизь, приобретающая с присоединением нейтрофилов гнойный характер, вызывает обструкцию бронхов и бронхиол, приводя впоследствии к возможному коллапсу нижележащей респираторной ткани легких. Также коллапс может развиваться из-за увеличенных лимфатических узлов, сдавливающих бронхи [72].

Бронхит и бронхиолит в сочетании с обструкцией гнойными пробками приводят к необратимому расширению просвета и образованию бронхо- и бронхиолоэктазов (БЭ). У детей 1-го мес. жизни БЭ не обнаруживаются, у детей в возрасте 1–6 мес. их регистрируют в 58% наблюдений, старше 6 мес. — в 100% [72]. БЭ при МВ развиваются в верхних и нижних долях легкого с одинаковой частотой. Воспалительный процесс захватывает не только бронхи, но и легочную ткань, о чем свидетельствуют фокусы пневмонии, которые можно обнаружить у большинства умерших в 1-й год жизни [73]. С возрастом описанные изменения прогрессируют. При макроскопическом исследовании легких умерших пациентов обнаруживают увеличение прикорневых лимфатических узлов и лимфатических узлов бифуркации трахеи. На разрезе определяется заполнение бронхов всех калибров вязким гнойным секретом, который иногда присутствует и в просвете трахеи, доходя до уровня голосовой щели (рис. 2).

Типичными изменениями при МВ являются бронхо- и бронхиолоэктазы, определяемые макроскопически в виде сближенных бронхов, и мешотчатые БЭ, располагающиеся, как правило, подплеврально и представляющие собой полости. Перибронхиально выявляются серовато-красные, иногда светло-серые с серым венчиком очаги пневмонии. При пневмонии, вызванной *Burkholderia cepacia*, выявляют белесоватые, местами сливающиеся очаги (рис. 3, 4).

Изменения в виде интерстициального фиброза также описаны у пациентов с МВ. Так, *J.F. Tomashefski et al.* обнаружили макроскопически интерстициальный фиброз у 21% пациентов. При этом наиболее выраженные фиброзные изменения наблюдали в нижних долях, заднебазальных сегментах и передних сегментах верхних долей [74]. У всех пациентов с выявленными фиброзными изменениями отмечалась синегнойная инфекция.

Микроскопически определяются десквамативный бронхит, гиперплазия бокаловидных клеток с появлением их в бронхиолах, где в норме они составляют 1% всех клеток эпителия, папиллярная пролиферация и плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. В подслизистом слое бронхов обнаруживают гипертрофированные и кистозно-расширенные, переполненные секретом железы (рис. 5)

с преобладанием слизистых клеток над серозными [74]. Просветы бронхов и бронхиол, а также БЭ, как правило, заполнены секретом с большим количеством нейтрофилов, десквамированных клеток бронхиального эпителия и клеточного детрита (рис. 6), в подслизистом слое хрящевых бронхов отмечены инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами. Вос-



Рис. 2. Гнойный секрет в просвете трахеи и главных бронхов. Макропрепарат

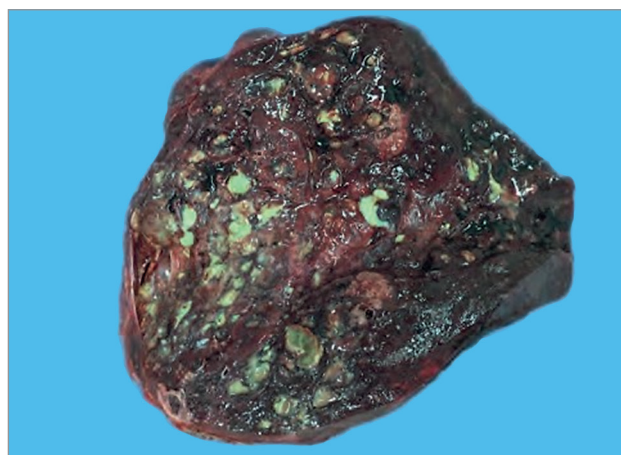


Рис. 3. Очаговая пневмония, варикозные бронхоэктазы, заполненные гнойным секретом. Макропрепарат

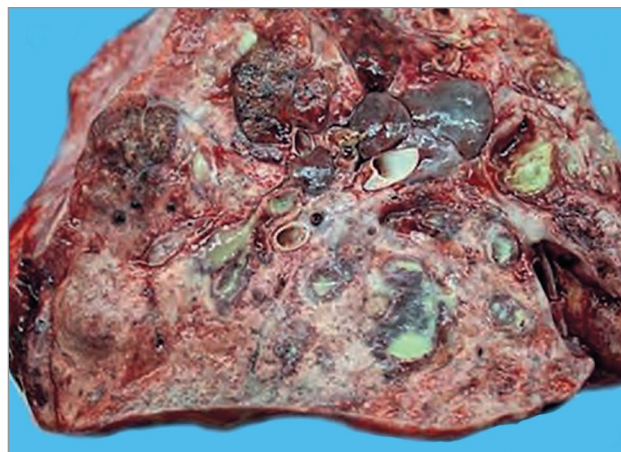


Рис. 4. Пневмония, вызванная *Burkholderia cepacia complex*

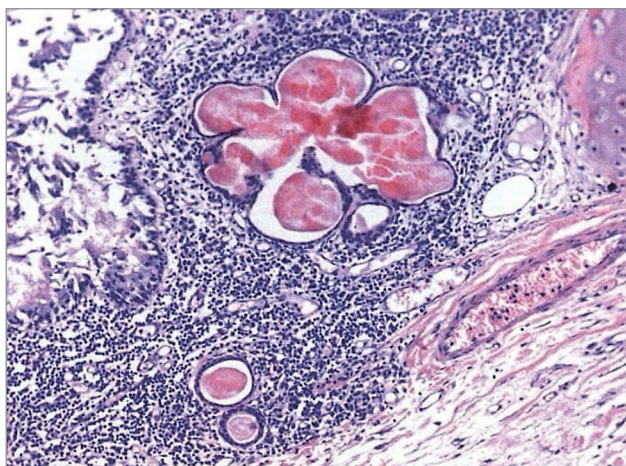


Рис. 5. Стенка бронха с кистозно-расширенными бронхиальными железами собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

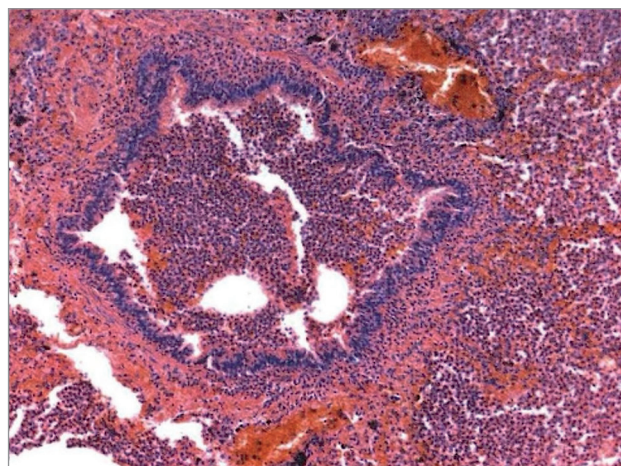


Рис. 6. Воспалительная инфильтрация стенки бронхиолы, в просвете – секрет с большим числом нейтрофилов, клеточным детритом. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

паление в стенке бронхов может приводить к фиброзным изменениям с развитием облитерирующего бронхиолита, в результате которого происходит коллапс или, напротив, расширение альвеолярных ходов и мешочков («гиперинфляция») – в зависимости от возможностей коллатеральной вентиляции. Частота развития ОБ выше у подростков и взрослых больных МВ.

Среди паренхиматозных изменений наиболее часто встречаются фокусы пневмонии, очаги фиброза и ателектазы. Пневмонию описывают у пациентов всех возрастов, к 24 годам при аутопсийном исследовании пневмонию обнаруживают в 82% наблюдений [75]. При микроскопическом исследовании в альвеолах определяется большое число нейтрофилов. Организующаяся пневмония с тельцами Массона в виде грануляционной ткани в альвеолах, а также наличие интерстициальной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, очаговый фиброз, по-видимому, являются следствием вирусной инфекции. У некоторых пациентов организующаяся пневмония сочетается с облитерирующим бронхиолитом – характерно развитие псевдомембранозного некротического, фолликулярного или полипозного бронхиолита. У части пациентов описаны изменения по типу альвеолита (рис. 7), которые, однако, чаще очаговые. Причина развития альвеолита у больных МВ до конца не изучена. Можно предположить, что он формируется в результате воздействия вирусной инфекции или связан с длительной антибиотикотерапией.

Роль грибковой инфекции и в первую очередь *Aspergillus fumigatus* в развитии воспаления при МВ является дискуссионной. Инвазивная или диссеминированная грибковая инфекция у этих больных встречается редко: при анализе 156 аутопсий с 1964 по 1982 г. было выявлено только 1 наблюдение диссеминированного распространения грибковой инфекции [76], в другом же ретроспективном исследовании 63 аутопсийных наблюдений МВ грибковое

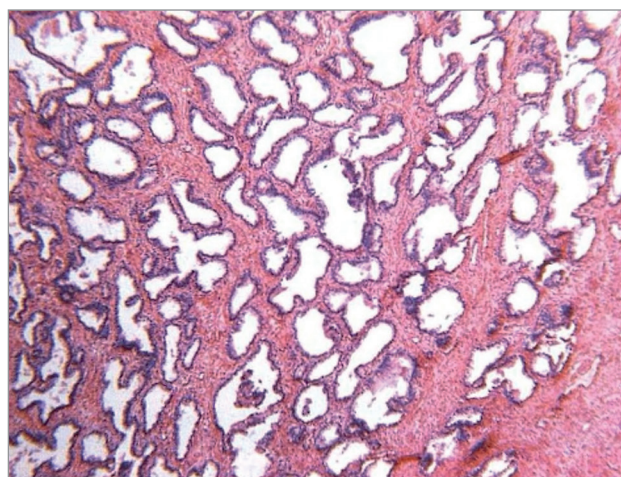


Рис. 7. Альвеолит, выраженное утолщение межальвеолярных перегородок за счет фиброза, пролиферация альвеолоцитов II типа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

поражение описано в 21% случаев [77]. У пациентов с кандидозной инфекцией описаны фокусы воспаления и образование абсцессов, тогда как для аспергиллезной инфекции характерны очаги кровоизлияний с наличием гифов гриба, иногда с инвазией сосудов, что может приводить к развитию кровотечения. По данным разных авторов, аллергический бронхолегочный аспергиллез отмечен в 0,6–11,0% наблюдений [78, 79]. Микроскопические проявления бронхолегочного аспергиллеза напоминают изменения при бронхиальной астме, могут наблюдаться БЭ, бронхоцентрические гранулемы или эозинофильная пневмония [80].

В результате нарушения в ферментной системе протеаз–антипротеаз, связанных с персистенцией инфекции и постоянным привлечением в очаг воспаления большого числа нейтрофилов, у больных МВ развивается локальная иррегулярная эмфизема, наиболее часто – буллезная. Эмфизематозные изменения редко обнаруживаются у детей до 2 лет, тогда как в подростковом возрасте и у взрослых она

встречается в > 30% наблюдений. Разрывы подплевральных булл могут приводить к развитию спонтанного пневмоторакса. По данным *T.F. Boat et al.*, подплевральные буллы при аутопсийном исследовании взрослых умерших обнаруживают в 60% случаев [81].

Изменения сосудов малого круга кровообращения у больных МВ прогрессируют с развитием гипоксии и связаны с вазоконстрикцией. Развитие гипертрофии мышечного слоя артериол наряду с интимальным фиброзом приводит к необратимой легочной гипертензии, прогрессирование которой связано с появлением гладких мышц в мелких легочных артериолах и венулах и редукцией их числа. Такие изменения чаще встречаются у взрослых пациентов, при этом нередко развивается кровохарканье в результате разрыва расширенных бронхиальных артерий или вен в стенке бронхов либо бронхоэктатически расширенных полостей [82].

Выраженность морфологических изменений при МВ повышается с возрастом пациентов. При этом увеличивается частота встречаемости кровотечений, буллезной эмфиземы с развитием пневмоторакса, что может быть причиной смерти пациентов. У взрослых пациентов с МВ повышается частота развития легочного сердца [83], описано развитие системного амилоидоза [84].

Внелегочные патологоанатомические изменения

Поджелудочная железа

Наиболее выражены изменения в поджелудочной железе, в большей степени – в экзокринной ее части [85]. Обтурация протоков секретом происходит довольно рано. Впоследствии протоки расширяются, эпителий сглаживается, происходит замещение ацинусов соединительной или жировой тканью (рис. 8), иногда встречаются кальцификаты, которые могут быть обнаружены при рентгенологическом исследовании. Воспалительная инфильтрация обычно не выражена. В более поздние сроки

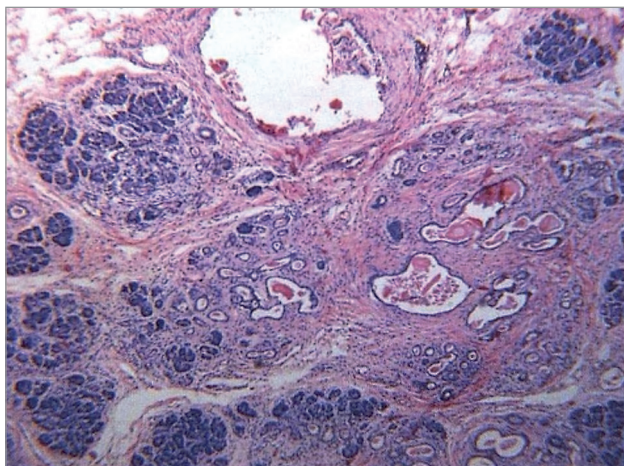


Рис. 8. Кистозный фиброз поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

в процесс вовлекаются островки Лангерганса [86]. Выраженные нарушения в поджелудочной железе обнаруживают при аутопсии у 90% пациентов, страдавших МВ.

Печень

Патологические изменения в печени встречаются реже и характеризуются закупоркой печеночных протоков, которая сопровождается воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза [87]. Приблизительно у 30% пациентов имеется жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения со стороны желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто с образованием камней. При электронной микроскопии печени у больных МВ определяются закупорка желчных протоков, увеличение внутриклеточного отложения желчных пигментов в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей, редукция микроворсинок гепатоцитов, появление гигантских многоядерных клеток желчных протоков и их пролиферация. Иногда отмечается выраженный некроз клеток желчных протоков с обширным отложением коллагена вокруг них и последующим развитием фиброза и цирроза. Фиброз начинается вокруг портальных трактов, располагаясь как вдоль пограничных пластинок, так и вдоль печеночных балок и внутри долек [88, 89].

Кишечник

Изменения в тонкой кишке обычно не столь выражены, типична гипертрофия бруннеровых желез с расширением протоков и заполнением просвета слизью. В аппендиксе часто наблюдают бокаловидноклеточную гиперплазию эпителия, скопление секрета внутри крипт и в просвете, аналогичные изменения происходят и в толстой кишке. Ряд исследователей полагают, что установление диагноза МВ возможно на основании исследования биопсии прямой кишки [89].

При МВ часто обнаруживают изменения в органах репродуктивной системы [90]. У большинства мужчин семявыводящие протоки, хвост и тело придатка яичка, а также семенные пузырьки облитерированы за счет разрастания в них фиброзной ткани. У женщин выявляют расширение цервикальных желез, закупорку цервикального канала вязким слизистым секретом.

Серозные железы, как правило, обычного строения. Муцинсодержащие железы, в частности слюнные, гипертрофированы, характерна закупорка протоков секретом.

Классификация

Согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза, выделяют:

- классический МВ с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания; E84.8);
- классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания; E84.0);
- неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ (E84.9);
- заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*:
 - изолированная обструктивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные БЭ.

В РФ используется классификация МВ [91] на основе рабочей классификации *С.В. Рачинского, Н.И. Капранова* (2000), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза, представленная в табл. 2.

Клинические проявления

Разнообразие клинических проявлений МВ соответствует большому числу мутаций, которые в различной степени воздействуют на количество и функцию белка *CFTR* в эпителиальных клетках. В патологический процесс при МВ вовлекаются все

Таблица 2. Клиническая классификация муковисцидоза, принятая в Российской Федерации

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ²		
Классический МВ*. Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (МВ с панкреатической недостаточностью – E84.8). Легочная форма заболевания (МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	Хронический обструктивный бронхит. Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации. Пневмофиброз	Вне обострения. Обострение. Тип обострения: <ul style="list-style-type: none"> • обострение хронического бронхита; • пневмония (с указанием локализации); • смешанный тип 	I	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит. Синдром псевдо-Барттера. Азооспермия. Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки. Цирроз печени (с портальной гипертензией и без нее). Желчнокаменная болезнь. Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность. Нарушение толерантности к углеводам, МВ-ассоциированный сахарный диабет. Снижение минеральной плотности костной ткани, вторичный остеопороз. Амилоидоз почек. Сиалоаденит. Состояния, обусловленные дефицитом витамина К (геморрагическая болезнь)
			II		
			III		
			Генотип (мутации гена <i>CFTR</i>) согласно базе данных <i>cfr2.org</i> и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB: <i>seqdb.med-gen.ru</i>)		
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)		Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>Burkholderia cepacia complex</i> . Другие инфекции. Микробные ассоциации			
Другие формы: <ul style="list-style-type: none"> • неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ – E84.9[†]. Заболевания, ассоциированные с геном <i>CFTR</i> ^{##} : <ul style="list-style-type: none"> • изолированная обструктивная азооспермия; • хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы 					

Примечание: МВ – муковисцидоз; ДН – дыхательная недостаточность; * – форма из классификации *С.В. Рачинского, Н.И. Капранова* (2000); ** – степень ДН, согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010), степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать, исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессирующего течения; [†] – положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу, используется новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ»; ^{##} – рекомендуется использовать код из соответствующих разделов Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

органы, в эпителиальных клетках которых нарушен транспорт ионов хлора через апикальную мембрану (рис. 9).

Признаки, наличие которых позволяет заподозрить МВ, приведены в табл. 3 [91]. Внутривутробно при проведении ультразвукового исследования определяется гиперэхогенный кишечник, при рождении – мекониевый илеус. В периоде новорожденности отмечаются затяжная неонатальная желтуха, витамин К-зависимые геморрагические состояния. С рождения характерны недостаточная прибавка веса; частый, обильный, с примесью жира и со зловонным запахом стул; повышенный аппетит. В возрасте после 1 года возникают эпизоды выпадения прямой кишки, а также задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции – СДИО). С раннего возраста возможны навязчивый коклюшеподобный кашель и часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний; могут отмечаться одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в т. ч. вне периодов обострения, и влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса.

Преимущественно в раннем возрасте может развиваться синдром потери солей – синдром псевдо-Барттера (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Он проявляется в основном на 1-м году жизни

и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается как тяжелое и опасное осложнение МВ. Синдром псевдо-Барттера может быть первым симптомом МВ; зачастую ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, аденогенитальный синдром.

Респираторная система

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя ее прогноз у 95% больных. В течение 1-го года жизни появляются симптомы поражения респираторной системы: сухой кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью или при пробуждении. Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи (респираторно-синцитиальный вирус, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа), ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и присоединению бактериальной флоры. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхоолита, бронхита, пневмонии.

В дальнейшем основными жалобами, связанными с поражением легких у больных МВ, являются кашель с большим количеством трудноотделяемой гнойной мокроты, периодическое кровохарканье, одышка, снижение физической работоспособности. Выраженность этих проявлений зависит от тяжести

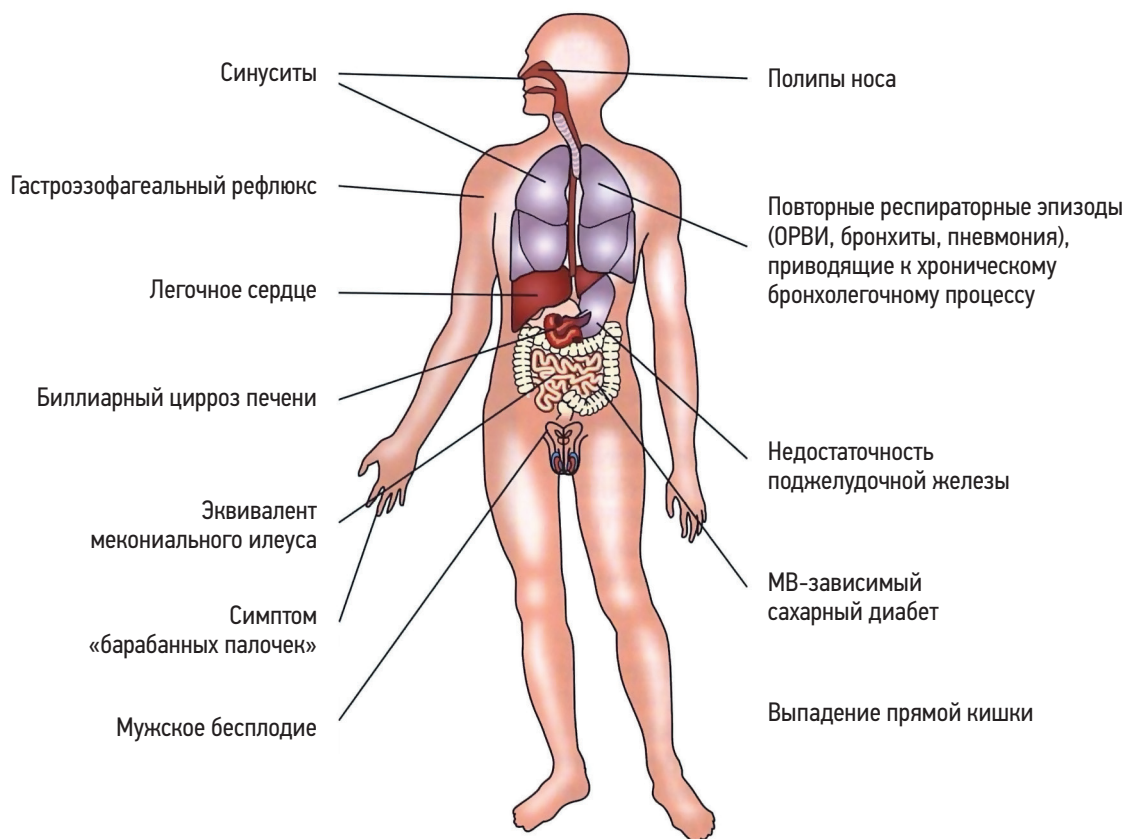


Рис. 9. Клинические проявления муковисцидоза

Примечание: ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; МВ – муковисцидоз.

Таблица 3. Клинические проявления муковисцидоза в различных возрастных периодах

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка. Рецидивирующая или хроническая пневмония. Отставание в физическом развитии. Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул. Хроническая диарея. Выпадение прямой кишки. Затяжная неонатальная желтуха. Солёный вкус кожи. Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде. Хроническая гипозлектролитемия. Данные семейного анамнеза о смерти детей на 1-м году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями. Гипопротеинемия / отеки. Мекониевый илеус
Дошкольный	Стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее. Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка. Хронический гнойный / полипозно-гнойный синусит. Отставание в весе и росте. Выпадение прямой кишки. Инвагинация. Хроническая диарея. Симптом «барабанных палочек». Кристаллы соли на коже. Гипотоническая дегидратация. Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз. Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте. Хронический синусит. Назальный полипоз. Бронхоэктазы. Симптом «барабанных палочек». Хроническая диарея. Синдром дистальной интестинальной обструкции. Панкреатит. Выпадение прямой кишки. Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами. Гепатомегалия. Заболевания печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии. Симптом «барабанных палочек». Панкреатит. Синдром дистальной интестинальной обструкции. Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами. Признаки цирроза печени и портальной гипертензии. Отставание в росте. Задержка полового развития. Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола. Снижение фертильности у лиц женского пола

существующей легочной патологии или наличия обострения, связанного с вирусной суперинфекцией.

Физикальное обследование позволяет выявить пониженное питание пациента, бочкообразную форму грудной клетки, деформацию позвоночника и изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Возможны одышка и акроцианоз. При перкуссии грудной клетки определяется коробочный звук. Над легкими выслушиваются множественные разнокалиберные хрипы.

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза и гиперинфляции легких.

Рентгенологическая картина

Описанные выше изменения находят отражение в рентгенологической картине легких. С целью определения характера и объема поражения легочной ткани рекомендуется провести рентгенографию грудной клетки (рентгенографию легких, в т. ч. цифровую) пациентам с подозрением на МВ. У большинства больных определяются признаки гипервоздушности легких: повышение прозрачности легочной ткани, уплощение диафрагмы, выбухание грудины вперед, кифоз грудного отдела позвоночника. Обращают на себя внимание выраженная деформация и усиление легочного рисунка, перибронхиальная инфильтрация, проявляющаяся при рентгенографии в виде параллельных линейных или кольцевидных теней, ателектазы, БЭ (рис. 10, 11).

В настоящее время основным методом диагностики изменений в легких при МВ и их детализации является компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Этот метод позволяет выявить БЭ, буллы, мукоидные пробки и ателектазы, уточнить характер инфильтративных изменений (рис. 12).

Наиболее часто у взрослых больных МВ выявляются БЭ и перибронхиальная инфильтрация. Количество БЭ и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелируют с клиническими, антропометрическими и функциональными показателями [89]. КТ является и основным методом диагностики аспергиллеза при МВ. В данном случае основными признаками служат двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения глюкокортикостероидов (ГКС), перибронхиальная инфильтрация и мукоидные пробки. У пациентов с хроническим аспергиллезом легких (ХАЛ) на КТ выявляют БЭ, окруженные зоной воспаления, нередко аспергилломы.

Респираторная функция

Первые выявляемые функциональные изменения у детей с МВ — повышенное сопротивление дыхательных путей, преимущественно в дистальных



Рис. 10. Типичная рентгенологическая картина муковисцидоза во взрослом возрасте

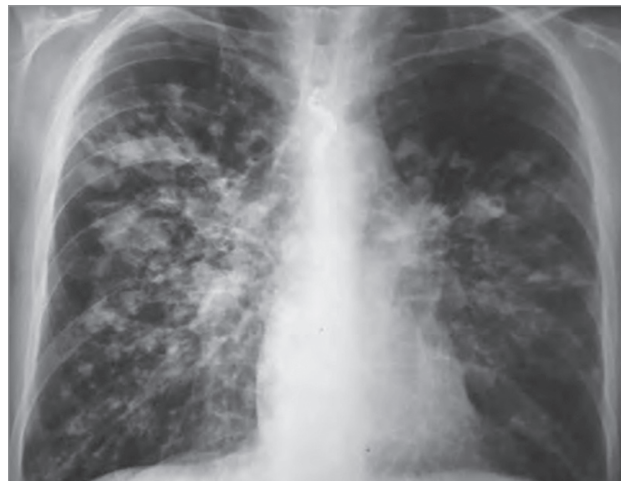


Рис. 11. Рентгенограмма больного 30 лет во время обострения хронической респираторной инфекции: легочный рисунок избыточен, деформирован по тяжисто-ячеистому типу, множественные очаговоподобные и сливные инфильтративные тени преимущественно в средних отделах легких, корни расширены

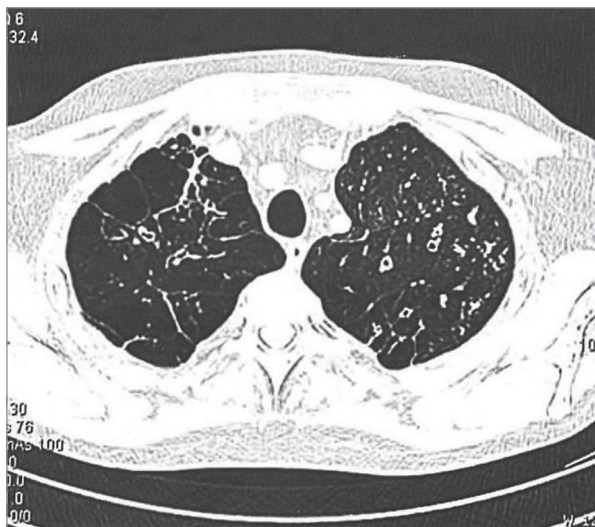
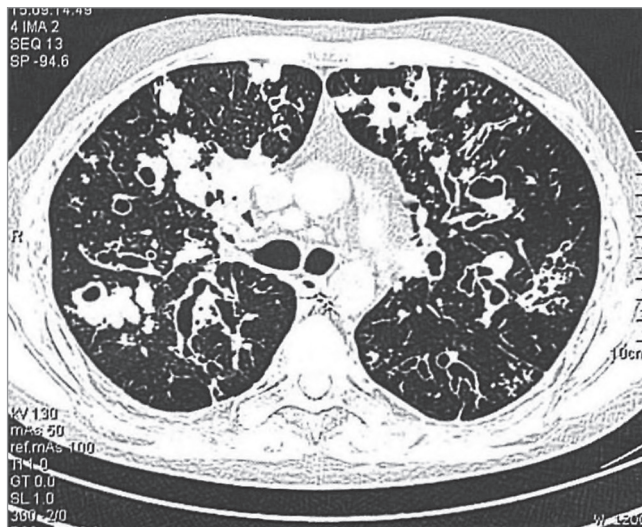


Рис. 12. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больного 30 лет: субплевральные буллы, множественные бронхоэктазы, выраженная перибронхиальная инфильтрация



отделах бронхов, и признаки «воздушных ловушек» [93]. Когда больные достигают возраста, позволяющего провести спирометрию и бодиплетизмографию (5–6 лет), можно определить обструктивные изменения и гиперинфляцию легких, которые усиливаются при прогрессировании заболевания [94]. Измерение объемов легких методом разведения газов и методом бодиплетизмографии позволяет выявить наличие «воздушных ловушек». При этом объем неventилируемого пространства коррелирует с тяжестью обструкции [92]. Значительное увеличение остаточного объема легких приводит к снижению жизненной емкости легких и ее доли в структуре общей емкости. У больных с тяжелой обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) $< 40\%$ долж.) определяется снижение диффузионной способности легких [95]. Показатели вентиляционной функции коррелируют с возрастом и массо-

ростовыми характеристиками пациентов [94, 95]. Вентиляционные нарушения и следующий за ними вентиляционно-перфузионный дисбаланс приводят к развитию гипоксемии. При проведении эхо- и доплер-кардиографии у взрослых больных МВ значения эхокардиографических параметров в большинстве случаев остаются в пределах нормы. Однако у больных с тяжелой обструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ долж.) могут быть выявлены повышение давления в малом круге кровообращения, нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка [96].

Микробиология

Микробиологический анализ мокроты крайне важен для постановки диагноза, для определения прогноза течения болезни и прицельного назначения антибактериальной терапии. «Микробный пейзаж» при МВ достаточно характерен. В раннем

детском возрасте доминируют *S. aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем присоединяются *P. aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Дыхательные пути взрослых больных МВ значительно чаще, чем в детской клинической практике, инфицированы *P. aeruginosa* [97, 98] и другими мультирезистентными грамотрицательными возбудителями. Присоединение синегнойной инфекции может иметь различные последствия для больного — от бессимптомного носительства до значительного ухудшения течения заболевания с выраженной активизацией воспалительного процесса и ухудшением функциональных показателей. Хроническое инфицирование мукоидным штаммом синегнойной палочки является характерной чертой течения МВ у подростков и взрослых [99–101]. Частота выявления синегнойной палочки среди старших возрастных групп при МВ составляет, по данным различных авторов, 50–70%. Согласно Национальному регистру больных муковисцидозом Российской Федерации, в 2021 г. доля пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, составила 25,4% среди детей и 53,2% среди взрослых, в целом по группе — 33,6% [23]. Аналогичные данные регистра США 2021 г. демонстрируют, что 28,4% пациентов имеют хроническую синегнойную инфекцию с таким же выраженным различием в частоте инфицирования среди взрослых и детей. Кроме того, в данном регистре отражена динамика двукратного снижения инфицирования *P. aeruginosa* у американских больных МВ за последние 15 лет: так, в 2006 г. доля таких пациентов составляла 55,1% [102]. Безусловно, эти данные свидетельствуют об эффективности противосинегнойной терапии и внедрения мер по профилактике перекрестного инфицирования. Хронической синегнойной инфекции предшествуют месяцы интермиттирующей или низкой степени колонизации. Повышение уровня специфических антител может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста микроколоний *P. aeruginosa*. Эрадикация синегнойной инфекции возможна только на стадии ранней колонизации; *P. aeruginosa* обладает гипермутабельностью, которая улучшает ее адаптацию к бронхиальному секрету, облегчает хронизацию процесса, способствует ранней трансформации гладкой формы в мукоидную высокорезистентную форму. Все это диктует необходимость прервать процесс на стадии начальной колонизации. Клинические исследования по влиянию агрессивной антибиотикотерапии при инфицировании *P. aeruginosa*, начатые в 1980-х гг., показали, что активная антибактериальная терапия может блокировать или, по крайней мере, замедлить переход от ранней и интермиттирующей колонизации к хронической инфекции [103]. Она ведет к значительному уменьшению частоты высеваемости *P. aeruginosa* у больных МВ, большая часть которых длительное время может оставаться свободной от синегнойной инфекции [104, 105].

В течение последних лет во всем мире растет число больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями — *Achromobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*, характеризующимися множественной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Инфицирование бактериями *B. cepacia complex*, особенно *B. cenocepaci* и *B. multivorans*, часто приводит к развитию тяжелых обострений хронического бронхита и мультилобарной пневмонии, резистентной к антибактериальному лечению и септицемии, что значительно ухудшает прогноз [106–108]. Медиана выживаемости больных, инфицированных возбудителем *B. cepacia complex*, на 10 лет ниже общей для больных МВ [109]. В связи с этим сохраняется актуальность по профилактике перекрестного инфицирования и соблюдения правил амбулаторного приема и госпитализации больных МВ [110].

Верхние дыхательные пути

Затемнения при рентгенографии придаточных пазух носа определяются почти у всех больных МВ [111]. При этом клинические проявления поражения верхних дыхательных путей, по данным различных авторов, отмечаются у 33–100% [112, 113] больных МВ. Хронический воспалительный процесс в носоглотке приводит к формированию назальных полипов у 25–40% больных преимущественно в подростковом возрасте [114].

Нарушение ионного транспорта в клетках респирационного эпителия, приводящее к повышению вязкости слизи, влечет за собой блокаду соустьев околоносовых пазух и подрывает систему клиренса верхних дыхательных путей с формированием хронического риносинусита. Ведущими клиническими признаками поражения слизистой оболочки носа являются постоянная заложенность, ринорея, постназальный затек, головная боль, ночной храп, нарушения обоняния, извращение вкуса [115]. Однако указанные выше симптомы часто недооцениваются пациентом. Активные жалобы, обусловленные хроническим риносинуситом, предъявляют только 10% больных [116].

Внелегочные проявления муковисцидоза

Поджелудочная железа

Клиническим проявлением кистозного фиброза поджелудочной железы является экзокринная недостаточность, которая связана с основным генетическим дефектом МВ и определяется «тяжелым» генотипом — с 2 мутациями I, II или III классов, при которых белок CFTR практически полностью отсутствует на апикальной мембране. Панкреатическая недостаточность отмечается у 85% больных МВ и проявляется нарушением ассимиляции жира, стеатореей и отставанием в физическом развитии. Нарушение стула возникает уже с первых дней жизни. Для пациентов, не получающих соответствующего

лечения, характерен вторичный дефицит жирорастворимых витаминов – А, Е, D и К.

У взрослых пациентов значительно чаще, чем у детей, определяется «мягкий» генотип, т. е. одна или обе мутации IV и/или V класса, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [23, 24]. В связи с этим во взрослом возрасте экскреторная недостаточность поджелудочной железы определяется у меньшего числа больных и требует верификации с помощью определения эндогенной эластазы в фекалиях.

СД развивается преимущественно у подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β -клеток островков Лангерганса. По данным регистра США (2014), объединившего сведения о 27 тыс. пациентов, СД развился у 34% взрослых и 6% детей с МВ [24].

Кишечник

Нарушение транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождается закупоркой ее дистальных отделов густым, вязким меконием и развитием мекониевого илеуса у 6–20% новорожденных с МВ. За редким исключением картина мекониевого илеуса свидетельствует о МВ. В более позднем возрасте у 20% больных возможна обструкция просвета кишечника на уровне илеоцекального угла клейким секретом слизистой оболочки и каловыми массами, формированием «эквивалента мекониевого илеуса» или синдромом дистальной интестинальной обструкции [117, 118]. Другой причиной интестинальной обструкции у больных МВ может служить инвагинация тонкой кишки. Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных – как правило, в возрасте 1–3 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже [119].

Печень и желчевыводящие пути

Поражение гепатобилиарной системы – прямое следствие основного дефекта при МВ. Признаки фиброза печени той или иной степени отмечаются практически у всех больных МВ, а у 5% больных развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии. В 2% случаев печеночная недостаточность становится причиной смерти больного. Желчнокаменная болезнь отмечается у 10–30% больных, причем частота холелитиаза не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов [65].

Потовые железы

Экскрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель в ~ 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей

жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – основного лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата, при гипертермии и избыточной физической нагрузке потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, гипохлоремическому алкалозу и подверженности тепловому удару [120].

Репродуктивная система

Почти у всех мужчин (97%), больных МВ, развивается обструктивная азооспермия, вызванная обструкцией, атрофией или атрезией семявыносящих протоков. Это синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящего протока (*congenital bilateral aplasia of vas deferens* – СВAVD). Фертильные мужчины чаще всего имеют мутацию 3849+10kbC>T в компаунд-гетерозиготном положении. При этом сперматогенез не нарушен, что позволяет решить проблему бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения [121–123].

Репродуктивная система женщин при МВ не изменена. Возможно снижение детородной функции в связи с вторичной аменореей, вызванной истощением. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом являются изменения водного и электролитного состава слизистой оболочки шейки матки и цервикальной слизи. Число сообщений о случаях беременности и родов у женщин, больных МВ, неизменно растет. Исследование, проведенное в США в 2006 г., содержало анализ 216 случаев беременности у больных МВ, наступившей в возрасте от 15 до 38 лет. Его результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий в течении МВ у женщин, перенесших беременность, и других пациентов [124].

По данным регистра НИИ пульмонологии ФМБА (Москва), за период 1992–2013 гг. 28 больных МВ перенесли 30 беременностей, при этом их антропометрические и функциональные показатели были достоверно выше аналогичных показателей для остальных женщин, включенных в регистр [125]. Перенесенная беременность и роды не оказывают негативного воздействия на дальнейшее течение болезни и выживаемость больных с легкой и средней степенью поражения респираторной системы (ОФВ₁ >50%_{долж.}) и удовлетворительным нутритивным статусом.

Диагностика

Диагноз МВ подтверждается при наличии ≥ 1 характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции CFTR, такими как выявление клинически значимых мутаций гена CFTR или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. В РФ рекомендуется использование диагностических критериев (табл. 4), утвержденных Европейскими стандартами

Таблица 4. Диагностические критерии муковисцидоза

Положительный результат потового теста
и/или
2 мутации <i>CFTR</i> , вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 – www.cftr2.org)
и
неонатальная гипертрипсиногемия
или
характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

[126], Национальным консенсусом [127] и клиническими рекомендациями [91].

Ключевым подходом к ранней диагностике МВ в РФ является проведение **неонатального скрининга** у всех новорожденных с 2007 г. [128, 129]. Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ), ИРТ повторно, потовая проба. На 1-м этапе в крови новорожденных (2–3-й день у доношенных, 7–8-й – у недоношенных) выявляют уровень ИРТ. В случае превышения порогового уровня ИРТ на 21–28-й день жизни проводят повторный тест. При положительном ретесте выполняется потовая проба. Если и она оказывается положительной, это расценивается как положительный результат скрининга.

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, – первые 2 мес. жизни.

Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики МВ и проводится как минимум дважды. В РФ используются 2 методики потового теста:

- 1) классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959). Норма – до 30 ммоль/л, пограничные значения – 30–59 ммоль/л, положительный результат – ≥ 60 ммоль/л (при навеске пота ≥ 100 мг). Уровень хлоридов > 150 ммоль/л должен быть подвергнут сомнению;
- 2) определение проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов (таких как *Nanoduct*; *ELITechGroup Inc.*, США). Положительным результатом для МВ считается показатель > 80 ммоль/л, пограничным значением – 50–80 ммоль/л, нормальным – < 50 ммоль/л. Показатели проводимости > 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

При пограничных значениях потовой пробы рекомендуется наблюдение в центре МВ до окончательного принятия решения о диагнозе.

Молекулярно-генетическая диагностика

Проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* рекомендуется: новорожденным с повышенным

уровнем ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом; пациентам с пограничными значениями потовой пробы; больным с клиническими проявлениями МВ; лицам с *CFTR*-ассоциированными заболеваниями (панкреатитом, врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока / обструктивной азооспермией); родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию); женщинам после рождения первого ребенка с МВ, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с МВ; донорам гамет и эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО; ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации; супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти преимплантационное генетическое тестирование для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений).

Применяется следующая поэтапная стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ:

1. Проводят поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый.
2. Выполняют расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования генома (MPS/NGS). Применение данного метода необходимо при назначении *CFTR*-модуляторов с целью исключения комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии.
3. Для выявления перестроек, охватывающих несколько экзонов / интронов, используют такие технологии, как мультиплексная лигазная зондовая амплификация (MLPA) либо количественная флуоресцентная мультиплексная (QFMP) полимеразная цепная реакция [91].

Для решения вопроса о диагнозе при пограничных значениях потового теста и выявлении редких генетических вариантов гена *CFTR* применяют метод определения разности назальных потенциалов – измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающее нарушение функции хлорного канала. Используются ректальные биоптаты, полученные при ректороманоскопии [91].

Лечение

Исходя из клинической, функциональной и микробиологической картины МВ строится тактика лечения, позволяющая воздействовать на различные звенья патогенеза. Программа активной терапии должна быть направлена на уменьшение выраженности основных факторов риска летального исхода [130]. Этими факторами являются «тяжелый» генотип, снижение массы тела, ухудшение респираторной функции, инфицирование дыхательных путей грамотрицательной микрофлорой, женский пол, возраст [131, 132]. Три из них – нутритивный статус пациента, степень бронхиальной обструкции и инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* – доступны лечебному воздействию. В соответствии с этим формируются 3 основных направления в лечении МВ:

- поддержание нутритивного статуса;
- уменьшение бронхиальной обструкции;
- антибактериальная терапия.

Поддержание нутритивного статуса

Массо-ростовые характеристики больного тесно связаны с выраженностью бронхолегочной патологии, так как снижение массы тела может быть результатом метаболической реакции на активный инфекционно-воспалительный процесс в легких. В то же время 85–90% пациентов с МВ страдают внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина) в двенадцатиперстной кишке [54]. При проведении заместительной терапии больным МВ следует назначать микрогранулированные ферменты поджелудочной железы с рН-чувствительной оболочкой в дозе 500–1000 ЕД/кг липазы во время основного приема пищи и ½ этой дозы – при дополнительном приеме пищи. Активность панкреатических ферментов может быть понижена на фоне повышения кислотности желудочного сока [133]. В этом случае максимальный эффект заместительной ферментной терапии достигается назначением антацидных препаратов (блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и/или ингибиторов протонной помпы).

Адекватная ферментная терапия позволяет рекомендовать больным МВ высококалорийную диету, обеспечивающую 120–150% возрастной нормы, причем 35–40% энергетической потребности – за счет жиров. Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам с индексом массы тела < 18 кг/м² дозе 800–900 ккал/сут в качестве дополнения к основному рациону. Больным с выраженным дефицитом массы тела проводят ночную гипералиментацию – зондовое кормление с использованием назогастрального зондирования или гастростомы [134].

Больные с панкреатической недостаточностью должны ежедневно получать жирорастворимые витамины А, D, Е и К, оптимально – в водорастворимой

Таблица 5. Рекомендуемые суточные дозы витаминов для больных муковисцидозом

Витамин	Суточная доза
D	800–2 000 МЕ
E	100–400 МЕ
K	2–10 мг в нед.
A	4 000–10 000 ЕД

форме (табл. 5). Пациентам с сохранной функцией поджелудочной железы необходим прием витамина Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста [135].

Внезапное снижение массы тела больного, сопровождаемое появлением жажды, полиурии, полидипсии, чаще всего служит клиническим проявлением СД. МВ-зависимый СД характерен преимущественно для подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β-клеток островков Лангерганса. СД развивается у 15–20% взрослых больных МВ. Пациенты с МВ-зависимым СД нуждаются в обязательной заместительной терапии инсулином [136].

Уменьшение бронхиальной обструкции

Бронхиальная обструкция – главный компонент патогенетической цепочки в болезни легких при МВ. Снижение БП вызвано отеком слизистой оболочки и разрушением стенки бронха в результате нейтрофильного воспаления, скоплением вязкого секрета, наличием бронхоспазма. Бронхиальную обструкцию при МВ можно уменьшить с помощью бронходилататоров и муколитических препаратов в сочетании с приемами кинезитерапии, назначением противовоспалительных препаратов и антибактериальной терапии [137–139].

В качестве **бронхолитической терапии** рекомендованы препараты таких групп, как селективные β₂-агонисты или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими [140–142]. Добавление длительнодействующего антихолинергического бронходилататора – тиотропия бромида – к базисной терапии взрослых пациентов в течение 6 мес. позволило снизить тяжесть клинических симптомов (шкала *Paggiaro*) и повысить толерантность к физической нагрузке [143].

Муколитики – обязательная, патофизиологически обусловленная составляющая лечения МВ, обеспечивающая разжижение патологически вязкой мокроты больного и очищение бронхиального дерева. При тяжелом состоянии, вызванном МВ, оправдано сочетанное применение различных групп муколитических препаратов. Возможна комбинация способов введения (предпочтительно ингаляционного, а также внутривенного и перо-

рального). В клинической практике используется *дорназа альфа* – препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик, копия человеческого фермента ДНКазы, который фрагментирует длинные цепи ДНК, высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов и накапливающиеся в бронхиальном секрете, и таким образом улучшает реологические свойства мокроты [144]. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [145–147]. Показано, что длительное лечение ДНКазой (от 2 до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс ОФВ₁ у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие, снижая концентрацию IL-8 [148].

Ингаляции 7%-ного раствора NaCl повышают концентрацию соли в бронхиальном секрете, что приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, а также снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования [149]. По данным проведенных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных МВ, по сравнению с контрольной группой [149, 150]. Добавление 0,1%-ного раствора гиалуроновой кислоты обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увеличивает увлажняющие свойства раствора [151, 152].

Сухой порошок маннитола для ингаляций обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. Препарат улучшает гидратацию дыхательных путей, способствуя диффузии внеклеточной жидкости, вызывает стойкий клинический эффект [153, 154].

Эффективность муколитической терапии зависит от качества проводимой **кинезитерапии**: это комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционные методики – перкуссионный массаж и постуральный дренаж много лет были основой дренажных процедур при МВ [155, 156]. Однако с возрастом пациентов растет их потребность в независимости, в т. ч. в самостоятельном проведении кинезитерапии. В связи с этим разработаны методики самостоятельных упражнений: аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используется также флаттер, усиливающий вибрацию бронхиальной стенки, и РЕР-система (*positive expiratory pressure*) для создания положительного давления на выдохе и предотвращения экспираторного коллапса [157, 158]. В некоторых работах показано преимущество последней методики перед традиционными [159, 160]. Ежедневные упражнения в течение 6 нед. позволяют достоверно улучшить вентиляционную

функцию легких, снизить одышку и повысить толерантность к физической нагрузке [161].

Антибактериальная терапия

В силу прогрессивно прогрессирующего течения хронической респираторной инфекции при МВ антибактериальная терапия требует активного и систематического подхода. Во многих исследованиях было показано снижение интенсивности воспалительного процесса в результате назначения адекватной антибактериальной терапии [162]. Одним из приоритетных направлений в увеличении продолжительности жизни и улучшении прогноза при МВ является дальнейшая разработка стратегии оптимальной антимикробной терапии, в отношении которой существует несколько опубликованных зарубежных и отечественных согласительных документов и рекомендаций [91, 163–165]. До настоящего времени нет единого мнения о том, насколько долго и часто следует применять антибиотики у больных МВ. Отмечается отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения хронического бронхита) назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также к проведению плановых курсов антибактериальной терапии с профилактической целью. При МВ особенностью лечения является применение максимально возможных доз антибиотиков, в ряде случаев – даже превышение их по показаниям и решению врачебной комиссии. Назначение антибактериальных препаратов должно осуществляться согласно актуальной антибиотикограмме, однако в ряде случаев необходимо ориентироваться на опыт предшествующих курсов антибактериальной терапии [91].

При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *S. aureus*, назначаются курсы антибиотикотерапии продолжительностью до 2 нед. Чаще применяются противостафилококковые таблетированные антибиотики (цефалоспорины I–II поколения, макролиды, котримоксазол, клиндамицин, фузидиевая кислота, рифампицин, линезолид). При тяжелом обострении гнойного бронхита и/или неэффективности пероральной антибактериальной терапии широко применяются цефалоспориновые антибиотики I–III поколения парентерально, аминопенициллины, в ряде случаев – карбапенемы или линезолид. При обострении, вызванном метициллинорезистентным стафилококком (MRSA), следует назначать ванкомицин, линезолид, цефтаролина фосамил. Кроме того, проводится длительное лечение, направленное на эрадикацию MRSA и включающее санацию легочных и внелегочных источников возбудителя (туалет носоглотки, гастростомы, внутривенных портов, обработка дезинфектантами кожи).

При высеве *P. aeruginosa* рекомендованы курсы внутривенной антибактериальной терапии с использованием ≥ 2 антибактериальных препаратов продолжительностью 14–21 день, а при появлении

признаков обострения хронического гнойно-воспалительного процесса в легких или в плановом порядке — каждые 3 мес. [165, 166]. Частое назначение курсов системных антибиотиков основано на том наблюдении, что показатели легочной функции улучшаются во время проведения антибактериальной терапии и этот эффект сохраняется в течение 1–2 мес. после завершения приема. Таким образом, режим ежеквартального проведения курсов антибактериальной терапии позволяет восстанавливать легочную функцию и поддерживать ее в стабильном состоянии.

С возрастом больного МВ растет число обострений хронического инфекционного процесса в легких. Критериями начинающегося обострения являются: повышение температуры тела, снижение массы тела, обнаружение новых возбудителей в мокроте, кровохарканье, усиление кашля, усугубление одышки, увеличение количества мокроты. Суммирование их нашло отражение в критериях *Fuchs*. Эффективными показателями обострения могут служить десатурация гемоглобина, снижение ОФВ₁ на $\geq 10\%$, изменения в рентгенологической картине [165, 166].

Наиболее часто применяемыми сочетаниями противосинегной препаратов являются β -лактамы (цефтазидим, меропенем, имипенем / циластатин, цефепим, цефоперазон, пиперациллин / тазобактам, тикарциллин / клавуланат, цефтазидим / авибактам, цефоперазон / сульбактам, цефепим / сульбактам, биापенем, азтреонам, цефтолозан / тазобактам и др.) в сочетании с аминогликозидами, фторхинолонами, полимиксинами. Препараты из группы хинолонов, чаще всего дифторированный хинолон ципрофлоксацин, единственные из противосинегной группы удобны для приема внутрь и часто применяются для лечения обострений легкой и средней степени тяжести.

Курсы противосинегной терапии проводятся в следующих случаях:

- при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* в целях предупреждения развития хронической синегнойной инфекции;
- для предупреждения прогрессирования хронического гнойного бронхита (в плановых курсах у больных хронической синегнойной инфекцией);
- при обострении хронического бронхита, пневмонии у больных хронической синегнойной инфекцией [167].

При тяжелом обострении хронического гнойного бронхита или пневмонии, вызванном возбудителями *B. cepacia complex*, рекомендуется комбинация из ≥ 2 антибиотиков [168, 169]. Следует отметить парадоксальную чувствительность *B. cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia* к котримоксазолу (триметоприм + сульфаметоксазол).

Частые госпитализации, связанные с внедрением тактики активной терапии, в значительной степени нарушают течение повседневной жизни пациента, слишком часто прерывая работу или учебу. Вну-

тривенная антибактериальная терапия в домашних условиях широко применяется во многих специализированных центрах. При домашнем лечении значительно менее нарушается течение повседневной жизни больного, не прерывается его работа или учеба. Сокращение числа госпитализаций позволяет избежать перекрестного инфицирования больных, а также уменьшает материальные затраты, связанные с госпитализацией [170–176]. При тяжелой форме обострения необходима госпитализация, безусловными показаниями к которой являются фебрильная температура, признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН), кровохарканье и пневмоторакс [165, 167].

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляционная антибактериальная терапия назначается как самостоятельно, так и в дополнение к пероральной и парентеральной антибактериальной терапии при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете. Тактика ингаляционной антибактериальной терапии при МВ описана в консенсусах [127, 163], ряде обзоров [165, 167, 170, 176] и клинических рекомендациях 2021 г. [91]. Разработаны специальные ингаляционные формы (растворы и порошки) колистиметата натрия, тобрамицина, азтреонама лизина, левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина.

В России в настоящее время широко используются ингаляционные формы тобрамицина и колистиметата натрия. Многочисленные мультицентровые испытания [177–179] доказали безопасность и клиническую эффективность ингаляционного тобрамицина, снижение числа обострений, улучшение респираторной функции и уменьшение колонизации синегнойной палочки в группе больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой.

Колистиметат натрия в ингаляциях применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, более 30 лет, однако контролируемых исследований не так много. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция колистиметата натрия уменьшает симптоматику и замедляет деградацию показателей функции внешнего дыхания [180, 181]. В сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина ингаляционный колистиметат натрия приводил к эффективной эрадикации *P. aeruginosa* на 24 мес. у $> 80\%$ получавших лечение пациентов с МВ [182].

Для ингаляций антибиотиков в форме раствора рекомендуются компрессорные ингаляторы, а также электронные небулайзеры, в основе работы которых лежит распыление жидкости в результате вибрации пьезоэлемента и просеивания жидкости через мельчайшие отверстия в металлической мембране — меш-технология (англ. *mesh* — сито). [179]. Для тобрамицина и колистиметата натрия разработана и зарегистрирована порошковая ингаляционная

форма. Простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход могут увеличить приверженность больных к лечению. Однако порошковая форма антибиотика чаще, чем раствор, вызывает кашель, и его эффективность зависит от инспираторного потока пациента, что ограничивает использование препаратов у определенной группы больных [183, 184].

Ежедневная ингаляционная терапия больного МВ строится следующим образом: процедуры начинаются с ингаляции бронходилататора, если это показано, затем — ингаляции прием муколитика, затем через 10–15 мин — кинезитерапия, откашливание, после паузы — ингаляция антибиотика.

Лечение осложнений

Согласно классификации МВ, к его осложнениям относятся:

- абсцессы;
- ателектазы;
- пневмо-, пиопневмоторакс;
- кровохаркание, кровотечение;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
- полипоз носа;
- мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса;
- цирроз печени (с портальной гипертензией и без нее)
- отставание в физическом развитии; белково-энергетическая недостаточность;
- нарушение толерантности к углеводам, МВ-ассоциированный СД;
- снижение минеральной плотности костной ткани, вторичный остеопороз;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- синдром псевдо-Барттера.

Течение МВ отмечено ростом числа осложнений заболевания, требующих интенсивной терапии [5].

Пневмоторакс

Пневмоторакс, по данным Национального регистра, в РФ встречается ежегодно у 2,39% взрослых пациентов с МВ, что намного чаще, чем у детей. Самой частой причиной пневмоторакса при МВ является разрыв субплевральных булл. Пневмоторакс является плохим прогностическим признаком. В анализе базы *Cochrane* 2012 г. отмечено, что в 1990–1999 гг. смертность среди больных пневмотораксом в анамнезе составила 48,6%, без пневмоторакса — 12,2% [186]. Рецидив пневмоторакса возможен в 50–70% случаев. Лечение пневмоторакса у пациентов с МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по пневмотораксу с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента [187–189]. Пневмоторакс объемом Б 15% не требует инвазивных вмешательств. Для ускорения процесса разрешения пневмоторакса следует назначить кислород (3–4 л/мин). При объеме более 15% необходимо активное дренирование плев-

ральной полости. При отсутствии эффекта в течение 5–7 дней, а также при рецидивах его рассматривается необходимость применения плевродеза. В таком случае манипуляцией выбора является локальный химический плевродез или плеврэктомиа. К таким операциям, как резекция субплевральных булл, необходимо относиться с осторожностью, учитывая возникновение дополнительного спаечного процесса, что может затруднять в дальнейшем трансплантацию легких.

Кровохарканье

Легочное кровотечение встречается ежегодно у 6,1% взрослых пациентов [23], кровохарканье разной интенсивности — чаще. Причина развития этих осложнений заключается в ремоделировании легочной ткани и развитии патологически извитых и увеличенных бронхиальных артерий. В ряде случаев ангиографически не подтверждается развитие патологических бронхиальных артерий и причиной кровохарканья является эрозивное поражение слизистой бронхоэктазов. Лечебные мероприятия включают в себя снижение активности гнойного воспаления в бронхах, гемостатическую терапию и хирургическое пособие. В качестве гемостатической терапии у пациентов с кровохарканьем следует применять этамзилат (внутривенно или внутрь) и/или ингибиторы фибринолиза: аминокaproновую и транексамовую кислоту. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови: свежесамороженная плазма, фактор свертывания крови VIII, факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс), эптаког альфа (активированный) [186, 189–191]. Курс гемостатических препаратов назначается на несколько дней до купирования кровохарканья. На высоте легочного кровотечения дополнительный эффект может оказать обкладывание грудной клетки льдом.

При возникновении кровохарканья у пациентов с МВ на фоне манифестации обострения бронхолегочного процесса обязательно назначают антибиотики [187, 190].

Рекомендовано проведение бронхоскопии пациентам с кровохарканьем на фоне МВ по показаниям во время кровотечения/кровохарканья с целью выяснения источника кровотечения, как этап подготовки к дальнейшему хирургическому пособию, непосредственного купирования кровохарканья проведением бронхоблокации, санации трахеобронхиального дерева от сгустков крови при проведении искусственной вентиляции легких [187, 190].

Массивное легочное кровотечение угрожает жизни больного. При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [187–190]. Процедурой выбора в этом случае является ангиография с эмболизацией

бронхиальных артерий — достаточная простая, заключающаяся в эндоваскулярной эмболизации кровоточащего сосуда инертными материалами. Эмболизация позволяет купировать эпизоды кровохарканья или значительно отсрочить следующие в $2/3$ случаев. Также может проводиться эндоскопическая клапанная бронхолокация. Однако в 26–46% случаев после эмболизации бронхиальных артерий происходят повторные эпизоды кровохарканья или легочного кровотечения [192].

Резекция кровоточащего сегмента, доли или целого легкого может проводиться только в чрезвычайных случаях по витальным показаниям.

Нарастание легочных кровотечений и невозможность их контролировать эмболизацией — показание для рассмотрения пациента как кандидата на трансплантацию легких.

Острая дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность (ДН) — это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_aO_2) < 80 мм рт. ст. (сатурация гемоглобина кислородом (SpO_2) 95%) и/или парциальное напряжение углекислого газа (P_aCO_2) > 45 мм рт. ст. По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) ДН. С клинической точки зрения целесообразно еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (ОДН на фоне ХДН).

Главная причина смерти больных МВ — ОДН, которая чаще формируется на фоне уже существующей ХДН. К ХДН у пациентов с МВ приводят структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводящие к снижению абсолютной площади газообмена. Причинами развития ОДН являются обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Также важными компонентами в развитии ДН у пациентов с МВ является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

«Золотой стандарт» диагностики нарушений газообмена — забор анализ крови на кислотно-основное состояние из лучевой артерии.

Основным подходом к лечению ОДН при МВ служит устранение причины обострения: антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая терапия, терапия глюкокортикоидными препаратами, разрешение пневмоторакса, кислородотерапия, респираторная поддержка.

Кислородотерапия — основной метод в лечении гипоксемической ДН, обычно достаточно небольших потоков (1–3 л/мин). Рекомендовано проведение кислородотерапии при $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. в покое или при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [193,

194]. Кислородотерапия рекомендована не менее 15–24 часов в день. Целевой уровень SpO_2 — 90–92%.

При рефрактерной гипоксемии или при нарастании гиперкапнии, респираторного ацидоза и утомления дыхательной мускулатуры больного необходима респираторная поддержка. Госпитальная летальность больных МВ при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляет 70–100% [195, 196]. Если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН разрешима, то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасующим мероприятием. Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) — безопасный и эффективный метод терапии ОДН, который позволяет свести до минимума число инфекционных и механических осложнений, повышает выживаемость больных [197]. После разрешения ОДН НВЛ может применяться для терапии сохраняющейся тяжелой, но стабильной ХДН. Проведение НВЛ возможно в отделениях пульмонологического профиля, терапевтических отделениях, в домашних условиях. НВЛ рекомендована при гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ [198–200]. Целью ее проведения является нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [185, 186].

Показаниями к НВЛ при ОДН служат (при соблюдении 3 условий):

- тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание;
- частота дыхания > 25 мин⁻¹;
- респираторный ацидоз ($pH < 7,35$) и гиперкапния ($P_aCO_2 > 45$ мм рт. ст.);
- выраженная гипоксемия ($P_aO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.

ХДН является показанием для рассмотрения направления пациента на трансплантацию легких. У больных, переживших эпизоды ОДН, находящихся в состоянии ХДН, долгосрочные перспективы связаны только с возможностью проведения трансплантации легких. В этом случае НВЛ приобретает роль «моста к трансплантации». С 2011 г. в России работает совместная программа НИИ пульмонологии ФМБА и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по трансплантации легких у больных МВ.

Цирроз печени

При развитии хронической печеночной энцефалопатии, асцита, варикозно расширенных вен пищевода и желудка III–IV степени и кровотечения из них проводится терапия согласно соответствующим клиническим рекомендациям [65, 127, 201]. Формирование таких осложнений встречается нечасто, но, тем не менее, требуют экстренных мер лечения. Ряду пациентов может понадобиться трансплантация печени. Пациент с МВ в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего

дыхания направляется к врачу-трансплантологу для оценки возможности проведения трансплантации печени [123, 126, 202]. Трансплантация печени – радикальный метод лечения. Первая операция в РФ была проведена только в 2009 г.

Полипоз носа

При наличии хронического риносинусита (ХРС) промывают полость носа изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами 2 раза в сутки (или чаще по показаниям) ежедневно перед проведением ингаляций в полость носа дорназой альфа [203, 204]. Также проводят терапию ГКС в виде назального спрея при наличии назального полипоза [205–207].

Эндоскопическое хирургическое лечение ХРС на фоне муковисцидоза рекомендуется: при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией легких [208–211]. Для детей и взрослых пациентов оптимальным методом хирургического лечения ХРС во всем мире признана расширенная эндоскопическая функциональная риносинусохирургия (*functional endoscopic sinus surgery* – FESS) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. По классификации *P.J. Wormald*, расширенная FESS включает в себя полипотомию в сочетании с полисинусотомией (максимально широким вскрытием всех пораженных полипозом пазух, расширением соустьев верхнечелюстных пазух до 7 мм и более, вскрытием клеток решетчатого лабиринта с обнажением основания черепа).

Аспергиллез легких

Результаты исследований свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus spp.* возникает у 22% пациентов с МВ, а различные варианты аспергиллеза – в 9,2% [212]. Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с МВ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, АБЛА, ХАЛ и инвазивный аспергиллез (ИА) [213–216]. Наиболее частый вариант у пациентов с МВ – АБЛА, частота которого у подростков и взрослых пациентов с МВ составляет 10–15%, у детей младшего возраста встречается реже [217, 218].

Для этиотропной терапии при АБЛА и ХАЛ применяются антимикотические препараты [217–220]. При АБЛА рекомендовано применение системных ГКС и противогрибковых лекарственных средств

группы триазолов (вориконазола и итраконазола) [214, 215, 219]. Позаконазол применяют при непереносимости или невозможности применения вориконазола или итраконазола. Использование системных ГКС рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы триазолов [214, 215, 219].

Во время ремиссии пациенты в специфической терапии не нуждаются. При рецидиве АБЛА вновь применяют вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес., при выраженном БОС – преднизолон или метилпреднизолон.

Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению триазолов является зависимость от кортикостероидов для системного применения, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. Применение противогрибковых лекарственных средств группы триазолов у пациентов АБЛА позволяет достоверно уменьшить применение кортикостероидов для системного применения, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА [220, 221].

Пациенты с ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива. Основу антимикотической терапии составляет применение пероральных вориконазола или итраконазола. Каспофунгин, а также амфотерицин В (липосомальный) или амфотерицин В (липидный комплекс) или обычный назначают внутривенно при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов. Альтернативный метод лечения – внутривенное введение амфотерицина В.

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты. Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы кортикостероидов для системного применения. Хирургическое вмешательство – важный компонент комплексной терапии ХАЛ. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%. Антимикотики, применяемые при АБЛА и ХАЛ указаны в клинических рекомендациях [91].

Мекониевый илеус

При неосложненном мекониевом илеусе у пациентов с МВ возможна консервативная терапия для ликвидации непроходимости кишечника при соблюдении необходимых условий:

- отсутствия рентгенологических признаков хирургических осложнений;
- отсутствия патологического отделяемого из желудка;
- отсутствия болевого синдрома;
- компенсированного метаболического и волемиического статуса [222–224];

Проводятся следующие консервативные мероприятия:

- пероральное введение водорастворимого контрастного вещества с рентгенконтролем пассажа по ЖКТ (А06.17.002 – рентгенконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке);
- муколитики перорально (N-ацетилцистеин в разведении 1 : 5 в дозе 1,0 мл/кг);
- высокая очистительная клизма с муколитиками (N-ацетилцистеином) под ультразвуковым контролем заполнения кишечника или без такового максимально щадящим способом, выверенным объемом жидкости;
- повторное тугое контрастирование толстой кишки рентгеноконтрастными водорастворимыми растворами с созданием колоилеального рефлюкса [223].

Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [222–225]. Осложненная форма обструкции кишки приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишки, мекониевому перитониту или происходит образование гигантской мекониевой псевдокисты. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [203, 227].

Остеопороз

Задачами лечения остеопороза являются: предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей – обеспечение нормального роста. Колекальциферол рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D в виде приема 1 раз в день ежедневно или 1 раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(OH)D сыворотки не менее 30 нг/мл, или 75 нмоль/л (табл. 6) [202, 227–229].

Терапию остеопороза при МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [230–232]. При лечении бисфосфонатами у пациентов с МВ получены доказательства увеличения минеральной плотной костей. Однако малое число наблюдений не позволило выявить сни-

жение риска переломов при длительности лечения 2 года [233]. Длительность лечения бисфосфонатами определяется индивидуально. Назначаются бисфосфонаты в детской практике решением консилиума врачей или при разрешении этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка [234].

Синдром дистальной интестинальной обструкции

Для лечения синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) у пациентов с МВ с целью восстановления пассажа кишечника рекомендуются: при отсутствии признаков кишечной непроходимости – применение больших доз ацетилцистеина (600–1 200 мг в сутки, лактулозы (5–45 мл в сутки в 3 приема в зависимости от возраста), обильное питье, гиперосмолярные растворы, нормализация режима и дозировки приема панкреатических ферментов [127, 202, 235, 236]. При неэффективности проводимой консервативной терапии, признаках кишечной непроходимости необходимо оперативное лечение в соответствии с рекомендациями по кишечной непроходимости.

В настоящее время отсутствуют доказательства высокого уровня о преимуществе того или иного терапевтического вмешательства при СДИО ввиду небольшого числа исследований и редкости данной патологии у пациентов с МВ [237].

Синдром псевдо-Барттера

Лечение развившегося синдрома псевдо-Барттера у пациентов с МВ рекомендовано проводить препаратами калия хлорида, калийсберегающими диуретиками для профилактики электролитных нарушений [127, 202, 238, 239]. Пероральное введение хлорида калия возможно при снижении уровня калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л и отсутствии изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Внутривенная терапия применяется при снижении калия < 2,5 ммоль/л и наличии изменений на ЭКГ, при длительном нарушении состояния ребенка. Для профилактики гипокалиемии применяется доза 1–2 ммоль/кг по 7%-ному раствору калия хлорида. Терапевтическая доза вводится внутривенно из расчета ≥ 2 –4 ммоль/кг в зависимости от уровня калия в крови. В комплексной терапии используются калийсберегающие диуретики – спиронолактон (противопоказан детям до 3 лет) из расчета 1–3 мг/кг.

Отмена терапии проводится постепенно, после полной стойкой нормализации уровня электролитов в крови, при стабильных прибавках веса и под контролем концентрации электролитов в венозной крови.

Трансплантация легких

Трансплантация легких является шансом для больных МВ в случае, если ресурсы медикаментозной терапии исчерпаны. Пересадка легких может значительно удлинить продолжительность и улуч-

Таблица 6. Дозы колекальциферола и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с муковисцидозом

Возраст, годы	Профилактическая доза, МЕ	Максимальная лечебная доза, МЕ
0–3	1 500–2 000	2 000
4–10	2 000–3 000	4 000
11–18	2 000–4 000	10 000
> 18	2 000–4 000	10 000

шить качество жизни больных МВ. Показаниями к трансплантации служат выраженная ДН с ОФВ₁ < 30%^{долж.}, отсутствие противопоказаний, активное желание больного. В большинстве трансплантационных центров мира при МВ производится в основном двусторонняя пересадка легких. В связи с выраженной нехваткой донорских органов иногда проводится пересадка от живых доноров — по одной доле от каждого из родителей, однако эта операция вызывает множество этических возражений и возможна только в детском возрасте.

В соответствии с данными отчета *International Society for Heart and Lung Transplantation* (2020) пациенты МВ составили третью по численности группу больных в мире, которым выполнялась пересадка легких. Среди всех больных, перенесших трансплантацию легких в последние 10 лет, на долю лиц с МВ пришлось 16,2% всех показаний. Выживаемость больных после трансплантации неуклонно растет. Следует отметить, что пациенты с МВ, перенесшие пересадку легких, имеют более высокую выживаемость (медиана — 11,2 года) по сравнению с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких или легочным фиброзом, что, вероятнее всего, можно объяснить молодым возрастом данной когорты и редким наличием сопутствующих заболеваний, чем в более старших возрастных группах [240].

Генная терапия

После идентификации гена *CFTR* начались исследования по созданию нормальной копии гена *CFTR* для больных МВ [241]. Мишенью выбрали респираторный эпителий. На пути реализации этой задачи были выявлены серьезные ограничения.

Разрабатывалось несколько систем переноса генов — эффективных векторов: рекомбинантный аденовирусный вектор, аденоассоциированные вирусные векторы (парвовирусы), катионный липидный комплекс GL67A/pGM169 — комбинация липосомы (*cationicliposome* GL67A) и плазмиды (pGM169). Однако надежды, связанные с генотерапией, не оправдались в связи с низким уровнем переноса генной

конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также развитием как местных, так и системных воспалительных реакций [242].

В июне 2020 г. Фонд кистозного фиброза (*Cystic Fibrosis Foundation*; www.cff.org) объявлено о начале разработки специализированного средства доставки нормального гена *CFTR* в клетки легких людей с МВ (www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10161/4D-Molecular-Therapeutics) — 4DMT (или 4D-710), представляющего собой адаптированный вектор аденоассоциированного вируса (AAV).

CFTR-модуляторы: таргетная терапия

В настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, но созданы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. Оценка эффективности модуляторов CFTR основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR (табл. 7): корректоров и потенциаторов [243, 244].

Корректоры — лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса). Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов, представленное на рис. 13, направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов) [245, 246].

Таблица 7. Перечень CFTR-модуляторов для терапии муковисцидоза и статус их регистрации

Препарат (МНН)	Регистрация в РФ		Регистрация в Евросоюзе и/или США		Наличие в перечне ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР
	статус	год	статус	год			
Ивакафтор + лумакафтор С 1-х лет	+	(с 2 лет) 2020	+	(с 1 года) 2015	+	+	+
Элексакафтор + ивакафтор + тезакафтор	+	(с 6 лет) 2023	+	(с 2 лет) 2019	–	–	–
Ивакафтор	–		+	(с 4 мес.) 2012	–	–	+
Ивакафтор + тезакафтор С 6 лет	–		+	(с 6 лет) 2018	–	–	+

Примечание: МНН — международное непатентованное название; ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КР — клинические рекомендации.

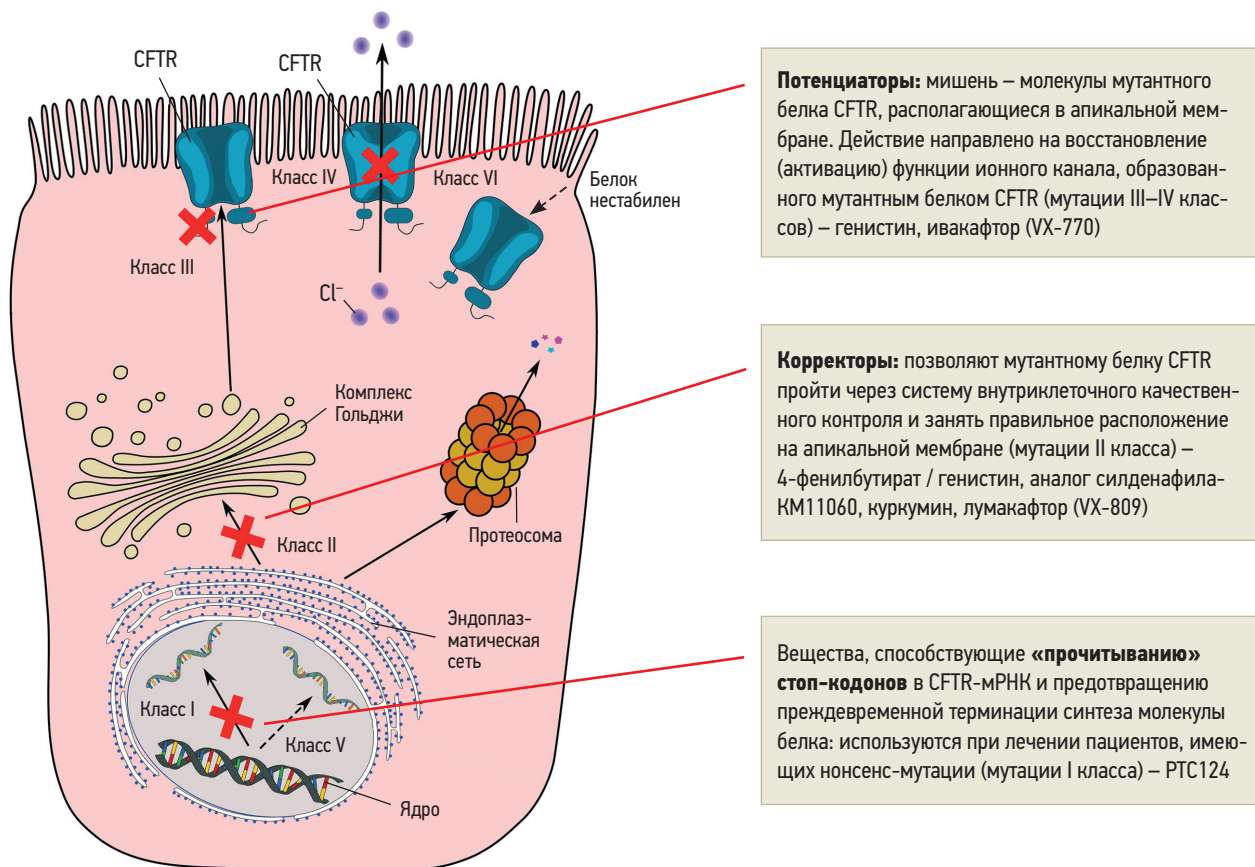


Рис. 13. Мишени действия различных модуляторов CFTR

Модуляторы CFTR первого поколения

Первый одобренный к применению потенциатор Калидеко® – **ивакафтор** – был разработан биотехнологической компанией *Vertex Pharmaceuticals* (США) и одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (**Food and Drug Administration** – FDA) в 2012 г. Он показан пациентам с 97 мутациями, приводящим к ограничению способности открытия CFTR-канала, когда количество белка достаточно, но работа канала нарушена. Ивакафтор потенцирует работу канала увеличением способности его к открытию. Клинические исследования пациентов, демонстрировали снижение уровня хлоридов пота в среднем со 100 до 51 мЭкв/л [247]. Препарат назначается с 4 мес., что приближено максимально к неонатальному скринингу и позволяет рано начать терапию.

Вторым CFTR модулятором и первым для пациентов – гомозигот по F508del в гене *CFTR* стал препарат Оркамби®: **лумакафтор [VX-809] + ивакафтор [VX-770]** [248]. Он также разработан компанией *Vertex Pharmaceuticals* (США) и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 1 года, принимается с интервалом 12 ч. Для детей 1–5 лет используют гранулы. Препарат оказывает двойное действие: лумакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, в результате чего улучшаются

процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR-канала, облегчающим транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности. Однако клинические испытания показали скромную эффективность препарата в улучшении функции легких и других результатов у субъектов, гомозиготных по генетическому варианту F508del, наиболее распространенному в мире [249, 250]. Несмотря на то, что лумакафтор + ивакафтор был одобрен FDA США в 2015 году, однако реальная клиническая эффективность его не высока, наблюдаются нежелательные побочные явления [251, 252].

Препарат Симдеко® (**VX-661 тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор**) показал более высокую эффективность и безопасность в клинической практике [253], чем лумакафтор + ивакафтор. Показан пациентам старше 6 лет со следующими мутациями: гомозиготы F508del/ F508del и гетерозиготы F508del / другая мутация (156 генетических вариантов на 02.02.21). В обзоре базы *Cochrane* модуляторов CFTR 1-го поколения было проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2 215 чел. и продолжительностью до 24 нед. [254]. Были сделаны следующие выводы: комбинированная терапия (лумакафтор + ивакафтор и тезакафтор + ивакафтор) приводит к одинаковым

небольшим улучшениям клинических результатов у пациентов с МВ, таким как повышение качества жизни и дыхательной функции и снижение частоты обострений со стороны легких.

Модуляторы CFTR второго поколения

Первым препаратом второго поколения стала тройная комбинация модуляторов Трикафта®: **элексакафтор (VX-445) + ивакафтор + тезакафтор**. Препарат предназначен для лечения пациентов в возрасте ≥ 2 лет с мутациями, встречающимися в 90% случаев. Появление нового корректора элексакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [255] Препарат показан носителям хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в т. ч. F508del.

Результаты исследования 3-й фазы (www.trikafta.com/study-information) показали увеличение ОФВ₁ на 13,8%_{исх.} на 4-й нед. терапии у пациентов с генотипом F508del / 1 мутация с минимальной функциональной активностью CFTR-канала, по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Зарегистрировано существенное снижение уровня хлоридов пота (на 41,2 ммоль/л) по сравнению с плацебо, которое сохранялось через 4 нед. и на протяжении всего исследования, а спустя 24 нед. составило в среднем 41,8 ммоль/л по сравнению с показателем группы плацебо. Отмечено значительное увеличение индекса массы тела – в среднем на 1 кг/м². Также исследования продемонстрировали, что эффективность препарата сохраняется в реальной клинической практике [251]

Заключение

Таким образом, МВ является генетически детерминированным заболеванием, основной патогенетический механизм которого связан с увеличением вязкости секрета экзокринных желез. При этом патология легких определяет клиническую картину и тяжесть течения болезни и является одной из наиболее частых причин смерти при МВ. Патоморфология легких определяется наличием множественных бронхо- и бронхиолоэктазов, выраженным воспалением, приводящим к структурным изменениям легочной ткани с развитием буллезной эмфиземы. Лечение больных МВ основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муко- и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментной и кинезитерапией. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации, восстановлением функции белка CFTR с помощью модуляторов и генетической коррекцией основного дефекта МВ.

Литература

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child.* 1938; 56(2): 344–399. doi: 10.1001/archpedi.1938.01980140114013.

2. Farber S: Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich Med Sci* 1945; 44: 587–594.

3. Littlewood J. Looking back over 40 years. Part I. *CFW Newsletter* 2004, ed.1, Issue 4. 39–50.

4. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62–80. doi: 10.1001/archpedi.1946.02020300069004.

5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545–549.

6. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12: 549–563.

7. Di Sant'Agnese PA, Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas in young adults. *Ann Intern Med.* 1959; 50(5): 1321–1330.

8. Schlesinger E.R., Bahlke A.M., Cohen A.R. Development of a state-wide program for the care of children with long-term illness. *Am J Public Health Nations Health* 1965; 55(7): 973–977. doi: 10.2105/ajph.55.7.973.

9. Kramm E.R, Crane M.M, Sirken M.G. et al. A cystic fibrosis pilot survey in three New England states. *Am J Public Health.* 1962; 52: 2041–2057. doi: 10.2105/ajph.52.12.2041.

10. Sultz HA, Schlesinger ER, Mosher WE. The Erie County survey of long-term childhood illness. I. Methodology. *Am J Public Health Nations Health.* 1966; 56(9): 1461–1469. doi: 10.2105/ajph.56.9.1461.

11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(1): 7–26. doi: 10.1016/j.jcf.2004.12.002.

12. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn J. for the Consensus Study Group Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies *J Cystic Fibrosis* 2012; 11: 461–479. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.

13. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз, современный подход к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал.* 1997; 5(17): 1136–1142.

14. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(6): 95–101.

15. Амелина Е.Л. Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. *Пульмонология.* 2001; 3: 61–64.

16. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J.* 2007; 29(3): 522–526. doi: 10.1183/09031936.00099506.

17. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Терапевтический архив* 2012; 3: 54–58.

18. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2002. 256.
19. Tsui L-C, Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Hum Genet* 1991; 20: 153–266. doi: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
20. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-T et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066–1073. doi: 10.1126/science.2475911.
21. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кусова З.А. и др. Неонатальный скрининг на муковисцидоз в РФ. Опыт Московского центра муковисцидоза. XI Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых», 24–25 мая 2013 года. М., 2013.
22. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2014 г. М.: Медпрактика-М, 2016.
23. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. / под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. М.: Медпрактика-М, 2022.
24. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report, Cystic Fibrosis. Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. URL: www.cff.org.
25. UK CF Registry. Annual data report 2013. Cystic Fibrosis Trust 2013. URL: www.cftrust.org.uk.
26. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2013. URL: www.cysticfibrosis.ca.
27. Cystic fibrosis in Australia 2013. 15th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. www.cysticfibrosisaustralia.org.au.
28. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013 www.ecfs.eu.
29. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2021 Доступно на: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf.
30. Zielenski J, Tsui LC: Cystic fibrosis: Genotypic and phenotypic variations. // *Annu Rev Genet* 29: 777–807, 1995 doi: 10.1146/annurev.ge.29.120195.004021.
31. Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, et al: Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in human bronchus. // *Nat Genet* 2: 240–247, 1992 <https://doi.org/10.1038/ng1192-240>.
32. Gregory RJ, Cheng SH, Rich DP, et al: Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. // *Nature* 347: 382–386, 1990. <https://doi.org/10.1038/347382a0>.
33. Davis PB: Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis (Lung Biology in Health and Disease)*. Vol. 64. New York: Marcel Dekker, 1993. 193–218.
34. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman L. Genetics, diagnosis, and clinical phenotype. In *Cystic Fibrosis in Adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 27–42.
35. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436–445. <https://doi.org/10.1007/BF02428304>.
36. Baranov VS, Ivaschenko TE, Gorbunova VN et al. Frequency of the F508 deletion in cystic fibrosis patients from the European part of the USSR. *Hum Genet*. 1991; 87(1): 61–64 doi: 10.1007/BF01213094.
37. Lerer I, Cohen S, Chemke M et al. The frequency of the delta F508 mutation on cystic fibrosis chromosomes in Israeli families: correlation to CF haplotypes in Jewish communities and Arabs. *Hum Genet*. 1990; 85(4): 416–417. doi: 10.1007/BF02428288.
38. Watson EK, Mayall ES, Simova L et al. The incidence of delta F508 CF mutation, and associated haplotypes, in a sample of English CF families. *Hum Genet*. 1990; 85(4): 435–436. doi: 10.1007/BF02428303.
39. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Каширская Н.Ю. и др. Изучение взаимосвязи CFTR-генотипа и фенотипа у российских больных муковисцидозом. *Медицинская генетика*. 2007; 6(12): 22–29.
40. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М.: Гэотар-Медиа, 2008.104.
41. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet*. 1999; 22(2): 128–129. doi: 10.1038/9635.
42. Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 23: 532–537. doi: 10.1016/0168-8278(95)80058-1.
43. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 302(10): 1076–83. doi: 10.1001/jama.2009.1295.
44. Berger HA, Travis SM, Welsh MJ. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl-channel by specific protein kinases and protein phosphatases. *J Biol Chem* 1993; 268: 2037–2047.
45. Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*. 1996; 85: 229–236. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81099-5.
46. Bonfeld T.L., Konstan M.W., Burfeind P. et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down-regulated in cystic fibrosis. // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol*. 1995; 13: 257–261. doi: 10.1165/ajr-cmb.13.3.7544594.
47. Sommerhoff C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B et al. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway gland serous cells. *J. Clin. Invest*. 1990; 85: 682–689. doi: 10.1172/JCI114492.
48. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at the inflammatory site, the *Pseudomonas*-infected lung in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest*. 1989; 84: 1302–1313. doi: 10.1172/JCI114298.
49. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Resp. J*. 2002; 19: 333–340. doi: 10.1183/09031936.02.00229202.

50. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81724-9.
51. Guggino W.B. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell*. 1999; 96: 607–610. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80570-x.
52. Кучкина Н.В., Самсонова М.В. Влияние осмотичности среды на морфофункциональное состояние нейтрофилов крови при муковисцидозе. *Пульмонология*. 1996; 4: 77–79.
53. Leid JG, Willson CJ, Shirtliff ME et al. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing. *J Immunol*. 2005; 175(11): 7512–7518. doi: 10.4049/jimmunol.175.11.7512.
54. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2011.
55. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А. и др. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010; 8: 98–105.
56. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis / ed. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. 3rd ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. 477.
57. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(6): 529–36.
58. Lamireau T., Monnereau S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920–925. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.006.
59. Colombo C., Apostolo M.G., Ferrari M. et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J. Pediatr*. 1994; 124: 393–399.
60. Marino C.R., Gorelick F.S. Scientific advances in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 681–693. doi: 10.1016/0016-5085(92)90866-W.
61. Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. *Diseases of the liver and biliary system children* / ed. D.A. Kelly). London: Blackwell Science Ltd., 1999. 141–156.
62. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение печени при муковисцидозе // *Детская гепатология* / под ред. Б.С. Каганова. М.: Династия, 2009. 404–414.
63. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(3): 272–278. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283298865.
64. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 302(10): 1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295.
65. Debray D, Kelly D, Houwen R et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 (Suppl. 2): S29–36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
66. Lawson EE, Grand RJ, Neff RK et al. Clinical estimation of liver span in infants and children. *Am J Dis Child* 1978; 132: 474–476. doi: 10.1001/archpedi.1978.02120300034005.
67. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR* 1991; 157: 119–121. doi: 10.2214/ajr.157.1.2048509.
68. Chen AH, Innis SM, Davidson GF et al. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine excretion is increased in children with cystic fibrosis and is associated with plasma homocysteine, S-adenosylhomocysteine, and S-adenosylmethionine. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 686–691. doi: 10.1093/ajcn/81.3.686.
69. Pinto HC, Carniero de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatology* 2006; 44: 197–208. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.002.
70. Ornoy A., Arnon J., Katznelson D. et al. Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet*. 1987; 28: 935–947. doi: 10.1002/ajmg.1320280420.
71. Oppenheimer E.H., Esterly J.R. Pathology of cystic fibrosis; review of literature and comparison of 146 autopsied cases. *Perspect. Pediatr. Pathol*. 1975; 2: 241–278.
72. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: *Cystic fibrosis*. / ed. M.E. Hodson and D.M. Geddes. London: Chapman & Hall Medical, 1997. 131–149.
73. Bedrossian C.W., Greenberg S.D., Singer D.B. et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum. Pathol*. 1976; 7: 195–204. doi: 10.1016/s0046-8177(76)80023-8.
74. Tomashefski J.F., Dahms B., Bruce M. Pleura in pneumothorax. Comparison of patients with cystic fibrosis and idiopathic spontaneous pneumothorax. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1985; 109: 910–916.
75. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Заостровская Л.А. и др. Морфофункциональная организация гладкой мышечной ткани бронхов различных генераций у человека. *Пульмонология*. 1997; 3: 61–64.
76. Guidotti T.L., Luetzeker J., di Sant’Agnese P.A. et al. Fatal disseminated aspergillosis in a previously well young adult with cystic fibrosis. *Am. J. Med. Sci*. 1982; 282: 157–160. doi: 10.1097/00000441-198205000-00007.
77. Bhargava V., Tomashefski J.F., Stern R.C et al. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum. Pathol*. 1989; 20: 977–986. doi: 10.1016/0046-8177(89)90269-4.
78. Brueton M.J., Ormerod L.P., Shah K.J et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch. Dis. Child*. 1980; 55: 348–353. doi: 10.1136/adsc.55.5.348.
79. Zeaske R., Bruns W.T., Fink J.N. et al. Immune response to *Aspergillus* in cystic fibrosis. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1988; 82: 73–77. doi: 10.1016/0091-6749(88)90054-1.
80. Bosken C.H., Myers J.L., Greenberger P.A et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary as-

- pergilliosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 216–222. doi: 10.1097/0000478-198803000-00007.
81. Boat T.F., di Sant'Agnese P., Warwick W.J et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J. Am. Med. Assoc.* 1969; 209: 1498–1504.
82. Fellows K.E., Stigol L., Schuster S., et al. Selective bronchial arteriography in patients with cystic fibrosis and massive hemoptysis. *Radiology.* 1975; 114: 551–555. doi: 10.1148/114.3.551.
83. Ryland D., Reid L. The pulmonary circulation in cystic fibrosis. *Thorax* 1975; 285–292. doi: 10.1136/thx.30.3.285.
84. McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1968; 110: 879–884.
85. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The pancreas. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 230–295.
86. Handwerker S, Roth J, Gorden P et al: Glucose intolerance in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1969; 281: 451–461. doi: 10.1056/NEJM196908282810901.
87. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The hepatobiliary system. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 296–322.
88. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The gastrointestinal tract. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 212–229.
89. Neutra MR, Trier JS. Rectal mucosa in cystic fibrosis. Morphological features before and after short term organ culture. *Gastroenterology* 1978; 75: 701–710.
90. Brugman SM, Taussig LM: The reproductive system: cystic fibrosis. *New York: Thieme-Stratton, 1984.* 323–337.
91. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу), 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
92. Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В и др. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2009; 1: 59–65.
93. Vilozni D, Bentur L, Efrati O et al., Spirometry in early childhood in cystic fibrosis patients. *Chest.* 2007; 131(2): 356–61. doi: 10.1378/chest.06-1351.
94. Kraemer R, Baldwin DN, Ammann RA. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006; 7: 138. doi: 10.1186/1465-9921-7-138.
95. Amelina E. Cherniak A., Chuchalin A. Comparison of lung volumes measured by different methods in adult patients with cystic fibrosis. *The Netherlands J. of Medicine* 1999; 54 suppl.: s51 (110).
96. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. и др. Состояние кардиореспираторной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Тер. архив.* 2002; 74(3): 52–55.
97. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2009; 5: 15–20.
98. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G et al., Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *The ISME Journal.* 2011; 5: 20–29. doi.org/10.1038/ismej.2010.88.
99. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(6): 567–74. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03627.x.
100. Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K. Infection with transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 304(19): 2145–2153. doi: 10.1001/jama.2010.1665.
101. Emerson J, McNamara S, Buccat AM et al. Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45(4): 363. doi: 10.1002/ppul.21198.
102. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2021 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2021. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report-2.pdf> [Дата обращения: 07.08.23].
103. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatric Pulmonology.* 2002; 34: 232–236. doi: 10.1002/ppul.10135.
104. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
105. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7(6): 523–30. doi: 10.1016/j.jcf.2008.06.009.
106. Drevinek P, Mahenthalingam E. Burkholderia cenocercaria in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(7): 821–30. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03237.x.
107. Waters V. New treatments for emerging cystic fibrosis pathogens other than *Pseudomonas*. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(5): 696–725. doi: 10.2174/138161212799315939.
108. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(9): 1853–61. doi: 10.1093/jac/dkq245.
109. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология* 2012; 3: 79–86.
110. O'Malley CA. Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory

- therapist. *Respir Care*. 2009; 54(5): 641–57. doi: 10.4187/aarc0446.
111. Halvorson DJ. Cystic fibrosis: an update for the otolaryngologist. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120(4): 502–506. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a92379.
112. Stern RC, Jones K. Nasal and sinus disease: cystic fibrosis in adults. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 221–231.
113. Cepero R., Smith R.J., Catlin F.I. et al. Cystic fibrosis: An otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97: 356–360. doi: 10.1177/019459988709700403.
114. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Cur Allergy and Asthma Reports* 2012; 12(2): 163–174. doi: 10.1007/s11882-012-0250-y.
115. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8(Suppl. 1): S10–S14. doi: 10.1016/S1569-1993(09)60005-9.
116. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. *Intl J Ped Otorhinol*. 2008; 72: 619–624. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010.
117. Stern RC, Izant RJ Jr, Boat TF et al. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982; 82: 707–710.
118. Gooding, D. Westaby. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis // *Cystic fibrosis*. 3rd ed. / ed. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. 209–224.
119. Zempsky WT, Rosenstein BJ. The cause of rectal prolapse in children. *Am J Dis Child* 1988; 142(3): 338–339. doi: 10.1001/archpedi.1988.02150030112034.
120. Ballesterio Y, Hernandez MI, Rojo P et al. Hypонатremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2007; 22: 725–727. doi: 10.1097/01.pec.0000245170.31343.bb.
121. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835f1745.
122. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am*. 2000; 84(3): 597–607. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70243-1.
123. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL et al. Fertility in men with cystic fibrosis: An update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 118: 1059–1062. doi: 10.1378/chest.118.4.1059.
124. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3): 706–11. doi: 10.1378/chest.129.3.706.
125. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия* 2014; 93(4): 38–44.
126. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(2): 153–157.
127. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова. М.: ООО «Компания Боргес», 2016. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf.
128. Grosse S.D., Rosenfeld M., Devine O.J. et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006; 149(3): 362–366. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.059.
129. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капанов Н.И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России. *Фарматека* 2008; 1: 1–5.
130. Cogen J, Emerson J et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8): 763–770. doi: 10.1002/ppul.23217.
131. Don B. Sanders, Zhanhai Li, Anita Laxova et al. Risk factors for the progression of cystic fibrosis lung disease throughout childhood. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(1): 63–72. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-303OC.
132. Amelina E.L., Chernjak A.V., Kashirskaya N.J. et al. Factors affecting adult cystic fibrosis patients' survival // Abstracts 9th United European Gastroenterology Week, 6–10 October 2001. Amsterdam, 2001.
133. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A et al., CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Ther*. 2010; 27(12): 895–916. doi: 10.1007/s12325-010-0085-7.
134. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Clinical practice guidelines on growth and Nutrition Subcommittee. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 832–839. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
135. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin. Pulm Med*. 2008; 14: 574–581. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283136787.
136. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 43–50. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00587.x.
137. Weinberger M Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23(1): 77. doi: 10.1385/CRIAI.23.1.077.
138. Konig P, Poehler J, Barbero G. A placebo-controlled, double blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 32–36. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199801)25:1<32::aid-ppul3>3.0.co;2-q.
139. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG et al. The effects of albuterol on the lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 156–160. doi: 10.1164/ajrcm.154.1.8680672.
140. Zach MS, Oberwaldner B, Forche G et al. Bronchodilators increase airway instability in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 537–543. doi: 10.1164/arrd.1985.131.4.537.

141. Salvatore D, D'Andria M. Effects of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 11–15. doi: 10.1002/ppul.10117.
142. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 287–296. doi: 10.1002/ppul.10162.
143. Амелина Е.Л., Черняк А.В. Эффективность тиотропия бромид у больных муковисцидозом // Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. Пульмонология. 2005; 49 (160, прил.).
144. Amelina E., Cherniak A., Voznesenskiy N et al. The effect of daily inhaled DNase in adult patients with cystic fibrosis. *The Netherlands J. of Medicine*. 1999; 54 (suppl. 228): s81.
145. Shah PL, Convey SP, Scott SF et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001; 68(2): 160–164. doi: 10.1159/000050486.
146. Schulz M, Haemmerlein A, Hinkel U et al. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44: 409–421. doi: 10.5414/cpp44409.
147. Dentice R, Elkins M. Timing of Dornase Alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 5. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
148. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B et al. Dornase Alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(10): 928–37. doi: 10.1002/ppul.20685.
149. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(3): 241–250. doi: 10.1056/NEJMoa043891.
150. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(7): 680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
151. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2011. URL: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
152. Furnari M.L., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012; 6(6): 315–22. doi: 10.1177/1753465812458984.
153. Jaques A., Daviskas E., Turton J. A. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*, 2008; 133(6): 1388–1396. doi: 10.1378/chest.07-2294.
154. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al., Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *European Respiratory Journal* 2011; 38(5): 1071–1080. doi: 10.1183/09031936.00187510.
155. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1983; 103: 538–542. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80579-4.
156. Reisman JJ, Rivington-Law B, Corey M et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 632–636. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80370-6.
157. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 131: 570–574. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70064-7.
158. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D et al. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 845–850. doi: 10.1067/mpd.2001.114017.
159. Enright S, Chatham K, Ionescu AA et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004; 126(2): 405–411. doi: 10.1378/chest.126.2.405.
160. de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J et al. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2001; 95(1): 31–36. doi: 10.1053/rmed.2000.0966.
161. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чикина С.Ю. и др. Тренировка инспираторных мышц низкой интенсивности у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2006; 4: 39–45.
162. Meyer KC, Lewandoski JR, Zimmerman JJ et al. Human neutrophil elastase/alpha1-antitrypsin complex in cystic fibrosis – comparison with interstitial lung disease and evaluation of the effect of intravenously administered antibiotic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3): 580–585. doi: 10.1164/ajrcm/144.3_Pt_1.580.
163. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия, раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия* 2014; 93(4).
164. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009.
165. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
166. Tramper-Stranders GA, vander Ent CK, Molin S et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin. Microbiol. Infect*. 2012; 18(6): 567–574. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03627.x.
167. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of care: best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13: 23–42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

168. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R et al. Can early *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. doi: 10.3389/fcimb.2011.00018.
169. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 305–308. doi: 10.1183/09031936.05.00119504.
170. Doring G, Flume P, Heijerman H et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2012; 11: 461–479. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
171. Esmond G, Butler M, McCormack A et al. Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J Clin Nurs.* 2006; 15(1): 52–60. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01236.x.
172. Pond M, Newport M, Joanes D et al. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1640–1644. doi: 10.1183/09031936.94.07091640.
173. Elliott TR, Tully MP et al. Long term clinical outcome of home and hospital intravenous antibiotic treatment in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59: 242–246. doi: 10.1136/thx.2003.005876.
174. Amelina E., Senkevich N., Cherniak A et al. Home intravenous therapy in adult cystic fibrosis patients. The impact on lung function and quality of life. Abstracts World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress. Florence, Italy, August 30 – September 3, 2000. *Eur. Respir. J.* 2000; 16(suppl. 31): 123s (P915).
175. Marco T, Asensio O, Bosque M et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). Issue 1. In: *The Cochrane Library.* Oxford, Update Software, 2001.
176. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. *Пульмонология* 1999; 3: 51–57.
177. Campbell PW III, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775–788. doi: 10.1378/chest.116.3.775.
178. Sawicki G., Signorovitch J., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology* 2012; 47(1): 44–52. doi: 10.1002/ppul.21521.
179. Mazurek H., Chiron R., Varoli G. et al. Efficacy on lung function and safety of multiple courses of tobramycin 300mg/4mL nebuliser solution (Bramitob®) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: results from a 48-week follow-on phase. *J Cyst Fibr* 2012; 11: S74.
180. Heijerman H.G., Westerman E., Conway S.P. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung diseases in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*; 8(5): 295–315. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
181. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658–64. doi: 10.1183/09031936.02.00248102.
182. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 261–263. doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.009.
183. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330–335. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199705)23:5<330::aid-ppul4>3.0.co;2-o.
184. Tiddens H.A.W.M., Standaert T.E., Challoner P. et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older. *J Aerosol Med* 2006; 19(4): 456–65. doi: 10.1089/jam.2006.19.456.
185. Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых. *Пульмонология.* 2000; 3: 87–99.
186. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007481. doi: 10.1002/14651858.CD007481.pub2.
187. King CS, Brown AW, Aryal S et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155(1): 202–214. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
188. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17(4): 220–225. doi: 10.1097/MCP.0b013e328345e1f8.
189. Prados C, Máiz L, Antelo C et al. Cystic fibrosis: consensus on the treatment of pneumothorax and massive hemoptysis and on the indications for lung transplantation. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36(7): 411–416. doi: 10.1016/s0300-2896(15)30141-1.
190. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR et al. An interventionalist's guide to hemoptysis in cystic fibrosis. *Radiographics.* 2018; 38(2): 624–641. doi: 10.1148/rj.2018170122.
191. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 298–306 doi: 10.1164/rccm.201002-0157OC.
192. Flume, P.A., Yankaskas, J.R., Ebeling, M et al., Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 729–738 <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>.
193. Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015; 70 (Suppl 1): i1–43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865.
194. Hayes D. Jr., Wilson K.C., Krivchenia K. et al. Home oxygen therapy for children. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(3): e5–e23. doi: 10.1164/rccm.201812-2276ST.

195. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros* 2019; 18(1): 78–85. doi: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
196. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD009876. doi: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
197. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME et al. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros*. 2008; 7(5): 409–411. doi: 10.1016/j.jcf.2008.02.005.
198. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(2): 540–77. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9906116.
199. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. Consensus conference. *Chest*. 1999; 116(2): 521–534. doi: 10.1378/chest.116.2.521.
200. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020; pii: S1569-1993(20)30064-3. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
201. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(4): 71–102. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
202. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. М.: Медпрактика-М., 2021.
203. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB et al. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1): 65–76. doi: 10.1590/S1806-37132015000100009.
204. Harvey R., Hannan S.A., Badia L. et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3: CD006394. doi: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
205. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1082–93. doi: 10.1210/jc.2011-3050.
206. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol Suppl*. 2012; 23: 17298. doi: 10.4193/Rhino12.000.
207. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6: CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4.
208. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients // *The nose and sinuses in respiratory disorders (ERS monograph)* / ed. C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanaz. Sheffield: European Respiratory Society, 2017. 48–66. doi: 10.1183/2312508X.10009616.
209. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 566–572. doi: 10.1001/archotol.1995.01890050058011.
210. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007; 117: 475–479. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802d6e4f.
211. Liang J, Higgins TS, Ishman SL et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3(10): 814–822. doi: 10.1002/alr.21190.
212. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Сусллова И.Е. и др. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии* 2018; 10(2): 48–54. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54.
213. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
214. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37 (Suppl. 3): S225–64 doi: 10.1086/376525.
215. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
216. A.J. Ullmann. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(Suppl. 1): e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
217. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999 116: 639–646 doi: 10.1378/chest.116.3.639.
218. Mastella G., Rainisio M., Harms HK et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. 2000; 16(3): 464–471 doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
219. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD002204 doi: 10.1002/14651858.CD002204.pub4.

220. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens*. 2020; 9(9): 716. doi: 10.3390/pathogens9090716.
221. Janahi I.A., Rehman A., Al-Naimi A.R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017; 12(2): 74–82. doi: 10.4103/atm.ATM_231_16.
222. Детская хирургия. Национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 328–331.
223. Shinohara T., Tsuda M., Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birth-weight infants. *Pediatr. Int*. 2007; 49: 641–644. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02457.x.
224. Parikh NS, Ahlawat R. Meconium Ileus. [Updated 2020 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/>.
225. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis – results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med*. 2015; 19(1): 32–40.
226. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediatr. Surg*. 2012; 47: 772–781. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019.
227. Zhekaite E., Kondratyeva E., Ilenkova N. et al. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *Journal of Cystic Fibrosis* 2021; 20: S1–S34.
228. Жекайте Е.К. изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020.
229. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. ПФ. 2015; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-diagnostike-i-lechenii-detey-s-mukovistsidozom> (дата обращения: 07.08.2023).
230. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90(3): 1888–1896. doi: 10.1210/jc.2004-1629.
231. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10(2): S16–23. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
232. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016; 20: 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>.
233. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD002010. doi: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
234. Ward LM., Konjil VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int*. 2016; 27(7): 2147–2179. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9.
235. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R et al. ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 (Suppl. 2): S24–28. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2.
236. Schauble A.L., Pharm D. et al. N-acetylcysteine for management of distal intestinal obstruction syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019; 24(5): 390–397. doi: 10.5863/1551-6776-24.5.390.
237. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8: CD012798. doi: 10.1002/14651858.CD012798.pub2.
238. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. 8th ed. URL: https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (дата обращения: 07.08.23).
239. Mushlin S.B., Greene H.L. Decision making in medicine: an algorithmic approach. 3rd ed. Elsevier Health Sciences, 2009.
240. Pilewski JM. Update on lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2022; 43(4): 821–840. doi: 10.1016/j.ccm.2022.07.002.
241. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010. 51–78.
242. Griesenbach U., Alton E.W. Progress in gene and cell therapy for cystic fibrosis lung disease. *Curr Pharm Des*. 2012, 18(5): 642–662. doi: 10.2174/138161212799315993.
243. Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur. J. Pediatr*. 2008; 167(8): 839–849. doi: 10.1007/s00431-008-0693-2.
244. Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebik A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J. Clin. Invest*. 2005; 115(8): 2039–2046. doi: 10.1172/JCI25470.33.
245. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология. 2021; 31(2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
246. Методические рекомендации «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)». URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/progr-am/%D0%A2%D0%B0%D1%80%D0%B3%D0%B5%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F_%D0%9C%D0%92_%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC_2023_compressed.pdf (дата обращения: 07.08.23).
247. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al; VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic

fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012; 142(3): 718–724. doi: 10.1378/chest.11-2672.

248. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX*. 2012; 5 (8). doi: 101038/scibx2012192.

249. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373: 220–231. doi: 10.1056/NEJMoa1409547.

250. Shaw M., Khan U., Clancy J.P. et al. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: Results from the prospect study. 2020; 19(6): 931–933. doi: 10.1016/j.jcf.2020.05.010.

251. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(3): 98–105. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.

252. Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Кузнецова Т.М. Таргетная терапия больных муковисцидозом в Астраханской области: первый опыт. *Фарматека* 2022. 10.47-52. doi: 10.18565/pharmateca.2022.10.47-52.

253. Clancy J.P., Cotton C.U., Donaldson S.H et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(1): 22–34. doi: 10.1016/j.jcf.2018.05.004.

254. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Systematic Review*. 2018; 8: CD010966. doi: 10.1002/14651858.

255. Mainz J.G., Arnold C., Hentschel J., Tabori H. Effects of Ivacaftor in Three Pediatric Siblings With Cystic Fibrosis Carrying the Mutations G551D And F508del. *Archivos de Bronconeumologia (Fr: www.archbronconeumol.org)*. 2018; 54(4): 232-234. doi: 10.1016/j.arbr.2017.09.013.

256. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 893–899. doi: 10.1111/apa.15155.

257. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2016; 7: 275. doi: 10.3389/fphar.2016.00275 с изменениями.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Меди-

ко-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «НИКИ детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования РФ; тел: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Черменский Алексей Георгиевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernemski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

ГЛАВА 3. ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ

Е.И. Кондратьева, С.Н. Авдеев, Т.Е. Гембицкая, Ю.Л. Мизерницкий, А.Г. Черменский

CHAPTER 3. PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

Elena I. Kondratyeva, Sergey N. Avdeev, Tatyana E. Gembitskaya,
Yuri L. Mizernitskiy, Aleksey G. Chermensky

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции (коды по базе данных Orphanet (www.orpha.net) — 244, 98861; по базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, OMIM, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man*; www.omim.org) — 242650, 244000). Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности. Около половины пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (код по OMIM — 244400) [1].

Эпидемиология

ПЦД не представлена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как отдельная нозологическая форма, используется код «Q32.4 — Другие врожденные аномалии бронхов». В настоящее время в мире действует МКБ-11, в которой заболеванию присвоен код «LA75.Y. Другие уточненные структурные аномалии развития легких. Первичная цилиарная дискинезия». Выделяют отдельные подтипы первичной цилиарной дискинезии: ПЦД, тип Картагенера [2], и ПЦД — пигментный ретинит [3, 4].

Распространенность ПЦД в мире составляет от 1 : 10 000 до 1 : 40 000 родившихся живыми младенцев [1]. Широкая вариабельность частоты в различных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями. Среди стран Европы самая высокая распространенность на Кипре (1 : 9 000), а самая низкая — в Эстонии и Болгарии (1 : 60 000) [5]. В Великобритании ПЦД встречается относительно чаще среди популяции выходцев из Южной Азии 1 : 2 265 [6]. Среди детей с рекуррентными воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы

5,6% составляют пациенты с ПЦД; среди пациентов с бронхоэктазами ПЦД выявляется у 7–30% [7].

Классификация

В настоящий момент общепринятой классификации ПЦД не существует. В РФ группой авторов предложен вариант классификации, представленный в табл. 1 [8].

Патогенез

В основе ПЦД лежит дефект ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутиков сперматозоидов, ворсинок фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.) [13]. Следует подчеркнуть, что этот генетический дефект касается аксонемы ресничек и (или) жгутиков, что приводит к поражению их двигательной функции. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих (рис. 1).

ПЦД ассоциирована с патогенными вариантами во множестве генов, кодирующих различные структурные компоненты ресничек, дефекты наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу [14]. В онлайн-базе OMIM (244400; 242650) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в этиологии ПЦД. Тем не менее 20–30% пациентов с подтвержденным диагнозом ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов. Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1*-PCD (аутосомно-доминантный) и *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1* (X-сцепленный) [15]. Генетическое исследование показало, что в небольшой группе пациентов, которым была проведена ДНК-диагностика, наиболее часто при ПЦД встречались варианты в генах *DNAH5* и *HYDIN*, а генетические варианты в *DNAI1* *DNAH11*, *CCDC39*, *OFD1* регистрировались реже [16].

Таблица 1. Клиническая классификация первичной цилиарной дискинезии (по Кондратьевой Е.И. и др., 2023 [8])

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения****
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН***		
Q32.4* LA75.Y** ПЦД. ПЦД с синдромом Зиверта–Картагенера (полный, неполный). ПЦД с пигментным ретинитом ###	Респираторный дистресс-синдром в период новорожденности. Хронический обструктивный бронхит. Бронхоэктазы (локализованные и диффузные) с указанием локализации, распространенности). Пневмофиброз	Обострение, ремиссия#### Тип обострения: обострение хронического бронхита. Пневмония (с указанием локализации). Смешанный тип	I II III	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит. Хронический экссудативный средний отит. ВПС; ССН (степень). Пороки развития почек. Полиспления или аспления. Пигментный ретинит. Первичное мужское бесплодие с астенозооспермией. Женское бесплодие трубного происхождения	Со стороны легких: • абсцессы; • ателектазы; • пневмопневмоторакс; • кровохарканье; • кровотечение (легочное); • аллергический бронхолегочный аспергиллез; • легочная гипертензия. Со стороны других органов: • полипоз носа; • двусторонняя кондуктивная тугоухость; • внематочная беременность
	Оценка по шкале-вопроснику PICADAR#				Указать количество баллов (> 5)
	Генотип (мутации генов, вызывающих ПЦД)				Согласно международным базам данных##
	Результаты электронной микроскопии (указываются дата и вид нарушений)				Указать вид нарушений
	Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)				Указать микробный патоген. Микробные ассоциации

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ВПС – врожденный порок сердца; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; PICADAR (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule*) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии; * – согласно Международной классификации болезней (МКБ)-10; ** – согласно МКБ-11; *** – степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно классификации [9]; **** – код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов; # – оценка по шкале-вопроснику PICADAR [18–20]; ## – данные на следующих сайтах: *Exome Aggregation Consortium* (<http://exac.broadinstitute.org>; дата обращения: 05.01.23); *Genome Aggregation Database* (<http://gnomad.broadinstitute.org>; дата обращения: 05.01.23); *Exome Variant Server* (<http://evs.gs.washington.edu/EVS>; дата обращения: 05.01.23); *1000 Genomes Project* (<http://browser.1000genomes.org/index.html>; дата обращения: 05.01.23); *dbSNP* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>; дата обращения: 05.01.23); *dbVar* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>; дата обращения: 05.01.23); *OMIM* (<http://www.omim.org>; дата обращения: 05.01.23); *Human Gene Mutation Database* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>; дата обращения: 05.01.23); *Clin Var* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var>; дата обращения: 05.01.23); *Human Genome Variation Society* (<http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>; дата обращения: 05.01.23); *DECIPHER* (<https://decipher.sanger.ac.uk>; дата обращения: 05.01.23); ### – данная форма сцеплена с X-хромосомой, вызвана мутациями в генах *RPGR* (20% всех случаев), *PIH1D3* и *OFD1*; #### – обострение хронического бронхолегочного процесса при наличии ≥ 3 признаков согласно [12, 13].

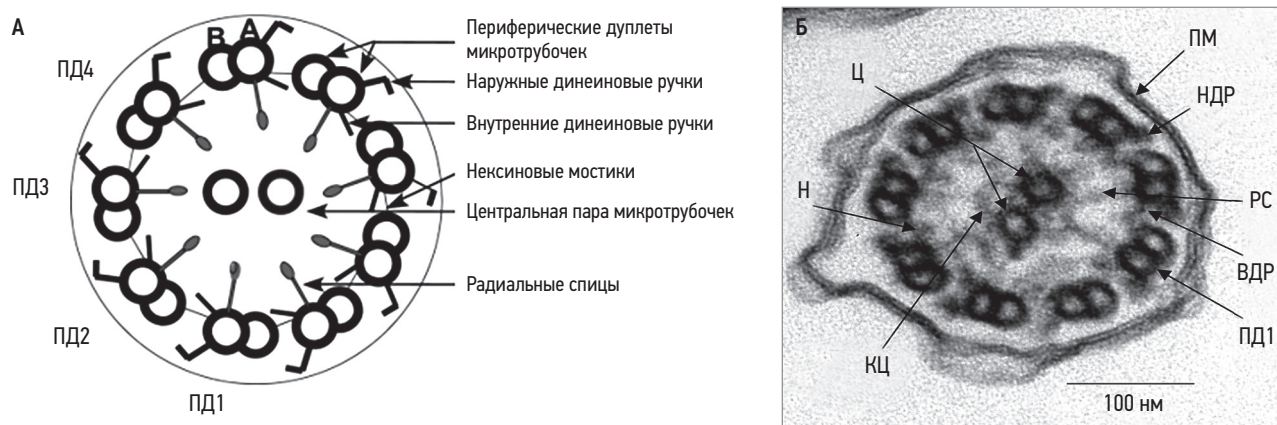


Рис. 1. Строение аксонемы: А – схематическое изображение; Б – поперечный срез через ресничку (по Кондратьевой Е.И. и др., 2022 [13])
Примечание: А – микротрубочка А; В – микротрубочка В; ПД1–ПД4 – периферические дуплеты № 1–4; аксонема нормальной морфологии; ПМ – плазматическая мембрана; НДР – наружные динеиновые ручки; ВДР – внутренние динеиновые ручки; РС – радиальные спицы; Ц – центральные микротрубочки; Н – нексиновые мостики; КЦ – центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки; ПД1 – периферический дуплет № 1, расположенный по центру между центральными микротрубочками.

Реснички (цилии) разделяются на 2 группы в соответствии с их функцией: моторные и сенсорные. Реснички мерцательного эпителия респираторного тракта, клеток эндотелия желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящих путей и фаллопиевых труб, выполняют двигательную функцию. Основной компонент реснички / жгутика – аксонема, сложная осевая структура, состоящая из белковых микротрубочек, которые имеют структуру «9 + 2» (рис. 1). Также к группе двигательных относят реснички со структурой «9 + 0», утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (реснички эмбрионального узла). Морфологическая сущность дефекта в его классическом варианте сводится к утрате динеиновых ручек, радикальных мостиков, изменению числа и транслокации микротрубочек аксонем [17].

Имеются сообщения о достаточно большом количестве различных цилиарных дефектов [18]. В Российской Федерации цилиарные дефекты у пациентов представлены в основном нарушением наружных и внутренних динеиновых ручек (табл. 2, рис. 2).

При описании патогенеза ПЦД не следует смешивать представления о первичных генетически детерминированных цилиарных дефектах и вторичных

цилиарных нарушениях, обусловленных различными патологическими процессами, в т. ч. (и прежде всего) воспалительным процессом нижних и верхних дыхательных путей. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы выявляются значительные мембранные изменения. Деформация и утолщение ресничек, атрофия ресничек мерцательного эпителия с развитием на свободной поверхности мерцательного эпителия микроворсинок, объединение нескольких ресничек общей мембраной. Эти изменения являются следствием воспалительного процесса, выраженность их зависит от активности воспаления. При вторичных цилиарных нарушениях не обнаруживаются дефекты строения ресничек.

Врожденные (генетически обусловленные) дефекты строения мерцательного эпителия, утрата динеиновых ручек, обладающих АТФ-азной активностью, нарушает движения ресничек, вплоть до полной их неподвижности или дисфункции. Отсутствие синхронных колебаний ресничек нарушает мукоцилиарный транспорт и мукоцилиарный клиренс. Застой бронхиального секрета и наслоение инфекции, в основном условно-патогенной (*Pseudomonas aeruginosa* и *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых),

Таблица 2. Характеристика изменений структуры ресничек при трансмиссионной электронной микроскопии у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в Российской Федерации (по Николаевой Е.Д. и др., 2023 [19])

Результат	Изменены или отсутствуют наружные динеиновые ручки	Изменены или отсутствуют внутренние динеиновые ручки	Изменены или отсутствуют наружные и внутренние динеиновые ручки	Изменена или отсутствует центральная пара микротрубочек	Отсутствуют радиальные спицы	Изменены периферические дуплеты микротрубочек	Нормальная аксонема
Количество образцов, n (%)	1 (2,5)	7 (17,9)	20 (51)	5 (12,8)	3 (7,6)	2 (5,1)	6 (15,3)

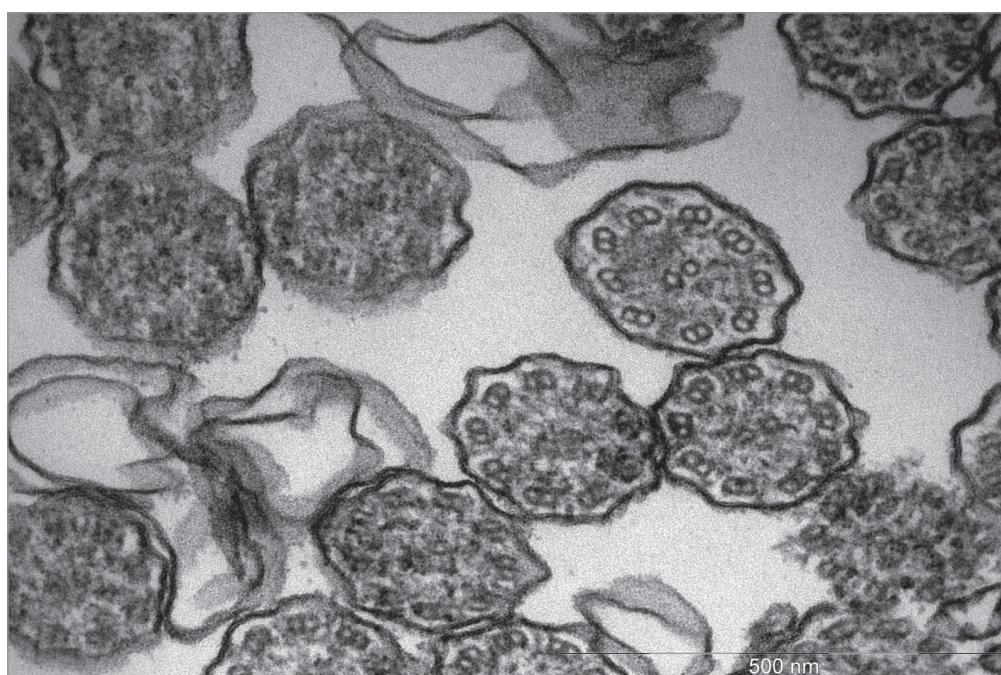


Рис. 2. Заключение электронной микроскопии биоптата слизистой носа: в аксонеме ресничек – отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (выполнено Е.Е. Брагиной)

создает основу формирования хронического воспаления и бронхоэктазий [20]. Врожденный дефект структуры ресничек касается всего респираторного тракта в целом и способствует формированию синуситов и отитов.

Аналогичные динеиновые дефекты выявляются в жгутиках сперматозоидов, что приводит к их неподвижности. Отсутствие синхронного колебания ресничек в эмбриональном периоде связывают с нарушением ротации внутренних органов. Около половины пациентов с ПЦД имеют полную или неполную транспозицию внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии [16, 17]. Клиническую симптоматику ПЦД определяет патология органов, выстланных мерцательным эпителием.

Клиническая картина

Клиническая картина ПЦД достаточно характерна и проявляется тотальным поражением респираторного тракта с ранней манифестацией. Клинические проявления заболевания в разные возрастные периоды приведены в табл. 3.

Поражение легких в большинстве случаев дает о себе знать уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, ателектазов, острого респираторного дистресс-синдрома, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии; у пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов в 50% случаев [21].

С первых дней жизни отмечают персистирующую ринорею. У детей более старшего возраста, подростков и взрослых наряду с постоянным влажным кашлем отмечаются повторные воспалительные заболевания дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, выраженность воспалительного про-

Таблица 3. Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии в разные возрастные периоды (по Кондратьевой Е. И. и др., 2022 [13])

Возраст	Клинические проявления
Период новорожденности	<ul style="list-style-type: none"> • Пневмония, ателектазы легких; • ринит; • респираторный дистресс-синдром; • пороки сердца; • аномалии расположения органов
Детский возраст	<ul style="list-style-type: none"> • Круглогодичный ринит; • хронический / рецидивирующий отит, снижение слуха; • полипоз носа; • рецидивирующий синусит; • рецидивирующий бронхит / пневмония; • бронхоэктазы
Подростки и взрослые	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы, характерные для детского возраста; • бронхоэктазы; • нарушения фертильности; • внематочная беременность

цесса. Заболевание может протекать по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обострениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У пациентов с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые; эндоскопические изменения носят преимущественно катарально-гнойный характер, а одышка может отсутствовать. Патологии бронхолегочной системы сопутствует поражение ЛОР-органов – хронический ринит [22].

К основным проявлениям ПЦД у пациентов относят хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, у взрослых, наряду с характерными для детского возраста симптомами, прогрессируют жалобы и объективные признаки распространенных бронхоэктазий, а так-

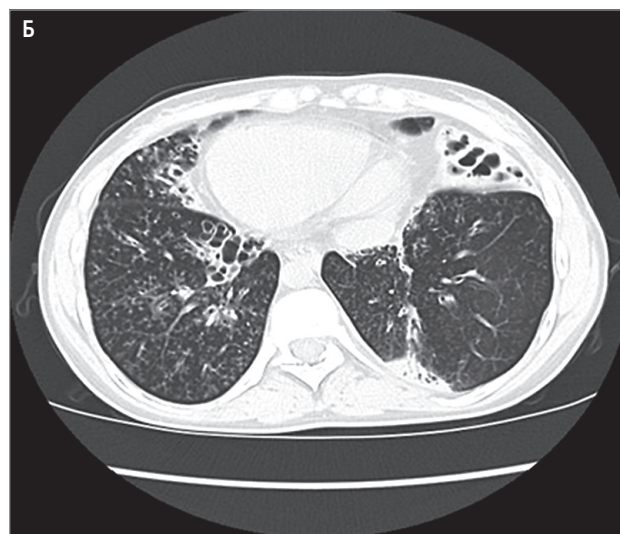


Рис. 3. Синдром Картагенера: А – *situs viscerum inversus* (верхушка сердца направлена вправо, газовый пузырь желудка находится справа, печень – слева); Б – пневмосклероз и смешанные, в т. ч. ателектатические, бронхоэктазы (по Богорад А.Е. и др., 2019 [21])

же нарушение фертильности (мужское бесплодие, эктопические беременности у женщин).

Патологии бронхолегочной системы сопутствует поражение ЛОР-органов: хронический ринит, синусит, повторные отиты, постепенное снижение слуха. Распространенность и особенности микробиологического воспаления бронхолегочной системы определяют тяжесть болезни. Она может протекать с частыми обострениями, подъемами температуры тела до фебрильных цифр, мучительным кашлем с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой, т. е. напоминает обострение бронхоэктазий. В случаях, где бронхоэктазы не носят распространенный характер, проявления болезни представлены более умеренно.

При ПЦД у взрослых наиболее частыми возбудителями инфекционного процесса являются *Staphylococcus aureus* и *P. aeruginosa*, а также и *A. xylosoxidans* [23]. По мере взросления пациентов увеличивается поражения придаточных пазух носа, что требует постоянного контакта с ЛОР-специалистами и разработки тактики лечения. Наиболее частые осложнения со стороны органов дыхания — кровохарканье и легочные кровотечения, нарастание дыхательной недостаточности. С возрастом у части пациентов прогрессирует кондуктивная тугоухость. Следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает и болезнь диагностируется в период достаточно выраженных поражений органов дыхания [24]. Так, среди детей старшего возраста с бронхоэктазами не муковисцидозного происхождения пациенты с ПЦД встречаются в 29% случаев [25]. Необходима не только осведомленность врачей о проблеме, но и четкая координация действий педиатров, взрослых пульмонологов, генетиков, организаторов здравоохранения.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе

В качестве скрининга на первом этапе диагностики рекомендуется исследование назального оксида азота (nNO) с помощью хемилюминесцентного анализатора окиси азота в выдыхаемом воздухе: у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией уровень nNO снижен [26–32]. При этом ~ 30% пациентов имеют нормальный результат, например больные с мутациями *CCDC103*, *RSPH1* [33, 34].

Высокоскоростной видеомикроскопический анализ

В качестве материала для высокоскоростного видеомикроскопического анализа (BCBM; *high-speed videomicroscopy analysis* — Hsva, Hsvma) используют щеточные биоптаты слизистой оболочки носа, трахеи и/или бронхов, которые получают в период

ремиссии заболевания. Проводят измерение частоты биения ресничек (*ciliary beat frequency* — CBF) в сочетании с паттерном биения ресничек (*ciliary beat pattern* — CBP) [31]. ВСВМ отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью и не может использоваться самостоятельно ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД. Имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами. Для повышения диагностической точности метода следует провести культивирование клеток мерцательного эпителия и оценить указанные выше параметры [35].

Трансмиссионная электронная микроскопия

Используется для оценки ультраструктурных дефектов аксонемы. После первоначального описания дефектов динеиновых ручек у пациентов с ПЦД метод трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) долгое время считался диагностическим «золотым стандартом» для данного заболевания.

ТЭМ доступна только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях / институтах. В 10–20% случаев у пациентов с диагнозом ПЦД, установленным с помощью других методов, в т. ч. молекулярно-генетического обследования, обнаруживается нормальная ультраструктура аксонемы ресничек либо недиагностируемая аномалия [36, 37]. С учетом этого факта метод обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно. При отсутствии ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков следует продолжить обследование [31]. ТЭМ имеет 100%-ную специфичность, но не всегда чувствительна: до 21% пациентов с ПЦД имеют нормальную ультраструктуру ресничек [38].

Молекулярно-генетическое исследование

На портале OMIM (www.omim.org) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Тем не менее 20–30% лиц с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов [39, 40].

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы [39]. Диагностически значимым считают выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной). На сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность применения генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем при соответствующих технических условиях проведение генотипирования целесообразно для всех пациентов с ПЦД.

Диагноз конкретной генетической формы ПЦД устанавливается у пробанда с вышеуказанными клиническими характеристиками и двуаллельными патогенными вариантами (или гетерозиготным патогенным вариантом в *FOXJ1*, или гемизиготным патогенным вариантом в *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1* у мужчин), идентифицированными в одном из генов.

В силу генетической гетерогенности предпочтительным является рассмотреть возможность всестороннего геномного тестирования. Чаще всего используется секвенирование экзона; также возможно секвенирование генома. Известно, что протяженные делеции / дупликации характерны для вышеперечисленных генов ПЦД, что диктует необходимость 3-го этапа.

Прочие инструментальные методы

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют методы инструментальной и лабораторной диагностики с целью оценки и динамического контроля состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем:

- рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа;
- исследование функции внешнего дыхания;
- электрокардиография и эхокардиография;
- бронхоскопия.

Общеклинические лабораторные методы

Рекомендованы проведение общего развернутого анализа крови и определение С-реактивного белка у пациентов при подозрении на ПЦД и далее в процессе динамического наблюдения с целью косвенной оценки активности воспалительного процесса [41, 42].

Микробиологическая диагностика

При ПЦД показано применение методов микробиологической диагностики для идентификации патогена(ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры. Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения (для контроля эффективности терапии) не реже 1 раза в 3–6 мес., по показаниям — чаще.

Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [43, 44].

Обследование ЛОР-органов

Рекомендуется выполнение передней риноскопии [45], у части пациентов (18%) — для диагностики назального полипоза, который носит характер 2-стороннего, диффузного [46, 47]. При отоскопии

(отомикроскопии) диагностируется острый средний отит [48, 49].

Рекомендуется проведение тональной пороговой аудиометрии [27, 50]:

- пациентам с отоскопическими признаками поражения полостей среднего уха;
- при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума;
- до и после курса терапии аминогликозидами;
- при выявленной ранее тугоухости.

Оценка состояния органов репродуктивной системы и репродуктивной функции

Для взрослых пациентов мужского пола характерны первичное бесплодие или сниженная фертильность вследствие отсутствия или недостаточного количества (процентного содержания) подвижных сперматозоидов. Женщины с ПЦД могут иметь нормальную фертильность, однако в некоторых случаях способность к репродукции снижена; отмечаются случаи внематочной беременности [51].

Спермиологическое исследование у мужчин

В качестве дополнительного лабораторного метода диагностики и дифференциальной диагностики ПЦД / синдрома Картагенера у мужчин и мальчиков-подростков (в возрасте ≥ 15 лет) применяют светооптическую микроскопию нативного эякулята [52–54]. Рекомендовано рассмотреть возможность проведения электронной микроскопии сперматозоидов для подтверждения диагноза при сомнительных результатах проведенного обследования (световая микроскопия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ) с целью выявления ультраструктурных изменений аксонемы жгутиков [55].

Дифференциальная диагностика

Дифференциально-диагностический поиск должен включать: муковисцидоз; первичные иммунодефицитные состояния; врожденные аномалии строения бронхиального дерева; бронхоэктазы другого происхождения; туберкулез легких; микобактериоз легких; бронхиальную астму; врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы; идиопатический полипозный риносинусит; некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД; цилиопатии, которые могут быть проявлением других синдромов (Сениора–Лукена, Альстрема, Барде–Бидля) и протекать с респираторными проявлениями или без них, с обратным расположением внутренних органов (гетеротаксией), поликистозом печени и/или почек, атрезией желчных путей, ретинопатией и др.

Принципы лечения

Цель терапии ПЦД — на максимально возможном уровне восстановить или поддержать нормальную функцию легких и слуха, что осуществимо при раннем выявлении и активном лечении. Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным.

плинарным в связи с полиорганностью поражений. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, поэтому рекомендации по терапии основаны на доказательствах низкого уровня или экстраполированы из руководств по кистозному фиброзу (муковисцидозу).

Основными задачами терапии являются:

- максимально возможное предупреждение прогрессирования и / или развития бронхоэктазов;
- восстановление / сохранение нормальной легочной функции;
- восстановление / сохранение носового дыхания и слуха;
- обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;
- предупреждение и лечение обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта и хронического среднего отита.

Консервативное лечение ПЦД включает в себя:

- муколитическую терапию, прежде всего ингаляции с гипертоническим раствором 7%-ного хлорида натрия;
- дренирование бронхиального дерева и лечебную физкультуру;
- бронхолитическую терапию при необходимости;
- противовоспалительную терапию;
- антимикробную терапию.

Муколитическая терапия

Муколитическая терапия у пациентов с ПЦД применяется в индивидуальном порядке с целью улучшения реологических свойств мокроты и облегчения ее эвакуации. Предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков. Перед ингаляцией муколитика желательнее провести ингаляцию бронхолитиков. Все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии.

В клинической практике для муколитической терапии используется 3–7%-ный гипертонический раствор хлорида натрия в качестве монотерапии и/или с 0,1%-ным гиалуронатом натрия [56–61]. Применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной терапией с быстрым муколитическим эффектом. У детей младшего возраста рекомендуется применять 3%-ный гипертонический раствор хлорида натрия, в т. ч. для назального душа.

Назначение ацетилцистеина показано пациентам с ПЦД только при использовании аминогликозидов с целью профилактики снижения слуха. Препарат не рекомендован пациентам с ПЦД для применения с муколитической целью в связи с отсутствием доказательств эффективности [62–64].

Применение препарата дорназы альфа у пациентов с ПЦД в настоящее время не рекомендуется [65, 66].

Бронхолитическая терапия

Пациентам с ПЦД, у которых определяется обратимая бронхиальная обструкция по данным спирометрии (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с >12% после ингаляции бронхолитика), рекомендовано добавление препаратов с бронхолитическим эффектом в ежедневную ингаляционную терапию с целью улучшения эвакуации мокроты [67]. В качестве бронхолитической терапии назначают следующие препараты:

- селективные β_2 -адреномиметики (сальбутамол);
- антихолинергические средства (ипратропия бромид, тиотропия бромид);
- комбинированные препараты (адренергические средства в комбинации с антихолинергическими – фенотерол + ипратропия бромид).

Оценка эффективности бронхолитической терапии осуществляется по динамике клинической картины, данным физикального осмотра, результатам спирометрии [68].

Антибактериальная терапия

Наиболее частыми возбудителями при ПЦД являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* (в т. ч. MRSA), *P. aeruginosa*. У детей *P. aeruginosa* встречается редко, однако с подросткового возраста влияние этого патогена на состояние больных ПЦД постепенно возрастает (табл. 4).

Антибактериальную терапию (АБТ) при обострении хронического бронхолегочного процесса целесообразно проводить в соответствии с результатами микробиологического исследования респираторного образца. При их отсутствии эмпирически могут назначаться аминопенициллины, в т. ч. ингибиторозащищенные, и цефалоспорины II–III поколения. При нетяжелом обострении рекомендованы пероральные препараты; при тяжелом обострении, неэффективности стартовой пероральной АБТ, наличии сопутствующих заболеваний / состояний, нарушающих всасывание в желудочно-кишечный тракт, целесообразна стартовая внутривенная АБТ. Длительность АБТ обычно составляет 2–3 нед. Рекомендации по режиму дозирования представлены в табл. 5 [27, 69–71].

АБТ проводится всем больным ПЦД с хронической инфекцией *P. aeruginosa* независимо от наличия и выраженности симптомов. Режимы терапии в целом соответствуют таковым при муковисцидозе и бронхоэктазах, не связанных с муковисцидозом [71]. Препаратами 1-й линии первичном выявлении *P. aeruginosa* являются ингаляционные антибактериальные препараты (АБП) – тобрамицин, колестиметат натрия и др. (табл. 4). В качестве терапии 1-й линии также назначают ципрофлоксацин. При обострении заболевания и распространенных бронхоэктазах с целью эрадикации применяют внутривенную терапию антисинегнойный β -лактам с подтвержденной активностью *in vitro* \pm аминогликозид курсом 14 дней

Таблица 4. Рекомендации по антибактериальной терапии обострений хронической бронхолегочной инфекции при первичной цилиарной дискинезии (по Pasteur M.C. et al., 2010 [69], Brodt A.M. et al., 2014 [70])

Возбудитель	Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)	Тяжелое обострение (лечение в стационаре)
Начальная эмпирическая терапия*	Амоксициллин Амоксициллин + клавулановая кислота Цефуроксим аксетил Доксициклин** Левифлоксацин***	Ампициллин Амоксициллин + клавулановая кислота Ампициллин + сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин Цефепим Левифлоксацин***
Этиотропная терапия		
<i>H. influenzae</i>		
Ампициллин-Ч	Амоксициллин	Ампициллин
Ампициллин-Р	Амоксициллин + клавулановая кислота Доксициклин*** Цефиксим Ципрофлоксацин*** Левифлоксацин***	Амоксициллин + клавулановая кислота Ампициллин + сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин Ципрофлоксацин*** Левифлоксацин***
<i>S. pneumoniae</i>		
Пенициллин-Ч	Амоксициллин Азитромицин [#] Кларитромицин [#]	Ампициллин
Пенициллин-Р	Амоксициллин (высокая доза) Линезолид Левифлоксацин*** Моксифлоксацин***	Цефтаролин Цефотаксим Цефтриаксон Линезолид Левифлоксацин*** Моксифлоксацин***
<i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота Цефиксим Азитромицин [#] Кларитромицин [#] Ципрофлоксацин*** Левифлоксацин*** Моксифлоксацин ³	Амоксициллин + клавулановая кислота Ампициллин + сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин*** Левифлоксацин*** Моксифлоксацин***
<i>S. aureus</i>		
MSSA	Амоксициллин + клавулановая кислота Клиндамицин Цефалексин Левифлоксацин*** Моксифлоксацин*** Цефуроксим аксетил	Оксациллин Цефазолин Линезолид
MRSA	Линезолид Котримоксазол	Линезолид Цефтаролин Ванкомицин Телаванцин
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин***	Цефтазидим Цефепим Пиперациллин + тазобактам Меропенем Имипенем Дорипенем Биапенем Цефтазидим + авибактам

Таблица 4. Окончание

Возбудитель	Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)	Тяжелое обострение (лечение в стационаре)
		Цефталозан + тазобактам ± Амикацин ^{##} Гентамицин ^{##} Тобрамицин ^{##} Фосфомицин Азтреонам Полимиксин В Колистиметат натрия
Enterobacterales	Цефиксим	Цефотаксим
БЛРС ⁻	Ципрофлоксацин ^{***} Левифлоксацин ^{***} Моксифлоксацин ^{***}	Цефтриаксон Цефепим Ципрофлоксацин ^{***} Левифлоксацин ^{***} Моксифлоксацин ^{***}
БЛРС ⁺	Эртапенем	±
Карбапенемаза ⁻		Меропенем Имипенем Дорипенем Цефтазидим + авибактам Пиперациллин + тазобактам ^{###} Цефепим + сульбактам ^{###}
Карбапенемаза ⁺	Цефтазидим ± авибактам ± азтреонам Тигециклин (высокая доза)	Цефтазидим + авибактам ± азтреонам Тигециклин (высокая доза) Полимиксин В ± фосфомицин Колистиметат натрия ± фосфомицин
<i>S. maltophilia</i>	Котримоксазол Тигециклин Миноциклин Левифлоксацин	Комбинация 2 из нижеперечисленных препаратов: • котримоксазол; • тигециклин; • левифлоксацин; • цефтазидим + авибактам
<i>Achromobacter spp.</i> [^]	Котримоксазол Колистиметат натрия (ингаляционно) Цефтазидим	Комбинация 2 или 3 из нижеперечисленных препаратов (не назначать > 1 β-лактамино АБП): • пиперациллин + тазобактам; • меропенем; • котримоксазол; • цефтазидим; • цефепим; • тигециклин; • полимиксин В; • колистиметат натрия; • левифлоксацин
<i>B. ceracia complex</i>	Котримоксазол Доксициклин Миноциклин Цефтазидим Меропенем Дорипенем Цефтазидим + авибактам	Котримоксазол Цефтазидим Меропенем Дорипенем Цефтазидим + авибактам

Примечание: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра действия; MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; MSSA (*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; * – помимо клинической тяжести, выбор стартовой антибактериальной терапии определяется результатами культурального исследования респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и др.), локальными данными чувствительности ключевых возбудителей к антибактериальным препаратам и предшествующим ответом на антибактериальную терапию; необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к антибактериальным препаратам или серьезные НЛР при назначении антибактериальных препаратов, а также высокий риск значимых лекарственных взаимодействий; ** – доксициклин применяется только у взрослых и детей ≥ 8 лет; необходимо учитывать, что в России повсеместно отмечается высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к доксициклину; *** – ципрофлоксацин разрешен детям ≥ 5 лет, левифлоксацин / моксифлоксацин – лицам ≥ 18 лет; # – назначаются только при известной чувствительности возбудителя; ## – убедительных доказательств преимуществ комбинированной антибактериальной терапии не получено; комбинация назначается при недостаточной эффективности монотерапии, при выявлении поли- и панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*; ### – только при выявлении *E. coli*; ^ – реальная эффективность и влияние на исходы различных режимов антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных *Achromobacter spp.*, не установлена.

Таблица 5. Режим дозирования и особенности применения системных антибактериальных препаратов при обострении первичной цилиарной дискинезии

Наименование АБП	Взрослые	Дети	Комментарии
Азтреонам	8 г в/в в 3–4 введения	> 9 мес. – 2 г (90–120 мг/кг); > 2 лет – 150–200 мг/кг в/в в 3–4 введения	Противопоказан детям до 9 мес. ^{††}
Азитромицин [†]	0,5 г внутрь 1 раз в день	10 мг/кг внутрь 1 раз в день	Таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, суспензия для приема внутрь – детям до 6 мес.
Амикацин [†]	15–20 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	15–20 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	–
Амоксициллин [†]	1,5 г внутрь в 3 приема; 3 г внутрь в 3 приема (высокая доза)	80–90 мг/кг внутрь в 2–3 приема (высокая доза)	–
Амоксициллин+ клавулановая кислота [†]	1,5 г внутрь в 3 приема или 0,875 г внутрь в 2 приема (расчет по амоксициллину); 3,6–4,8 г в/в в 3–4 введения	80–90 мг/кг внутрь в 2–3 приема (расчет по амоксициллину, высокая доза); 100 мг/кг в/в в 4 введения. Дозировка клавулановой кислоты ≤ 10 мг/кг в сутки. При превышении добавить незащищенный амоксициллин	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес., таблетки диспергируемые – детям до 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, – детям до 12 лет и с массой тела < 40 кг
Ампициллин [†]	8 г в/в, в/м в 4 введения	100–200 мг/кг в/в, в/м в 4 введения	–
Ампициллин+сульбактам [†]	4,5–9,0 г в/в, в/м в 3 введения	150–300 мг/кг в/в, в/м в 4 введения	–
Биापенем	1,2 г в/в в 2 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Ванкомицин [†]	15–20 мг/кг в/в в 2–4 введения**	40 мг/кг в/в в 2–4 введения	–
Гентамицин	3–5 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	3–5 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	–
Доксициклин [†]	0,2 г внутрь в 2 приема*	4 мг/кг внутрь в 2 приема 0	Противопоказан детям до 8 лет ^{††}
Дорипенем	1,5–3,0 г в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)	–	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Имипенем + циластатин [†]	2–4 г (по имипенему) в/в в 3–4 введения	60–100 мг/кг (по имипенему) в/в в 4 введения	Противопоказан детям до 3 мес.
Кларитромицин [†]	1 г внутрь в 2 приема 0,5 г внутрь 1 раз в день (лекарственная форма с замедленным высвобождением)	15 мг/кг внутрь в 2 приема	Противопоказан детям до 6 мес. Таблетки противопоказаны детям до 12 лет ^{††}
Клиндамицин [†]	1,8 г внутрь в 4 приема; 1,8–2,7 г в/в в 3–4 введения	30–40 мг/кг внутрь в 3–4 приема или в/в в 3–4 введения	Раствор для в/в введения противопоказан детям < 3 лет, капсулы – детям < 8 лет и массой тела < 25 кг ^{††}
Колистиметат натрия	9 млн МЕ в/в 1-я доза, далее 9 млн МЕ в 2 введения	Дети с массой тела ≤ 40 кг – 75 000–150 000 МЕ/кг в/в в 2 введения	Противопоказан детям до 6 лет ^{††}
Котримоксазол [†]	320 мг (по триметоприму) внутрь или в/в в 2 введения	6–10 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в в 2 введения	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед., таблетки и раствор для инфузий – детям до 3 лет ^{††}
Левифлоксацин [†]	1 г внутрь в 2 приема; 1 г в/в в 2 введения	От 6 мес. до 5 лет – 16–20 мг/кг в 2 введения; ≥ 5 лет – 10 мг/кг 1 раз в день внутрь или внутривенно	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Линезолид [†]	1,2 г внутрь в 2 приема или 1,2 г в/в в 2 введения	30 мг/кг в/в в 3 приема или 30 мг/кг в/в в 3 введения (дети до 12 лет)	У детей ≥ 12 лет режим дозирования как у взрослых
Меропенем [†]	3–6 г в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)	60–120 мг/кг в 3 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 3 мес.

Таблица 5. Окончание

Наименование АБП	Взрослые	Дети	Комментарии
Миноциклин	200 мг внутрь первая доза, далее 200 мг в 2 приема	4 мг/кг внутрь 1-я доза, далее 4 мг/кг в 2 приема	Противопоказан детям до 8 лет ^{††}
Моксифлоксацин [†]	0,4 г внутрь или в/в 1 раз в день	Подросткам 400 мг внутрь или в/в 1 раз в день	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Оксациллин [†]	8–12 г в/в в 4 введения	150–200 мг/кг в/в в 4 введения	–
Пиперациллин + тазобактам	12 г + 1,5 г в/в в 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	300 мг + 37,5 мг/кг в/в в 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 2 лет ^{††}
Полимиксин В [†]	1,5–2,5 мг/кг в 2 введения	1,5–2,5 мг/кг в 2 введения (дети > 1 г); 1,5–4,0 мг/кг в 2 введения (дети ≤ 1 г)	–
Телаванцин [†]	10 мг/кг в/в 1 раз в день	–	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Тигециклин [†]	100 мг 1-я доза, далее 100 мг в/в в 2 введения [^]	8–11 лет – 2,4 мг/кг в/в в 2 введения; ≥ 12 лет – как у взрослых	Противопоказан детям до 8 лет ^{††}
Тобрамицин [†]	3–5 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	3–5 мг/кг в сутки в/в 1 раз в день*	–
Фосфомицин [†]	12–16 г в/в в 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	200–400 мг/кг в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)	–
Цефазолин [†]	6 г в/в, в/м в 3 введения	100–150 мг/кг в/в, в/м в 3 введения	–
Цефалексин [†]	2 г внутрь в 4 приема	Дети > 10 лет – 1–2 г внутрь в 4 приема; дети ≤ 10 лет – 50–100 мг/кг внутрь в 4 приема	Капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – детям до 7 лет ^{††}
Цефепим [†]	6,0 г в/в в 3 введения	100–150 мг/кг в/в в 3 введения	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефепим + сульбактам [†]	4 г в/в в 2 введения	50–80 мг/кг в/в в 2 введения (расчет по цефепиму). Дозировка сульбактама ≤ 80 мг/кг/сутки	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефотаксим [†]	3,0–8,0 г в/в, в/м в 3–4 введения***	100–150 мг/кг в/в, в/м в 3–4 введения	–
Цефтазидим [†]	6,0 г в/в, в/м в 3 введения	100–150 мг/кг в/в, в/м в 3 введения	–
Цефтазидим + авибактам [†]	7,8 г в/в, в/м в 3 введения	Детям с 3 мес. – 40 + 10 мг/кг каждые 8 ч до 50 + 12,5 мг/кг каждые 8 ч (максимальная дозировка – 2 000 + 500 мг/кг)	Противопоказан детям до 3 мес.
Цефтаролина фосамил [†]	1,2 г в/в в 2 введения [#]	< 2 мес. – 12 мг/кг, 2 мес. – 2 года – 16–20 мг/кг, > 2 лет – 24 мг/кг в/в в 2 введения	–
Цефтолозан + тазобактам [†]	4,5–9 г в/в в 3 введения	90–120 мг/кг в/в в 3 введения	Противопоказан детям до 18 лет ^{††}
Цефтриаксон [†]	2,0–4,0 г в/в, в/м в 1–2 введения ^{##}	50–80 мг/кг в/в, в/м в 1–2 введения	–
Цефуроксим [†]	1 г внутрь в 2 приема	20–30 мг/кг внутрь в 2 приема	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес., таблетки – детям до 3 лет
Ципрофлоксацин [†]	1,5 г внутрь в 2–3 приема; 0,8–1,2 г в/в в 2–3 введения	40 мг/кг в/в в 2 приема ^{††} ; 20 мг/кг в/в в 3 введения ^{††}	Противопоказан детям до 18 лет, с МВ – до 5 лет ^{††}
Эртапенем [†]	1 г в/в или в/м 1 раз в день ^{###}	3 мес. – 13 лет – 15 мг/кг 2 раза в сутки (≤ 1 г в сутки); ≥ 13 лет – 1 г 1 раз в день	Противопоказан детям до 3 мес.

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно; МВ – муковисцидоз; * – с точки зрения соотношения польза / риск однократное введение всей суточной дозы является предпочтительным, но допустимо деление суточной дозы на 2–3 введения; ** – при минимальной подавляющей концентрации ≥ 1,5 мкг / мл обосновано увеличение суточной дозы у взрослых до 3–4,5 г; *** – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* целесообразно назначать в дозе ≥ 6 г в сутки; # – при выявлении MRSA более эффективно увеличение дозы до 600 мг 3 раз в сутки; ## – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* целесообразно назначать в дозе ≥ 4 г в сутки; ### – при тяжелых инфекциях целесообразно рассмотреть увеличение суточной дозы до 2 г (1 г каждые 12 ч); ^ – при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями целесообразно увеличение дозы в 2 раза; † – препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.19 № 2406-р в ред. от 23.12.21 № 3781-р); †† – применение *off-label*, вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет.

с последующим применением ингаляционного АБ (тобрамицин или коллистиметат натрия) в течение 4–12 нед. соответственно. Внутривенная антимикробная терапия может носить плановый характер (1 раз в 2–3–6 мес.) при хронической синегнойной инфекции. Терапия ингаляционным тобрамицином или коллистиметатом натрия или их сочетанием носит постоянный круглогодичный характер.

При первичном выявлении *Burkholderia cepacia complex* и MRSA эрадикацию проводят при наличии симптомов и ухудшении течения заболевания. Выбор АБТ соответствует режимам, применяющимся для лечения обострений, вызванных данными возбудителями [71].

Противовоспалительная терапия

Применение системной или ингаляционной терапии глюкокортикостероидами у пациентов с ПЦД с противовоспалительной целью не рекомендовано ввиду отсутствия эффективности [74].

Рекомендовано назначение макролидов пациентам с частыми обострениями в качестве противовоспалительных лекарственных средств с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [74–78]: азитромицин в дозировке 250 мг (пациентам с весом < 40 кг) и 500 мг (пациентам с весом ≥ 40 кг) через 2 дня на третий между приемами пищи. Длительность терапии индивидуальна у каждого больного.

Эффективность длительного применения макролидов продемонстрирована у лиц с муковисцидозом и бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. При ПЦД такие данные остаются немногочисленными. При принятии решения в пользу назначения азитромицина необходимо взвесить риск нежелательных лекарственных реакций, в т.ч. кардиотоксичности, селекцию антибиотикорезистентности среди респираторных патогенов и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). До начала терапии макролидами необходимо провести скрининг на наличие НТМБ и регистрацию электрокардиограммы для исключения удлинения интервала QT. У пациентов следует оценить на риск удлинения интервала QT (например, семейный анамнез, другие лекарства). По сравнению с плацебо, длительное применение макролидов достоверно снижает частоту обострений, сокращает период между ними. Наиболее эффек-

тивным показал себя азитромицин. Оптимальная продолжительность терапии неизвестна; через 6 мес. целесообразна повторная оценка.

Организация оказания медицинской помощи

При оказании медицинской помощи пациентам с ПЦД необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем. Ведение пациентов с ПЦД предпочтительно проводить в специализированных центрах. Следует использовать стационарозамещающие технологии.

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляет участковый врач или врач-пульмонолог, которые прошли соответствующий тематический курс в рамках программ непрерывного медицинского образования, а также имеют опыт ведения пациентов с данной нозологией; консультации специалистов — по показаниям с частотой, определяемой тяжестью состояния пациента и имеющимися осложнениями болезни. Впервые диагностированные пациенты или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться чаще (ежемесячно или 1 раз в 3 мес.), пациенты с легким или атипичным течением ПЦД могут наблюдаться реже (каждые 6–12 мес.).

Госпитализация проводится по показаниям в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией). Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex*, MRSA, *Achromobacter* spp., нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллез), при возможности — индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.

Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия. Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и у большинства пациентов при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий

Таблица 6. План диспансерного наблюдения пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. при наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 мес. при отсутствии бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Беседа с пациентом (жалобы, анамнез)	+	+	+	–	–	–
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+	+	+	–	–	–

Таблица 6. Окончание

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. при наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 мес. при отсутствии бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Клинический осмотр	+	+	+	–	–	–
Спирометрия (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)*	+	+	+	–	–	–
Спирометрия с пробой с бронхолитиком (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)*	+	–	–	–	–	+
Бодиплетизмография*	+	–	–	+	–	+
Пульсоксиметрия	+	+	+	–	–	–
Общий анализ крови	+	+	+	–	–	–
Биохимический анализ крови*	+	–	+	+	–	–
Микробиологический анализ мокроты	+	+	+	–	–	+
Выявление нетуберкулезных микобактерий	–	–	–	–	+	–
Исследование уровня общего иммуноглобулина E	–	–	–	–	–	+
Электрокардиография	+	–	–	+	–	+
Эхокардиография	+	–	–	+	–	–
Рентгенография органов грудной клетки	+	–	–	+	–	+
Компьютерная томография органов грудной клетки (легких)	–	–	–	–	+	+
Компьютерная томография пазух носа (с 5 лет)*	+	–	–	+	–	+
Консультация врача-оториноларинголога	+	–	–	***	–	–
Эндоскопия носоглотки	+	–	–	***	–	+
Тональная пороговая аудиометрия*	+	–	–	***	–	+
Консультация медицинского психолога	–	–	–	+	–	+
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов	–	+	+	–	–	–
Консультация врача-хирурга (врача – детского хирурга), специализирующегося в трансплантологии	–	–	–	–	–	+
Консультация врача-кардиолога (врача – детского кардиолога)	+	–	–	+	–	+
Консультация врача-уролога (врача – уролога-андролога)	–	–	–	–	–	+
Консультация врача – акушера-гинеколога	–	–	–	–	–	+ (для женщин)
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в заявку по лекарственному обеспечению	–	+	–	–	–	–
Годовой эпикриз (выписка для медико-социальной экспертизы) с рекомендациями и планом наблюдения на год	–	–	–	+	–	–
Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в регистр	–	–	–	+	–	–

Примечание: * – в отдельных возрастных группах с учетом возраста; ** – при наличии полисинусита и полипов носа – чаще.

относительно благоприятный. Обострения хронического воспалительного процесса в легких и околоносовых пазухах могут существенно снижать качество жизни пациентов. Для взрослых пациентов мужского пола характерны первичное бесплодие или сниженная фертильность вследствие отсутствия или недостаточного количества (%) подвижных сперматозоидов. Женщины с ПЦД могут иметь нормальную фертильность, однако в некоторых случаях способность к репродукции снижена, при этом вероятность развития внематочной беременности более высока, по сравнению со средними значениями в популяции [27].

Литература

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; 1: 276–285. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
2. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649038 *Circulation* (2007) 115: 2814–2821.
3. Moore A, Escudier E, Roger G et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet* (2006) 43: 326–33. doi: 10.1136/jmg.2005.034868.
4. Paff T, Loges NT, Aprea I et al. Mutations in PI-H1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am J Hum Genet* (2017) 100: 160–8. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
5. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(1): 30–37. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-30-37.
6. Peng B, Gao YH, Xie JQ et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17(1): 283. doi: 10.1186/s13023-022-02427-1.
7. Ullmann N, Porcaro F, Petreschi F et al. Noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Follow-up over a decade. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(9): 3026–3034. doi: 10.1002/ppul.25553.
8. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А. и др. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология* 2023; 33 (6): 731–738. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
9. Чучалин, А. Г. *Пульмонология* / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
10. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al. PIC-ADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016; 47(4): 1103–12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
11. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016; 47(4): 1103–1112.
12. Hannah WB, Seifert BA, Truty R et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(5): 459–468. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
13. Кондратьева Е. И., Авдеев С. Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32(4), 517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
14. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (8): 913–22. doi: 10.1164/rccm.201301-0059C.
15. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(9): e911. doi: 10.1002/.
16. Leigh MW, Horani A, Kinghorn B et al. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4(1–2): 51. doi: 10.3233/TRD-190036.
17. Damseh N, Quercia N, Rumman N et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10: 67. doi: 10.2147/TACG.S127129.
18. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2). doi: 10.1371/journal.pone.0089675.
19. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
20. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
21. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(5): 123–133. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-1336.
22. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2022 Mar; 43(1): 127–140. doi: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
23. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
24. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*, 2021; (1): 276–285. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

25. П.А. Фролов, М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников и др. Предикторы тяжелого течения и оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (4): 29–36. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36.
26. Adams PS, Tian X, Zahid M et al. Establishing normative nasal nitric oxide values in infants. *Respir Med* 2015; 109: 1126–1130.
27. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2015. doi: 10.1002/ppul.23304.
28. Collins SA, Behan L, Harris A et al. The dangers of widespread nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2016; 71: 560–561.
29. Kuehni CE, Lucas JS. Towards an earlier diagnosis of primary ciliary dyskinesia: which patients should undergo detailed diagnostic testing? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1239–1243.
30. Lucas JS, Dimitrov BD, Behan L et al. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 48: 960–961.
31. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601090.
32. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601181.
33. Shoemark A, Moya E, Hirst RA et al. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax* 2018; 73: 157–166.
34. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D et al.; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(12): e24–e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST.
35. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33(2): 210–215. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
36. Escudier E, Couprie M, Duriez et al. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(9): 1257–62. doi: 10.1164/rccm.2111070.
37. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C et al.; representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J*. 2020; 55(4): 1900725. doi: 10.1183/13993003.00725-2019.
38. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J*. 2016; 47(3): 837–848. doi: 10.1183/13993003.00749-2015.
39. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. 2007 Jan 24 [Updated 2019 Dec 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122>.
40. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(8): 1305–13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
41. Afzelius BA, Ewetz L, Palmblad J et al. Structure and function of neutrophil leukocytes from patients with the immotile-cilia syndrome. *Acta Med Scand*. 1980; 208(3): 145–54. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01169.x.
42. Cockx, M., Gouwy, M., Ruytinx, P. et al. (2017). Monocytes from patients with Primary Ciliary Dyskinesia show enhanced inflammatory properties and produce higher levels of pro-inflammatory cytokines. *Scientific reports*, 7(1), 14657. Doi: 10.1038/s41598-017-15027-y.
43. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)». URL: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations>.
44. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации / под ред. Р.С. Козлова, М.В. Сухоруковой, М.В. Эйдельштейна и др. М., 2015.
45. Baroody FM. Mucociliary transport in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 103–119.
46. Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 653–662.
47. Min YG, Shin JS, Choi SH et al. Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 1995; 33: 189–193.
48. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia – a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005; 69(8): 1061–64.
49. Prulière-Escabasse V., Coste A., Chauvin P. et al. Otolgic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136(11): 1121–26. doi: 10.1001/archoto.2010.183.
50. Akeuchi K, Kitano M, Sakaida H et al. Analysis of Otolgic Features of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. *Otol Neurotol*. 2017; 38(10): e451–e456. doi: 10.1097/MAO.0000000000001599.
51. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017; 5: 135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
52. Tang D, Sha Y, Gao Y et al. Novel variants in DNAH9 lead to nonsyndromic severe asthenozoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021; 19(1): 27. doi: 10.1186/s12958-021-00709-0.

53. Sironen A, Shoemark A, Patel M et al. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(11): 2029–2048. doi: 10.1007/s00018-019-03389-7.
54. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило. М.: Капитал-Принт, 2012.
55. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифалин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия.* 2015; 16(3): 29–39. Doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39.
56. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, Steward R et al. Mucocactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017; 22(6): 1084–1092. doi: 10.1111/resp.13047.
57. Kellett F, Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
58. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5): 281–289. doi: 10.1089/jamp.2017.1443.
59. Hart A, Sugumar K, Milan SJ et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD002996. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD001289.
60. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD002996.
61. Redding GJ. Bronchiectasis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(1): 157–71, xi. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.014.
62. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
63. Serra A, Schito GC, Nicoletti G, Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617.
64. Blasi F, Page C, Rossolini GM et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016; 117: 190–197.
65. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F et al. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020; 74(11): 750–765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520.
66. El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med.* 2007; 101(10): 2224–26. doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.014.
67. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Кашель и его терапия у детей. М.: Медпрактика-М, 2020.
68. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 9834. doi: 10.3390/ijms22189834.
69. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. doi: 10.1136/thx.2010.136119.
70. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014; 44(2): 382–93. doi: 10.1183/09031936.00018414.
71. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу), 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
72. Choi SH, Kim EY, Kim YJ. Systemic use of fluoroquinolone in children. *Korean J Pediatr.* 2013; 56(5): 196–201. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.196.
73. Gardner R.A., Davis S.D., Rosenfeld M. et al. Therapies used for primary ciliary dyskinesia in North American children. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: A3380.
74. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F et al. Management der Primären Ciliären Dyskinesie. *Pneumologie.* 2020 Nov; 74(11): 750–765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520.
75. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115–132.
76. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 493–505.
77. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults *Thorax* 2019; 74(Suppl 1): 1-69.
78. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «НИКИ детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКИЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812)

338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; заслуженный работник здравоохранения РФ; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Черменский Алексей Георгиевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКИЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: ел.: (812) 338-60-78; e-mail: tchermenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова

CHAPTER 4. HEREDITARY INTERSTITIAL LUNG DISEASES

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova

В отличие от взрослых, при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) у детей чаще удается установить этиологию болезни. У детей чаще, чем у взрослых, встречаются семейные и генетически детерминированные ИЗЛ [1]. Клиническое значение имеет так называемый детский ИЗЛ-синдром, который включает 4 группы признаков:

- 1) респираторные жалобы (кашель, одышка, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки);
- 2) объективные симптомы, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, симптом «барабанных палочек»;
- 3) гипоксемия при исследовании периферической сатурации крови кислородом (SpO_2);
- 4) распространенные рентгенологические изменения [4].

Наличие 3 из 4 групп данных признаков, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, при условии исключения таких заболеваний, как муковисцидоз и иммунодефицит, делает диагноз ИЗЛ весьма вероятным. Использование этого скрининга оказалось достаточно эффективным особенно у детей первых 2 лет жизни. Из 218 случаев, подтвержденных биопсией, ИЗЛ у детей в возрасте до 2 лет, 3 из 4 представленных признаков отмечались у 91% пациентов [2].

Приоритетность, с которой гены должны быть проанализированы, зависит от клинической картины заболевания, результатов проведенных исследований и подозреваемого заболевания. В случае детских ИЗЛ, вторичных по отношению к метаболическим заболеваниям, таким как болезнь Ниманна–Пика (гены *NPC1* и *NPC2*), мукополисахаридоз, легочный альвеолярный микролитиаз (ген *SLC34A2*) или непереносимость лизинурического белка (ген *SLC7A7*), проводится целевой анализ ассоциированных с болезнью генов [3].

В табл. 1 представлены данные об основных белках и кодирующих их генах, ассоциированных с ИЗЛ, типы их наследования и ассоциированные фенотипы. Грозным осложнением рассматриваемых заболеваний является легочная гипертензия, требующая своевременной диагностики и терапии [1, 3 с дополнениями].

Врожденные дисфункции сурфактанта

К данной группе относятся генетические заболевания, ассоциированные с мутациями генов, кодирующих сурфактантные белки (*SP-B*, *SP-C*, *ABCA3*), и синдром «мозг-легкие-щитовидная железа», развивающийся вследствие мутации гена тиреоидного фактора транскрипции-1 (*TTF1*) *NKX2-1* (табл. 2). Клинические проявления при данной патологии варьируют от неонатальной дыхательной недостаточности с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС), сходного с РДС новорожденных (РДСН), родившихся преждевременно, до ИЗЛ с дебютом как в детском, так и во взрослом возрасте. Так как одной из функций сурфактантных протеинов является противоинфекционная защита, при их врожденном дефиците, легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП) у пациентов одновременно с ИЗЛ возможно развитие пневмонии, включая пневмонию цитомегаловирусной, пневмоцистной этиологии, что свойственно пациентам с иммунодефицитами [4, 5].

Ранние симптомы дефицита *SP-B* сходны с РДСН. У некоторых детей имеет место «светлый промежуток», им не требуется проведение ИВЛ в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. Преходящее улучшение может возникнуть при применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) или препаратов экзогенного сурфактанта, однако в дальнейшем заболевание прогрессирует, перечисленные методы лечения оказываются неэффективными (это отличает заболевание от РДСН). Клиническая картина у пациентов с мутациями гена *SFTPB* может напоминать персистирующую легочную гипертензию новорожденных, однако стандартные методы ее лечения также не эффективны. Летальный исход обычно наступает в сроки от нескольких дней до 3–6 мес. даже при оказании максимальной медицинской помощи.

Возраст начала заболевания у пациентов с мутациями гена *SFTPC* широко варьирует. У некоторых детей сразу после рождения развивается РДС, у других – болезнь может длительно протекать бессимптомно. Дефицит *SP-C* обычно диагностируется у доношенных детей. В том случае, когда ребенок с дефицитом *SP-C* родился недоношенным, воз-

Таблица 1. Белки и кодирующие их гены, ассоциированные с интерстициальными заболеваниями легких у детей

Ген	Продукт гена	Тип наследования	Форма ИЗЛ, симптомокомплекс
Врожденные дисфункции сурфактанта			
<i>SFTPA1, SFTPA2</i>	Сурфактантный протеин А	Аутосомно-доминантный	Очень редкое детское ИЗЛ, ИЗЛ взрослых или аденокарцинома легких
<i>SFTPB</i>	Сурфактантный протеин В	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина В) – РДСН ± ЛГ
<i>SFTPC</i>	Сурфактантный протеин С	Аутосомно-доминантный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина С) – РДСН; ИЗЛ у младенцев, детей и взрослых
<i>ABCA3</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер А3	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта – РДСН ± ЛГ; ИЗЛ у младенцев, детей и взрослых
<i>NKX2-1</i>	Тиреоидный фактор транскрипции-1	Аутосомно-доминантный	Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»
Легочный альвеолярный протеиноз			
<i>MARS</i>	Метионил-тРНК синтетаза	Аутосомно-рецессивный	ЛАП; гепатомегалия с холестазом, анемия, неврологические симптомы
<i>GATA2</i>	GATA-связывающий белок 2	Аутосомно-рецессивный	Вторичный ЛАП; иммунодефицит с миелодисплазией
<i>CSF2RA</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, α-субъединица	X-сцепленный рецессивный	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
<i>CSF2RB</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, β-субъединица	Аутосомно-рецессивный	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
<i>SLC7A7</i>	Y + L-переносчик аминокислот 1	Аутосомно-рецессивный	ЛАП с непереносимостью лизинурического белка
Аутовоспалительные заболевания			
<i>TMEM173</i>	Трансмембранный протеин 173	Аутосомно-доминантный	Раннее детское ИЗЛ (легочный фиброз) с аутоиммунным и воспалительным заболеванием ± вовлечение суставов и кожи (STING-ассоциированная васкулопатия)
<i>COPA</i>	Субъединица коамера альфа	Аутосомно-доминантный	Раннее детское ИЗЛ и диффузное альвеолярное кровотечение с аутоиммунным и воспалительным заболеванием ± вовлечение суставов и почек
<i>OAS1</i>	Олигоаденилат-синтетаза 1	Аутосомно-доминантный	ЛАП с гипогаммаглобулинемией и спленомегалией
<i>ZNFX1</i>	Цинк-пальцевый NFX1-содержащий белок 1	Аутосомно-рецессивный	Детское ИЗЛ с тяжелой вирусной инфекцией, неврологические симптомы, тромботическая микроангиопатия
<i>PLCG2</i>	Фосфолипаза Cγ2	Аутосомно-доминантный	НСИП с респираторным бронхиолитом, аутовоспалительное заболевание, иммунная дисрегуляция, дефицит антител
Другие ИЗЛ			
<i>FLNA</i>	Филамин А	X-сцепленный рецессивный или доминантный	Заболевание, включающее поражение легких с эмфиземой, поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, костно-суставной системы, системы коагуляции
<i>NHLRC2</i>	Белок, содержащий повторные участки NHL, 2	Аутосомно-рецессивный	FINCA (фиброз, нейродегенерация, церебральный ангиоматоз)
<i>EIF2AK4</i>	Эукариотический фактор инициации трансляции 2-альфа-киназы 4	Аутосомно-рецессивный	Детское ИЗЛ с ЛГ; легочный гемангиоматоз; вено-окклюзивное заболевание
Диффузные нарушения развития легких			
<i>TBX4</i>	Фактор транскрипции Т-бокса 4	Аутосомно-доминантный	Ацинарная дисплазия
<i>FOXF1</i>	Фактор транскрипции семейства <i>forkhead</i>	Аутосомно-доминантный	Детское ИЗЛ с ЛГ; альвеолярно-капиллярная дисплазия ± аномальное расположение легочных вен

Примечания: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит ABCA3	Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»
Код по МКБ-10	P28.0	J84.8	J84.8	E03.1
Код по МКБ-11	CV04.2	CV04.2	CV04.2	CV04.5
Номенклатура по OMIM	Дисфункция метаболизма сурфактанта 1 (265120)	Дисфункция метаболизма сурфактанта 2 (610913)	Дисфункция метаболизма сурфактанта 3 (610921)	Хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с легочной дисфункцией или без нее (610978)
Код по Orphanet	217563	440392	440402	209905
Этиология	Мутации в гене <i>SFTPB</i>	Мутации в гене <i>SFTPC</i>	Мутации в гене <i>ABCA3</i>	Мутации в гене <i>NKX2-1</i>
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 : 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1 : 4 000 до 1 : 17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Легочная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции или без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХМП, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Электронная микроскопия	Неправильно сформированные мультивезикулярные ламеллярные тельца	Чаще нормальные ламеллярные тельца	Маленькие ламеллярные тельца с плотными эксцентрично расположенными включениями	Множественные ламеллярные тельца
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоковариабельный
Возможные варианты лечения	Респираторная поддержка, паллиативная помощь, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких, терапия гипотиреоза (левотироксин), терапия ДНХ

Примечания: МКБ – Международная классификация болезней; РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; ХПМ – хронический пневмонит младенцев; ДИП – десквамативный интерстициальный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ГКС – глюкокортикостероиды; ДНХ – доброкачественная наследственная хорея.

можно более тяжелое течение заболевания из-за сопутствующей бронхолегочной дисплазии. У детей и взрослых при дефиците SP-C наиболее часто регистрируются хронические респираторные симптомы: тахипноэ, одышка, кашель, цианоз; реже встречаются влажные хрипы, крепитация, симптом «барабанных палочек». Мутации в гене *SFTPC* являются редкой причиной идиопатического легочного фиброза у взрослых.

Заболевания легких, ассоциированные с мутациями в гене *ABCA3*, также имеют вариабельный фенотип. Манифестация заболевания может быть идентична таковой у младенцев с дефицитом SP-B, с картиной тяжелого РДСН, быстрым прогрессированием и летальным исходом на 1-м году жизни (при биаллельной мутации сдвига рамки считыва-

ния), в то время как у других пациентов состояние может стабилизироваться или улучшиться (при миссенс-мутациях, мутациях сайта сплайсинга, вставках и делециях). Первые симптомы (кашель, тахипноэ, гипоксемия и задержка физического развития, непереносимость физической нагрузки) у носителей патогенных мутаций *ABCA3* могут появиться в любом возрасте. Крепитация и влажные хрипы редко встречаются у пациентов младше 2 лет. При физикальном обследовании у детей старше 2 лет с мутациями *ABCA3* обычно наблюдаются втяжения уступчивых мест грудной клетки, влажные хрипы, деформация грудной клетки и дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и низкая масса тела. Полагают, что среди врожденных дисфункций сурфактантных белков дефицит *ABCA3* является самым частым.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика клинической манифестации заболеваний легких вследствие мутаций генов *SFTPC* и *ABCA3* [2, 5–8].

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки младенцев с данными заболеваниями и течением РДСН обнаруживаются диффузные инфильтраты, симптом «матового стекла». Общим и частым симптомом, выявляемым на КТ органов грудной клетки, у пациентов с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные протеины, являются диффузные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой». При проведении КТ органов грудной клетки у детей с дефицитом SP-C могут быть выявлены также участки консолидации легочной ткани, утолщение междольковых перегородок, периацинарная эмфизема, кистозные изменения [9, 10]. У пациентов с мутациями гена *ABCA3* наиболее частыми КТ-симптомами являются утолщения междольковых перегородок, паренхиматозные кисты и воронкообразная деформация грудной клетки.

Генетическое исследование позволяет проводить неинвазивную диагностику врожденного дефицита белков сурфактанта, определить прогноз заболевания, уменьшает потребность в проведении биопсии легких. Данное исследование следует рекомендовать доношенным новорожденным с тяжелым, быстро прогрессирующим, не отвечающим на стандартную терапию РДСН [10, 11]. У недоношенных новорожденных с РДСН поиск мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* возможен у пациентов с необычно тяжелым течением РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, в случае отягощенного семейного анамнеза по хроническим заболеваниям легких (ХЗЛ), в том числе ИЗЛ, или младенческой смертности. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *SFTPC*, и их клиническую вариабельность, рекомендовано проводить генетическое исследование с поиском мутаций в данном гене у членов семьи пробанда. Выявление причинных мутаций также позволяет информировать семьи о возможной патологии при будущих беременностях [11]. Мутации гена *SFTPC* могут быть наследственными, либо появляться *de novo*. В первом случае при генетическом обследовании членов семьи больного ребенка может быть верифицирован неясный до этого генез ХЗЛ у родителей, кровных родственников, у которых «масками» врожденного дефицита SP-C могут быть также другие ИЗЛ, саркоидоз, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [6, 10]. Кроме того, генетическое исследование на мутации генов, прежде всего *SFTPC* и *ABCA3*, рекомендовано детям любого возраста с хроническими респираторными симптомами, с положительным семейным анамнезом по ХЗЛ, необъяснимыми респираторными симптомами в первые годы жизни или кровным родством родителей [10].

Таблица 3. Клинические симптомы заболеваний, ассоциированных с мутациями генов *SFTPC* и *ABCA3*

Симптомы	<i>SFTPC</i>	<i>ABCA3</i>
Тахипноэ	+++	+++
Кашель	+++	+++
Гипоксемия	+++	+++
Задержка физического развития	+++	++
Влажные хрипы	+	++
Деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»	+	++
Воронкообразная деформация грудной клетки	–	++

Примечания: + – выраженность симптома у $< 1/3$ пациентов; ++ – у от $1/3$ до $2/3$ больных; +++ – у $> 2/3$ пациентов.

Биопсия легкого позволяет установить гистопатологический диагноз в случаях, когда генетический диагноз сомнителен или, когда скорость прогрессирования заболевания легких, ассоциированного с мутацией в генах, кодирующих белки сурфактанта, не позволяет ожидать результатов генетического исследования [11]. При патоморфологическом исследовании легочной ткани пациента с дефицитом определенного сурфактантного протеина могут быть выявлены несколько различных патогистологических паттернов (табл. 2). Общие характерные изменения в легочной ткани включают расширение интерстиция, обнаружение пенистых альвеолярных макрофагов в воздушных пространствах, гиперплазию альвеолоцитов II типа. Диагноз генетической дисфункции сурфактантных протеинов должен быть заподозрен у детей с прогрессивными формами ИЗЛ, особенно при наличии таких результатов биопсии как ЛАП, НСИП, десквамативная интерстициальная пневмония или хронический пневмонит младенцев. Для постановки диагноза врожденной дисфункции сурфактанта может быть полезно исследование легочной ткани с помощью электронной микроскопии (табл. 2).

Эффективность терапии при заболеваниях легких, ассоциированных с мутациями генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*, вариабельна, также широко варьирует длительность терапии применяемыми лекарственными средствами (табл. 2). Терапия считается эффективной и должна быть продолжена, если у пациента наблюдается отчетливая клиническая динамика в виде уменьшения тахипноэ и тахикардии, отсутствия необходимости в продолжении ИВЛ, снижения потребности в кислородотерапии. Решение вопроса об отмене терапии требует индивидуального подхода и, главным образом, зависит от клинической и рентгенологической динамики [12]. Высококачественная осцилляционная ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация могут помочь стабилизировать младенцев с дефицитом сурфактантных белков. Кроме того, пациентам зачастую требуется длительная респираторная поддержка, в том числе

домашняя кислородотерапия или ИВЛ. Для некоторых пациентов ИВЛ становится единственным методом терапии в ожидании трансплантации легких. Детям с дефицитом сурфактантных протеинов может потребоваться длительная нутритивная поддержка из-за повышения энергозатрат на дыхание. Введение препаратов экзогенного сурфактанта пациентам с РДС, ассоциированным с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные белки, не способно полностью нормализовать состав и активность сурфактанта, обеспечивает только кратковременное улучшение оксигенации в связи со сложным патогенезом данных генетических заболеваний.

Медикаментозная терапия включает сГКС, гидроксиклорохин и азитромицин. Использование сГКС описано у детей с дефицитом SP-C и ABCA3 [4, 5, 9]. Препараты назначаются перорально (преднизолон 1–2 мг/кг в суткм) либо в виде пульс-терапии (метилпреднизолон 10–30 мг/кг или 500 мг/м² в течение 3 дней каждые 3–4 нед.) [12]. Эмпирически ГКС назначаются либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с гидроксиклорохином и азитромицином. У детей с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, не ответивших на стартовую терапию ГКС либо при наличии серьезных побочных эффектов ГКС, используется гидроксиклорохин в дозе 5–10 мг/кг в сутки в 2 приема [4, 5, 9, 12, 13]. Возможно использование гидроксиклорохина при дефиците SP-C в качестве эффективной терапии 1-й линии [14]. Применение азитромицина в качестве препарата дополнительной терапии основано у детей с ИЗЛ, ассоциированными с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, на его противовоспалительном действии [4, 5, 15]. В настоящее время рекомендовано использование азитромицина в качестве терапии второй линии или в качестве монотерапии при легкой форме ИЗЛ у детей. Рекомендуемая схема применения – 10 мг/кг в сутки 3 дня в неделю с интервалом 2 дня [12].

Тотальный бронхоальвеолярный лаваж применяется для лечения детей старшего возраста и взрослых с ЛАП. Поскольку мутации в генах *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3* могут приводить к ЛАП, было описано несколько наблюдений с использованием данного варианта лечения в качестве поддерживающей терапии.

При неэффективности консервативной терапии у пациентов с врожденной дисфункцией сурфактантных белков рекомендовано проведение трансплантации легких [11, 12, 15]. *W.B. Eldridge et al.* опубликовали данные 44 пациентов, подвергшихся трансплантации легких ввиду заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*; Выживаемость в течение 1 года после операции составила 88,6%, 5-летняя выживаемость – 64% [15]. Альтернативным вариантом ведения пациентов с хронической дыхательной недостаточностью при невозможности проведения трансплантации легких является длительная, в т. ч. домашняя, ИВЛ.

Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»

Первое описание пациента с мутацией в гене *NKX2-1*, врожденным гипотиреозом (ВГ) и респираторными симптомами, манифестировавшими в неонатальном периоде, было опубликовано в 1998 г. [16]. При синдроме «мозг – легкие – щитовидная железа» (СМЛЩЖ) поражаются одноименные органы, что и дало ему название. Данный синдром характеризуется вариабельной клинической картиной поражения головного мозга, щитовидной железы (ЩЖ), легких (у одного больного возможно поражение только одного либо двух или всех трех органов), представляя собой мультидисциплинарную проблему. В генетическом обследовании для исключения СМЛЩЖ нуждаются все больные с ВГ и любыми респираторными, особенно тяжелыми и хроническими, симптомами, а также необъяснимой ВГ неврологической симптоматикой.

Неврологические нарушения являются наиболее распространенными проявлениями мутаций гена *NKX2-1*, они обнаруживаются у 92% пациентов [5, 17, 18]. Наиболее частой патологией со стороны нервной системы при СМЛЩЖ является доброкачественная наследственная хорea (ДНХ), развивающаяся в младенчестве или раннем детстве, обычно ее возникновению предшествует задержка моторного развития или генерализованная мышечная гипотония. Возраст, в котором дети начинают ходить без посторонней помощи, варьирует от 15 мес. до 5,5 года. ДНХ характеризуется небольшими спонтанными подергиваниями, не связанными с преднамеренными движениями. Другими ассоциированными с СМЛЩЖ неврологическими симптомами являются атаксия, миоклонусы, двигательные и вокальные тики, нистагм, аномальные саккады (быстрые, строго согласованные движения глаз, одновременно в одном направлении), пирамидные нарушения, дизартрия, интенционный тремор, психоз, синдром беспокойных ног, дисграфия и связанные с ней трудности в обучении [19–21].

Патология ЩЖ обнаруживается у 70% пациентов с данным синдромом. Заболевания ЩЖ могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня тиреотропного гормона до гипоплазии или полной агенезии ЩЖ с развитием ВГ. Гормоны ЩЖ играют важную роль в раннем развитии нервной системы. Отсутствие терапии при ВГ приводит к различным неврологическим нарушениям, в том числе к тяжелой умственной отсталости, мышечной спастичности, нарушению походки и координации. Патология ЩЖ при мутациях гена *NKX2-1* может развиваться постепенно в течение долгого времени, поэтому не все случаи гипотиреоза будут обнаружены во время неонатального скрининга.

Легочные проявления являются наименее частыми симптомами СМЛЩЖ, они встречаются у 67% пациентов, однако данные нарушения могут быть фатальными. Частота летальных исходов у пациентов с легочной манифестацией синдрома достигает 16–24%,

при этом не было зарегистрировано ни одного летального исхода у пациентов с мутацией гена *NKX2-1* без легочных проявлений [17, 18]. Респираторные проявления могут манифестировать уже в неонатальном периоде, а могут появиться только в подростковом возрасте [5, 22]. Спектр легочных расстройств включает в себя РДСН, в т. ч. у доношенных детей, рецидивирующие респираторные инфекции, острый РДС, ИЗЛ, фиброз легких, бронхиальную астму [23–25]. У детей с ИЗЛ при СМЛЩЖ отмечаются такие хронические респираторные симптомы как одышка, тахипноэ, кашель, некоторым детям требуется проведение длительной кислородотерапии, в том числе домашней [5, 22, 26]. У ряда пациентов были выявлены легочная карцинома, расщелина гортани, апноэ во сне, легочный фиброз и эмфизема [21–23]. При проведении исследования функции внешнего дыхания у детей старшего возраста с СМЛЩЖ обнаруживались рестриктивные изменения [22]. Патоморфологические находки представлены в табл. 2, при проведении КТ легких можно обнаружить симптом «матового стекла», зоны консолидации, гиперинфляции, фиброза, кисты, утолщение междольковых перегородок [5, 17, 18]. У пациентов с мутацией гена *NKX2-1* обнаруживаются дисморфические черты лица и черепа такие, как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное небо, выдающийся лоб [27, 28].

При выявлении гипотиреоза необходимо своевременное назначение заместительной гормональной терапии. Для лечения ДНХ используются дофаминиметики, противозипилептические средства, тетрабенезин, М-, Н-холинолитики (тригексифенидил), хотя у некоторых пациентов с возрастом отмечалось постепенное улучшение неврологической симптоматики без какого-либо лечения [21]. Лечение патологии легких зависит от клинических проявлений. При манифестации в неонатальном периоде в виде РДС проводится терапия препаратами экзогенного сурфактанта, а также при необходимости ИВЛ. При развитии ИЗЛ у детей с СМЛЩЖ проводится медикаментозная терапия, сопоставимая с лечением ряда других ИЗЛ, в том числе врожденного дефицита белков сурфактанта [22].

STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве

Вариант редко встречающихся моногенных ауто-воспалительных заболеваний — группы патологических состояний, которые характеризуются наличием хронического или рецидивирующего системного воспаления и часто развиваются без провоцирующих факторов [29]. Это моногенное (OMIM 615934) орфанное заболевание (ORPHA 425120), частота его встречаемости составляет 1 : 1 000 000. STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy — SAVI*; код по МКБ X: M35.8) представляет собой васкулопатию, манифестирующую в младенческом возрасте, ассоциированную с мутацией гена

TMEM (transmembrane protein) 173, кодирующего белок STING (*stimulator of interferon genes*); SAVI относится к группе интерферопатий I типа. Интерферопатии — группа моногенных заболеваний, характеризующихся нарушением гомеостаза опосредованных интерферонами (IFN) I типа, включающих IFN- α , IFN- β и ряд других [29–31]. STING — ключевой адапторный белок, усиливающий экспрессию гена IFN- β . STING активно экспрессируется в альвеолярных макрофагах, эпителии бронхов и альвеолах. Мутации гена *STING* приводят к повышению функции и постоянной активации IFN I типа.

Клиническая картина SAVI характеризуется триадой признаков: 1) системное воспаление с лихорадкой и повышением острофазовых белков; 2) васкулопатия (эритематозная сыпь на лице, кончике носа, ушных раковинах, синюшные пятна от воздействия холода или ознобыши, гангрена дистальных отделов, телеангиоэктазии, перфорация носовой перегородки, ливедо, феномен Рейно); 3) ИЗЛ [29–32]. Кроме того, могут отмечаться миозиты, фасцииты, артриты без деструкции хрящей, артралгии, рецидивирующие бактериальные инфекции, лимфаденопатия. При лабораторном обследовании выявляется анемия хронической болезни, возможно обнаружение антинуклеарных, антифосфолипидных, антицитоплазматических антител, ревматоидного фактора. При биопсии кожи обнаруживается нейтрофильная инфильтрация с повреждением кровеносных сосудов, отложения IgM, C3-компонента комплемента [32, 33]. Тахипноэ и другие симптомы ИЗЛ могут проявляться как на 1-м году жизни, так и у взрослых [34, 35]. Описаны семейные случаи синдрома с манифестацией симптомов ИЗЛ, начиная с рождения и в возрасте 1,5 года, а у родителей, бабушки пациентов — в более старшем возрасте. Как правило, респираторные проявления появляются после кожных [33, 35]. По данным литературы, поражение легких присутствует у 90% больных с SAVI. Несмотря на то, что у половины из них респираторные симптомы отсутствовали, у большинства отмечались изменения на КТ легких, у 40–75% определялись признаки легочного фиброза [36, 37]. Другими рентгенологическими находками являются интерстициальная и перибронхиальная инфильтрация, диффузное сетчатое помутнение, у 60% больных — лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов [32–34]. Морфологические изменения при биопсии легких представлены гиперплазией альвеолоцитов II типа, лимфоидной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и эмфизематозными изменениями [33, 34, 36].

Терапия цитостатиками, ингибиторами фактора некроза опухолей α и анти-CD20 препаратами неэффективна. ГК оказывают непродолжительный положительный эффект, при снижении дозы наблюдается обострение заболевания [32, 38]. Наибольшую эффективность при лечении SAVI показали препараты, действующие на сигнальный путь IFN I типа, в частности ингибитор янус-киназ (JAK-ингибитор барицитиниб) [39].

Дефицит филамина А

Белок филамин А представляет собой актин-связывающий белок цитоскелета, связывающий цитоскелет с внеклеточным матриксом и участвующий в миграции нейронов, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани [40]. Синтез белка филамина А кодируется геном *FLNA*, расположенным в сегменте Xq28. Нулевые мутации в гене *FLNA* приводят к дефектам миграции нейронов, клеток сосудов, кожи и соединительной ткани. Миссенс-мутации с усилением функции в этом же гене вызывают широкий спектр врожденных пороков развития во многих органах, особенно в костной системе [41]. Наиболее часто у пациентов с мутациями в гене *FLNA* наблюдается неврологическая, респираторная и сердечно-сосудистая патология [42].

Неврологическая патология, обусловленная мутацией и потерей функции гена *FLNA*, ассоциирована с X-сцепленной доминантно наследуемой формой перивентрикулярной нодулярной гетеротопии (ПНГ), в основном наблюдаемой у лиц женского пола. Перивентрикулярная нодулярная (узловая) гетеротопия – это врожденный порок развития головного мозга, обусловленный нарушением нейрональной миграции и характеризующийся узловыми массами нормальных нейронов и глиальных клеток без ламинарной организации, расположенных близко к перивентрикулярному герминальному матриксу, хорошо визуализируемых при проведении МРТ головного мозга [43]. Наиболее частым клиническим проявлением ПНГ являются судороги, также возможны мышечная гипотония, задержка психомоторного развития.

Патология респираторной системы вследствие дефицита филамина А характеризуется эмфизематозными изменениями паренхимы в результате нарушения роста легких. Данные изменения проявляются в виде мультилобарной гиперинфляции, преимущественно поражающей верхнюю и нижнюю доли легких, с грубым утолщением междолевых перегородок и преходящим ателектазом нижних долей легких [44]. Сроки манифестации респираторной патологии весьма вариабельны. У ряда пациентов симптомы дыхательной недостаточности манифестируют сразу после рождения или в первые месяцы жизни, у других – во взрослом возрасте [42, 45, 46]. Вариабельной является и клиническая картина респираторных симптомов: от эпизодов рецидивирующих респираторных инфекций до тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности, требующей проведения дополнительной кислородотерапии или респираторной поддержки (ИВЛ, СРАР). Частым осложнением прогрессирующего заболевания легких у пациентов с мутациями в гене *FLNA* является легочная гипертензия [46–49]. При гистологическом исследовании ткани легкого выявляется панлобулярная эмфизема с заметным уменьшением хрящевой ткани бронхов [47]. У некоторых пациентов с течени-

ем времени наблюдается уменьшение респираторных симптомов, однако ряду пациентов с обширными эмфизематозными изменениями в легких требуется хирургическое вмешательство в виде резекции долей легких [47, 50]. Кроме того, имеются сообщения о необходимости трансплантации легких детям с мутациями гена *FLNA* и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [48].

Патология сердечно-сосудистой системы при мутациях в гене *FLNA* характеризуется наличием врожденных пороков сердца. Наиболее часто встречается открытый артериальный проток, реже – дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, двустворчатый аортальный клапан, коарктация и дилатация корня аорты, пролапс и миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, легочная гипертензия, сосудистые аневризмы [42]. Подозрения на мутации в гене *FLNA* должны возникать у пациентов, преимущественно женского пола, с ПНГ, хирургическими хроническими заболеваниями легких (лобарная эмфизема, трахео-, бронхомаляция), ИЗЛ, врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца (изолированно или в сочетании).

Интерстициальные поражения легких при синдроме Дауна

Синдром Дауна (ОРФА: 870; OMIM: 190685; МКБ-10: Q90.0; МКБ-11: LD40.0) – одна из самых частых наследственных болезней человека, наиболее распространенная хромосомная аномалия (трисомия 21). Помимо характерного внешнего вида, множественных поражений сердечно-сосудистой (врожденные пороки сердца, легочная гипертензия), центральной нервной (тяжелая умственная отсталость), иммунной (гипогаммаглобулинемия, дефекты фагоцитоза, гипоплазия и дисплазия тимуса), эндокринной (гипотиреоз) систем, желудочно-кишечного тракта (дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, болезнь Гиршпрунга), опорно-двигательного аппарата (нестабильность атланта-затылочного и атланта-аксиального сочленений, вывихи, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, 11 пар ребер, мышечная гипотония), весьма распространенными у пациентов с синдромом Дауна являются заболевания респираторного тракта. Поражение легочного интерстиция манифестируют у пациентов с синдромом Дауна такими клиническими симптомами, как одышка, кашель, свистящие хрипы и гипоксемия, а также стойкими рентгенологическими изменениями, которые могут случайно выявляться и у больных без респираторных симптомов. Диффузные легочные поражения при синдроме Дауна могут развиваться как самостоятельный первичный патологический процесс (легочная гипоплазия, легочная лимфангиоэктазия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония), а также вторично. Оценка первичности патологического процесса основана на исключении тех заболева-

ний, которые ведут к вторичному поражению легких, например, бронхолегочной дисплазии, инфекций, постинфекционных осложнений, легочного гемосидероза, заболеваний сердца и сосудов легких, хронической аспирации. При КТ выявляются нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и обеднение легочного рисунка на уровне дольки [51, 52].

Для интерстициального поражения легких у пациентов с синдромом Дауна типичными являются периферические субплевральные кисты, а также кисты, расположенные вдоль междолевых щелей и бронхососудистых пучков, хорошо идентифицируемые на КТ грудной клетки и при гистологическом исследовании. Частота обнаружения кист у детей с синдромом Дауна колеблется от 23 до 36%. В качестве причин развития субплевральных кист рассматриваются эпизоды легочной гипоперфузии, приводящие к ишемическому повреждению легочной ткани; сдавление мелких дыхательных путей интерстициальной жидкостью; легочная гипоплазия. Полагают, что уменьшение общего числа альвеол и общей площади альвеолярной поверхности у пациентов с синдромом Дауна может привести к компенсаторной кистозной дилатации альвеол. Легочные кисты при синдроме Дауна в типичных случаях многочисленны, малого размера (обычно 1–4 мм в диаметре), сообщаются с проксимальным воздушным пространством и гистологически отличаются от других кистозных поражений легких, сопровождаясь кубической метаплазией альвеолярного эпителия [51, 53, 54]. Субплевральные кисты при синдроме Дауна отсутствуют внутриутробно и возникают на первом году жизни [53, 55]. Диагностика субплевральных кист важна по причине риска пневмоторакса, паренхиматозных легочных поражений после оперативных вмешательств или при проведении ИВЛ.

Кроме ИЗЛ у пациентов с синдромом Дауна легко развивается обструкция верхних дыхательных путей, сопровождающаяся обструктивным апноэ сна. Ее причинами могут быть дисморфичные черты лица, большой язык, малый гипофаринкс, гипотония мышц глотки, увеличение небных миндалин и аденоидов, ларингомалиция, трахеомалиция. Пациенты с синдромом Дауна также предрасположены к рецидивирующим заболеваниям нижних дыхательных путей вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, иммунодефицита, трахеального бронха, малиции дыхательных путей, врожденных пороков сердца, легочной гипоплазии. Заболевания респираторного тракта – наиболее распространенная причина госпитализаций и летального исхода у детей с синдромом Дауна. Пациенты с синдромом Дауна – группа риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также развития острого респираторного дистресс-синдрома [51, 56–59]. Свистящие хрипы часто (31%) встречаются у детей с синдромом Дауна, однако бронхиальная астма у таких пациентов редка (3,1%), что позволяет расценивать взаимосвязь

астмы и синдрома Дауна в качестве обратной коморбидности [60, 61].

Литература

1. Nathan N., Griese M., Michel K. et al. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32(167): 220188. doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
2. Deterding R.R. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2010; 23(1): 25–31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
3. Ferraro V.A., Zanconato S., Zamunaro A., Carraro S. Children's interstitial and diffuse lung diseases (Child) in 2020. *Children (Basel).* 2020; 7(12): 280. doi: 10.3390/children7120280.
4. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (5): 82–89. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89.
5. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., и др. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. *Доктор.Ру* 2023;22(3): 22–31. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31.
6. Kröner C., Wittmann T., Reu S. et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017; 72(3): 213–220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.
7. Kröner C., Reu S., Teusch V. et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in pediatric patients. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(1): 197–206. doi: 10.1183/09031936.00129414.
8. Litaio M.K., Hayes D. Jr., Chiwane S. et al. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(1): 57–68. doi: 10.1002/ppul.23493.
9. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия* 2019; 98(3): 265–273. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273.
10. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al.; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(3): 376–394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
11. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child.* 2017; 102(1): 84–90. doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.
12. Bush A., Cunningham S., de Blic J. et al.; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

13. Williamson M., Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49: 299–301. doi: 10.1002/ppul.22811.
14. Hepping N., Griese M., Lohse P. et al. Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys 121Gly mutation with hydroxychloroquine. *J. Perinatol.* 2013; 33(6): 492–494. doi: 10.1038/jp.2012.131.
15. Eldridge W.B., Zhang Q., Faro A. et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J. Pediatr.* 2017; 184: 157–164.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.
16. Devriendt K., Vanhole C., Matthijs G., De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (18): 1317–1318. doi: 10.1056/nejm199804303381817.
17. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(5): 85–93. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93.
18. Неонатальная пульмонология / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Севен-Принт, 2022.
19. Tozawa T., Yokochi K., Kono S. et al. A video report of brain-lung-thyroid syndrome in a Japanese female with a novel frameshift mutation of the NKX2-1 gene. *Child Neurol. Open.* 2016; 3: 2329048X16665012. doi: 10.1177/2329048X16665012.
20. Provenzano C., Zamboni M., Veneziano L. et al. Functional characterization of two novel mutations in TTF-1/NKX2-1 homeodomain in patients with benign hereditary chorea. *J. Neurol. Sci.* 2016; 360: 78–83. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.050.
21. Iodice A., Carecchio M., Zorzi G. et al. Restless Legs Syndrome in NKX2-1-related chorea: An expansion of the disease spectrum. *Brain Dev.* 2019; 41(3): 250–256. doi: 10.1016/j.braindev.2018.10.001.
22. Nattes E., Lejeune S., Carsin A. et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir. Med.* 2017; 129: 16–23. doi: 10.1016/j.rmed.2017.05.014.
23. Invernizzi F., Zorzi G., Legati A. et al. Benign hereditary chorea and deletions outside NKX2-1: What's the role of MBIP? *Eur. J. Med. Genet.* 2018; 61(10): 581–584. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.03.011.
24. Hayasaka I., Cho K., Akimoto T. et al. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr. Res.* 2018; 83(2): 477–483. doi: 10.1038/pr.2017.217.
25. Gauquelin L., Tran L.T., Chouinard S., Bernard G. The movement disorder of brain-lung-thyroid syndrome can be responsive to methylphenidate. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017; 7: 508. doi: 10.7916/D84X5M9Z.
26. Moya C.M., Zaballos M.A., Garzón L. et al. TAZ/WWTR1 mediates the pulmonary effects of NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(3): 839–852. doi: 10.1210/jc.2017-01241.
27. Kharbanda M., Hermanns P., Jones J. et al. A further case of brain-lung-thyroid syndrome with deletion proximal to NKX2-1. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60(5): 257–260. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.001.
28. Villafuerte B., Natera-de Benito D., González A. et al. The brain-lung-thyroid syndrome (BLTS): a novel deletion in chromosome 14q13.2-q21.1 expands the phenotype to humoral immunodeficiency. *Eur. J. Med. Genet.* 2018; 61(7): 393–398. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.02.007.
29. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клин. фармакол. тер.* 2020; 29(4): 49–60. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.
30. Melki I., Frémond M.L. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 22(7): 32. doi: 10.1007/s11926-020-00909-4.
31. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 55(4): 452–461. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.
32. Liu Y., Jesus A.A., Marrero B. et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(6): 507–518. doi: 10.1056/NEJMoal312625.
33. Салугина С.О., Федоров Е.С., Лев Н.С. и др. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100(5): 180–118. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-180-187.
34. Chia J., Eroglu F.K., Ozen S. et al. Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 186–189. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.007.
35. Clarke S.L.N., Robertson L., Rice G.I. et al. Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18: 37. doi: 10.1186/s12969-020-00425-w.
36. Tarantino G., Esposito S., Andreozzi L. Lung involvement in children with hereditary autoinflammatory disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2111. doi: 10.3390/ijms17122111.
37. Torreggiani S., Almeida de Jesus A., Alehashemi S. et al. Clinical features and outcomes in sting-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Pediatric Rheumatology* 2020; 18(Suppl. 2): 83. doi: 10.1186/s12969-020-00469-y.
38. Rodero M.P., Crow Y.J. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: the type I interferonopathies, a conceptual overview. *J. Exp. Med.* 2016; 213(12): 2527–2538. doi: 10.1084/jem.20161596.
39. Kim H., Brooks K.M., Tang C.C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clinical*

Pharmacology and Therapeutics 2017; 104(2): 364–373. doi: 10.1002/cpt.936.

40. Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell. Adh. Migr.* 2011; 5(2): 160–169. doi: 10.4161/cam.5.2.14401.

41. Robertson S.P. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005; 15(3): 301–307. doi: 10.1016/j.gde.2005.04.001.

42. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*). *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2021; 66(3): 20–26. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26.

43. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioğlu Y.Z. et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron.* 1998; 21: 1315–1325. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80651-0.

44. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E. et al. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–129. doi: 10.1007/s00431-018-3301-0.

45. Yoshii K., Matsumoto H., Hirasawa K. et al. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with *FLNA*-associated progressive lung disease. *Respir. Investig.* 2019; 57(4): 395–398. doi: 10.1016/j.resinv.2019.02.008.

46. Овсянников Д.Ю., Котлукова Н.П., Тележникова Н.Д., и др. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101(1): 202–208. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208.

47. Masurel-Paulet A., Naan E., Thompson E.M. et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an *FLNA* mutation. *Eur. J. Med. Genet.* 2011; 54(1): 25–28. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.09.010.

48. Burrage L.C., Guillerman R.P., Das S. et al. Lung Transplantation for *FLNA*-Associated Progressive Lung Disease. *J. Pediatr.* 2017; 186: 118–123.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.045.

49. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E. et al. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–129. doi: 10.1007/s00431-018-3301-0.

50. Shelmerdine S.C., Semple T., Wallis C. et al. Filamin A (*FLNA*) mutation – A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(10): 1306–1315. doi: 10.1002/ppul.23695.

51. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(2): 58–64.

52. Pandit C., Fitzgerald D.A. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J. Paediatr. Child. Health.* 2012; 48(3): E147–52. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x.

53. Biko D.M., Schwartz M., Anupindi S.A., Altes T.A. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38: 280–284. doi: 10.1007/s00247-007-0699-3.

54. Лев Н.С., Костюченко М.В., Зорина И.Е. и др. Множественные субплевральные кисты в легких у ребенка с синдромом Дауна. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр* 2021; 66(4): 95–100. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-95-100.

55. Gonzalez O.R., Gomez I.G., Recalde A.L., Landing B.H. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr. Pathol.* 1991; 11: 623–633. doi: 10.3109/15513819109064794.

56. Day S.M., Strauss D.J., Shavelle R.M., Reynolds R.J. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47: 171–176. doi: 10.1017/s0012162205000319.

57. Colvin K.L., Yeager M.E. What people with Down syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26(143): 160098. doi: 10.1183/16000617.0098-2016.

58. Zachariah P., Ruttener M., Simoes E.A.F. Down Syndrome and Hospitalizations due to Respiratory Syncytial Virus: A Population-Based Study. *J. Pediatr.* 2012; 160: 827–831. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.004.

59. Buijn M., van der Aa L.B., van Rijn R.R. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 2179–2182. doi: 10.1007/s00134-007-0803-z.

60. Weijerman M.E., Brand P.L.P., van Furth M.A. et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr.* 2011; 100(11): e194–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02367.x.

61. Овсянников Д.Ю., Елисева Т.И., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100(2): 127–137. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.

Информация об авторах

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д. м. н., зав. кафедрой педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Жесткова Мария Александровна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: dr.zhestkova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4937-716X>)

ГЛАВА 5. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ЛЕГКОГО

Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова

CHAPTER 5. INTERSTITIAL DISEASES OF DEVELOPING LUNG

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova

В классификации, предложенной в регистре пациентов детского возраста с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) стран Европейского союза, выделяется отдельная подгруппа – заболевания развивающегося легкого (табл. 1), поражающие новорожденных детей и детей 1-го года жизни и не имеющие эквивалентов у более старших детей и взрослых. Такие заболевания представляют собой остановку, задержку развития легких или его отдельных структур на определенных стадиях развития, являясь перекрывающимися проявлениями нарушенного созревания легких, связанного с персистенцией различных структур фетального легкого (табл. 2).

Диффузные нарушения развития легких

Диффузные нарушения развития легких включают ацинарную дисплазию (синоним – врожденный порок развития нижних дыхательных путей типа 0), врожденную альвеолярную дисплазию (ВАД) и альвеолярно-капиллярную дисплазию с аномальным расположением легочных вен (АКД/АРЛВ, синоним – врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия). Такие патологии считаются специфичными для детского возраста и не диагностируются у взрослых [3]. Их формирование связано с наруше-

нием первичных молекулярных механизмов легочного и/или сосудистого развития. Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым РДС у доношенных новорожденных в первые часы жизни, характеризуются высокой легочной гипертензией, часто сочетаются с врожденными пороками развития, и рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Рентгенологически определяется диффузное снижение прозрачности легочной ткани, напоминающее респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) [4]. У детей с АКД/АРЛВ при компьютерной томографии (КТ) обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники с мелкосетчатой деформацией и грубыми уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевропультмональные спайки и множественные участки вздутия. При ВАД по данным КТ выявляются грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция, с кистозной перестройкой паренхимы легкого [5].

Таблица 1. Интерстициальные заболевания развивающегося легкого (по Griese M., 2022 [1])

Подкатегории	Основные примеры
A1. Диффузные нарушения развития легких	Альвеолярно-капиллярная дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Врожденная альвеолярная дисплазия
A2. Нарушения альвеоляризации	Гипоплазия легких. Гипоплазия легких, связанная с диафрагмальной грыжей. Хроническое заболевание легких недоношенных (бронхолегочная дисплазия – хроническое заболевание легких)
A3. Тахипноэ у младенцев	Хроническое тахипноэ в младенчестве (обычное, отклоняющееся от нормы). Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев. Легочный интерстициальный гликогеноз
A4. Расстройства системы сурфактанта	Хронический пневмонит младенцев. Дефицит сурфактантного протеина В. Другие нарушения функции сурфактантов. Неопределенное ИЗЛ у зрелых новорожденных. Неопределенное ИЗЛ у новорожденных, родившихся с гестационным возрастом 30–36 нед.

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Таблица 2. Расстройства, связанные с персистенцией фетального легкого (по Bush A. et al., 2019 [2] с дополнениями)

Анатомические структуры	Механизм	Заболевания
Дыхательные пути	Персистенция нейроэндокринных клеток	Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев. Бронхолегочная дисплазия*
Интерстиций	Персистенция гликоген-содержащих клеток	Легочный интерстициальный гликогеноз. Врожденная альвеолярная дисплазия. Бронхолегочная дисплазия*. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев*
Альвеолы	Тотальное отсутствие роста	Ацинарная дисплазия
	Частичное отсутствие роста	Альвеолярная гипоплазия. Врожденная альвеолярная дисплазия. Бронхолегочная дисплазия*
Сосудистая сеть	Отсутствие роста капилляров	Альвеолярно-капиллярная дисплазия
	Фетальная гипертрофия средней оболочки сосудов	Персистирующая легочная гипертензия новорожденных. Врожденная альвеолярная дисплазия**. Бронхолегочная дисплазия*

Примечания: * – в некоторых случаях; ** – врожденная альвеолярная дисплазия может клинически проявляться в виде персистирующей легочной гипертензии новорожденных.

Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии. При ацинарной дисплазии при микроскопии обнаруживаются отсутствие альвеол, слепо заканчивающиеся терминальные бронхиолы, окруженные интерстициальной тканью, содержащей многочисленные дилатированные кровеносные сосуды. Количество интерстициальной ткани значительно увеличено, отмечается нарушение формирования хрящевых пластинок бронхов [6]. При ВАД при гистологическом исследовании определяется, по выражению *Н.Е. MacMahon*, впервые описавшего данную патологию в 1947 г., «очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани» [7]. Немногочисленные альвеолы при ВАД имеют большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержат примитивную мезенхиму, не имеющую зрелых коллагеновых волокон, отмечается обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован, альвеолы деформированы за счет утолщения и фибрирования межальвеолярных перегородок, выстланы кубическим эпителием (альвеолоциты II типа) [5, 6]. Типичными признаками АКД/АРЛВ являются нарушение развития легочной дольки (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (смещение их из нормального положения внутри легочной септы в бронхососудистый пучок, рядом с дольковой легочной артерией) [4, 5]. «Смещенные легочные вены» представляют собой преацинарные шунтирующие сосуды между системными и легочными сосудами [8]. У пациентов с АКД/АРЛВ возможны участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что создает диагностические трудности при гистологическом исследовании, определяет возможность развития менее тяжелой, иногда отсроченной после рождения манифестации заболевания [9]. Сравнительная характеристика вариантов

диффузных нарушений развития легких представлена в табл. 3; для более точной диагностики диффузных нарушений развития легких целесообразно использовать полногеномное секвенирование [10]. Вместе с тем отрицательный результат генетического исследования не исключает диагноза при наличии гистопатологических изменений.

Процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), как и использование ингаляционного оксида азота, не приводят к долговременной выживаемости при диффузных нарушениях развития легких, хотя при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев. Имеются единичные наблюдения атипичной или отсроченной клинической манифестации АКД/АРЛВ, выживания младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 мес. [11, 12].

Гипоплазия легких

Нарушение развития легкого на каналикулярной и саккулярной стадиях сопровождается гипоплазией легкого, характеризующейся уменьшением количества и размеров бронхиол, альвеол, сосудов легких. Уменьшение количества и размеров альвеол – результат нарушения альвеоляризации. Формирование альвеол начинается в конце каналикулярной фазы развития легких, на сроке 24–28 нед. гестации. Этот процесс связан с образованием примитивных альвеолярных мешочков из альвеолярных протоков способом первичной септации. В саккулярный период (28–36 нед.) увеличивается число первичных альвеолярных мешочков, истончается легочный интерстиций, происходит интенсивная пролиферация капилляров, в конце этой фазы начинается формирование истинных альвеол путем вторичной септации, этот процесс наиболее интенсивно протекает в первые 5–6 мес. постнатальной жизни [13].

Таблица 3. Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких

Показатели	АКД/АРЛВ	АД	ВАД
Код по МКБ-10	Q33.6	Q33.0	Q33.6
Код по МКБ-11	CB04.0	LA75.4	LA75.2
Номенклатура OMIM	Альвеолярно-капиллярная дисплазия со смещением легочных вен (265380)	–	Гипоплазия легких, первичная (265430)
Код по Orphanet	210122	280827	–
Клинические особенности			
ЗВУР плода	–	Возможна	+
Гестационный возраст	Доношенные >90%	Доношенные, 80%	Доношенные, 50%
Время манифестации симптомов, ч	24–48	< 24	24–48
Исход заболевания	Смерть в первые часы / дни	Смерть в первые часы / дни	Смерть в первые недели, некоторые выживают
Гипоксемия	Рефрактерная	Рефрактерная	Умеренная
Респираторный ацидоз	+	+	–
ЛАГ	+	+	+
Генетические особенности			
Ген	<i>FOXF1</i>	<i>TBX4, FGF10, FGFR2</i>	<i>TBX4, FGF10</i>
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Гистологические особенности			
Фаза развития легкого	Каналикулярная	Псевдогландулярная	Каналикулярная / ранняя саккулярная
Альвеолы	+	–	+, но не до конца сформированы
Ацинарные структуры	+	–	Симплификация, снижено количество
Смещение легочных вен	+	–	–
Лимфангиоэктазы	+	–	Редко
Внегочные пороки развития			
Желудочно-кишечный тракт	+	+	+
Мочеполовая система	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+	+
Костно-мышечная система	–	+	+
ЛОР-органы	–	–	+
Кожа	–	+	+
Лицевой дисморфизм	–	+	–

Примечания: МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, МКБ-11 – 11-го пересмотра; АД – ацинарная дисплазия; АКД/АРЛВ – альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен; ВАД – врожденная альвеолярная дисплазия; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Тормозят альвеоляризацию гипоксия и гипероксия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), дефицит питания, высокий уровень провоспалительных цитокинов и экзогенные глюкокортикостероиды (ГКС). Поэтому важными вмешательствами у детей с гипоплазией легких являются кислородотерапия, адекватное питание, покрывающие потребности и энергетический дефицит, профилактика инфекций. Необходимо тщательно оценивать соотношение «риск–польза» применения (ГКС).

Нарушения роста легких, связанные с пренатальным и постнатальным нарушением альвеоляризации, проявляются процессом лобулярной симплификации (упрощения строения) альвеол с дефицитом альвеолярной септации и расширением воздушных пространств, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом и патоморфологическом исследовании [4]. В зависимости от этиологии гипоплазия легких подразделяется на первичную (летальные диффузные

Таблица 4. Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией (по Бойцовой Е.В., Овсянникову Д.Ю., 2016 [4])

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа. Врожденный порок развития дыхательных путей легких (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация). Легочная секвестрация. Фетальный гидротаракс (гемолитическая болезнь плода, неиммунная водянка плода). Врожденные деформации грудной клетки. Ахондроплазия. Незавершенный остеогенез. Внутригрудная нейробластома. Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек. Врожденная обструкция мочевыводящих путей. Двусторонняя почечная дисплазия. Двусторонний поликистоз почек. Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения ЦНС, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга. Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва. Врожденный множественный артрогрипоз. Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло. Гипоплазия правого сердца. Гипоплазия легочной артерии. Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией
Хромосомные и генетические болезни	Трисомия 13, 18, 21. X-сцепленная мутация гена филамина А (<i>FLNA</i>). Синдром Элерса–Данло
Малая масса тела при рождении	Недоношенность. Задержка внутриутробного роста плода. Бронхолегочная дисплазия

Примечание: ЦНС – центральная нервная система.

нарушения развития легких) и вторичную, имеющую многообразные причины (табл. 4).

Гипоплазию легких можно диагностировать антенатально, постнатально и при морфологическом исследовании. Гипоплазию легких можно заподозрить внутриутробно во время УЗИ при воронкообразной форме грудной клетки (отношение диаметра сердца к диаметру грудной клетки $> 0,5$), выступающем животе, высоко расположенной диафрагме и узких межреберных промежутках [10]. Деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение, может быть признаком гипоплазии легкого. В норме у доношенного ребенка с нормальной массой тела

и окружностью головы при рождении окружность груди достигает окружности головы в возрасте 4 мес. О гипоплазии легких будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки.

Гипоплазия легких определяется по маленькому размеру легких при аутопсии с отношением массы легких к массе тела $< 0,012$ после 28 нед. гестации и $< 0,015$ до 28 нед., хотя это соотношение не является надежным при наличии отека, кровоизлияния или фиброза, часто возникающего после интенсивной терапии новорожденных [14, 15]. Гистологическими признаками, подтверждающими гипоплазию, являются симплификация легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе. Радиальный альвеолярный счет считается методом, позволяющим документировать лобулярную симплификацию, и выполняется подсчетом числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Этот показатель равен 5 у доношенных новорожденных и достигает 9–10 к годовалому возрасту, при легочной гипоплазии он снижен [4, 15, 16].

Гипоплазия легких сопровождается большим числом различных патологических состояний и негативно влияет на их течение: предрасполагает к частым и тяжелым легочным инфекциям (например, острому или облитерирующему бронхолиту); способствует более тяжелому повреждению альвеол при использовании ИВЛ в послеоперационном периоде (например, при операциях по поводу врожденных пороков сердца [ВПС]); определяет снижение эффективности заместительной сурфактантной терапии (при РДСН), респираторной терапии у части пациентов; может предрасполагать к развитию пневмоторакса; приводит к развитию легочной гипертензии; изменяет показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на весь период предстоящей жизни [13].

Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) впервые была описана в 1967 г. *W.H. Northway et al.* в США у недоношенных детей, перенесших РДСН. Развитие БЛД связали с проведением ИВЛ и использованием для дыхания 80–100% кислорода. Предложенное название «дисплазия» было связано с обнаружением признаков плоскоклеточной метаплазии эпителия нижних дыхательных путей у пациентов в аспирате из интубационной трубки [17]. В настоящее время контингент пациентов, этиологические факторы, патогенез, манифестация заболевания существенно изменились. Прогресс перинатальной медицины, респираторных технологий в неонатологии привел к тому, что большинство детей, родившихся преждевременно, выживают. Обратной стороной медали является высокая частота БЛД у данных пациентов, легкие которых находятся при рождении на каналикулярной или саккулярной фазе развития, что делает их особенно чувствительными к воздействию

разнообразных повреждающих факторов. В развитых странах мира БЛД — наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких (ХЗЛ) у детей на первом году жизни и второе по частоте ХЗЛ после бронхиальной астмы (БА) у детей старше 1 года. Распространенность БЛД оценивается как 1–5 на 10 000 населения. Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, составляет 28 нед.; $\frac{3}{4}$ больных приходится на детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении.

Согласно современному определению, БЛД (код по базе данных *Orphanet*: 70589; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): P27.1; код по МКБ-11: KB29.0) — это гетерогенное ИЗЛ, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 нед. постконцептуального возраста (ПКВ), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани. ПКВ, или возраст от момента зачатия, рассчитывается у недоношенных детей первых месяцев жизни как сумма гестационного и календарного возраста. Например, у ребенка с гестационным возрастом 28 нед. ПКВ 36 нед. наступит в возрасте 2 мес. жизни. Ребенок, у которого формируется БЛД, сохраняет кислородозависимость, нуждается в респираторной терапии после перенесенного РДСН, хотя в некоторых случаях БЛД формируется и без предшествующего РДСН, отражая нарушенное развитие дыхательной системы. Диагноз БЛД устанавливается в возрасте до 2 лет [18].

Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные центры используют разные критерии диагностики. Ключевым признаком, по которому, отличаются критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости — 28 суток жизни, 36 нед. (используется большинством центров) или 40 нед. ПКВ [19, 20]. Актуальные критерии диагностики БЛД включают в себя следующие:

- недоношенность (гестационный возраст < 32 нед.);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);
- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 нед. ПКВ с фракцией кислорода (FiO_2) > 0,21 в течение > 3 последова-

тельных дней для поддержания уровня сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) в диапазоне 90–95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу другого заболевания дыхательных путей или других заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 нед. ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т. д.) [18, 21].

При БЛД поражаются различные части дыхательной системы, чем и определяется гетерогенность заболевания. Центральные дыхательные пути могут деформироваться от циклического увеличения положительного давления, что может приводить к приобретенной трахеомалации или бронхомалации, субглоточному стенозу вследствие рубца или гранулемы, стенозу бронхов, приобретенной лобарной эмфиземе. Фаза некроза эпителия дыхательных путей, воспаления и интерстициального отека сменяется облитерирующим бронхиолитом с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза. Поражения малых дыхательных путей включают в себя гипертрофию слизистых желез, повреждение эпителия, пролиферацию гладкомышечных клеток бронхиол, бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование «воздушных ловушек», развитие ателектазов и эмфиземы. Все это может привести к хронической дыхательной недостаточности (ХДН) и необходимости длительной ИВЛ, усугубляемым нарушением регуляции дыхания вследствие недоношенности. Патология дистальных воздушных пространств легких при БЛД включает гипоплазию легких. Недоразвитие и сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов ведет к легочной гипертензии [18, 22, 23].

Профилактические и терапевтические вмешательства при БЛД включают питание с повышенной калорийностью, кислородотерапию, кофеин, шадящие стратегии респираторной поддержки, ограничение жидкости, заместительную сурфактантную терапию, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (сГКС и иГКС), ингаляционные бронхолитики, диуретики; при этом важно соблюдение персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов [18, 22, 23].

Дети с БЛД, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 нед. ПКВ, имеют высокую вероятность летального исхода или того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых 2 лет жизни и далее [20]. Значительная часть пациентов с тяжелой БЛД нуждается в длительной домашней

кислородотерапии, БЛД — самая частая причина ее проведения у детей [22, 24]. Дети с БЛД часто повторно госпитализируются в первые 2 года жизни, в основном в связи с острыми бронхолитами. Основным этиологическим фактором тяжелых острых бронхолитов у детей с БЛД является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), в связи с чем пациентам с БЛД в возрасте до 1–2 лет (в зависимости от течения заболевания и потребности в терапии) проводится пассивная иммунопрофилактика данной инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ (паливизумаба). Использование паливизумаба снижает заболеваемость, тяжесть течения и смертность от РСВ-инфекции, частоту формирования БА у детей с БЛД [23, 25–27].

Вместе с тем у большинства больных БЛД с возрастом состояние улучшается. По образному выражению, пациенты с БЛД могут очень плохо выглядеть в начале жизни (цианоз, одышка, тахипноэ, свистящее дыхание, длительно сохраняющиеся диффузная или локальная крепитация, свистящие хрипы) и по контрасту хорошо в последующем, обычно уже в возрасте > 1,5–2 лет. Как правило, большинство детей старше 2 лет не предъявляют респираторных жалоб и не имеют стойких аускультативных симптомов при объективном исследовании. Дети с БЛД могут испытывать респираторные проблемы (одышка, тахипноэ) на фоне физической нагрузки, уменьшить их позволяют ингаляции с бронхолитиками, характеризующиеся хорошим ответом. Морфологические и соответственно резидуальные рентгенологические изменения сохраняются вероятно пожизненно, что делает нецелесообразным контрольные рентгенологические, КТ-исследования. При КТ обнаруживаются следующие структурные изменения в легочной ткани у детей и подростков с БЛД в анамнезе: неравномерность пневматизации / мозаичность перфузии; «воздушные ловушки»; интерстициальные и фиброзные изменения (перибронхиальные утолщения, фиброзные транспульмональные тяжи); гиповентиляцию, сегментарные ателектазы, дисателектазы; эмфизема; тракционные бронхоэктазы. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и альвеол. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет развитие эпизодов бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У лиц, родившихся глубоко недоношенными, долгое время на протяжении жизни фиксируется снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), даже если у них не было БЛД. У подростков и молодых взрослых с БЛД в анамнезе снижены ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) [23, 28–32].

Частота БА, подтвержденной на основании результатов алергодиагностики, у детей с БЛД составляет 7% [33]. По данным метаанализа, БЛД повышает риск развития БА в 1,73 раза [34], что сопоставимо

с повышением риска БА вследствие недоношенности (в 1,8 раза) [35]. К группе риска развития БА относятся: дети, рожденные кесаревым сечением; поздние недоношенные (родившиеся в гестационном возрасте 34–36 нед.); пациенты с тяжелой БЛД, отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным алергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, алергический ринит), эозинофилией в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте > 2 лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, иГКС [33, 36]. Для подтверждения диагноза БА у детей первых 6 лет жизни в соответствии с рекомендациями Практической алергологической педиатрической группы по астме (*Practical allergology pediatric asthma group* – PRACTALL) обязательно алергологическое обследование — определение специфических IgE к ингаляционным (бытовым, плесневым, пыльцевым) алергенам [37]. В возрасте старше 5 лет у детей с БЛД в анамнезе при персистирующих респираторных симптомах, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуется исследование ФВД, включая проведение бронхолитической пробы [18, 38]. При проведении исследования ФВД у детей с БЛД в анамнезе необходимо иметь в виду возможность выявления обструктивных нарушений, положительного бронходилатационного теста независимо от наличия БА [30]. Последствием БЛД у пациентов в возрасте старше 2 лет может быть также облитерирующий бронхолит [18, 23, 39, 40].

Необходимо помнить, что недоношенность сама по себе и БЛД как самое частое ХЗЛ недоношенных детей — факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых даже при отсутствии активного курения [32]. Важно исключение пассивного и в последующем активного курения у данных пациентов, включая курение электронных сигарет, а также профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие недоношенности, БЛД в анамнезе, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями [38]. При сборе анамнеза у взрослых пациентов с ХОБЛ, хроническими респираторными симптомами, признаками эмфиземы по данным КТ легких необходимо уточнять факт недоношенности и малой (< 2 500 г) массы тела при рождении; о наличии БЛД косвенно может свидетельствовать поздняя (в возрасте старше 1 мес.) выписка из стационара после рождения. Примечательно, что БЛД и ХОБЛ имеют много общих черт: развитие заболеваний вследствие ингаляционного воздействия (высокие концентрации кислорода в дыхательной смеси и курение соответственно); вовлечение в патологический процесс всех отделов респираторной системы; хроническое лимфоцитарно-нейтрофильное воспаление бронхов и бронхообструктивный синдром, в связи с чем применяются ингаляционные бронхолитики и иГКС; развитие

бронхоэктазов и эмфиземы; стойкие обструктивные нарушения, выявляемые при исследовании ФВД [18, 22, 23, 29–31, 41]. Сходными с ХОБЛ являются и осложнения БЛД, имеющие общие патогенетические механизмы развития: ХДН, требующая проведения длительной домашней кислородотерапии, в редких случаях ИВЛ на дому [18, 22, 42–44]; легочная гипертензия, легочное сердце [18, 23, 45]; системная артериальная гипертензия [46]; белково-энергетическая недостаточность [47]. Отличием является возраст развития заболеваний – самое начало и 2-я половина жизни для БЛД и ХОБЛ соответственно. В связи с продолжающимися до 21 года процессами роста легких возможно «перерастание» БЛД с улучшением и даже нормализацией показателей ФВД у большинства больных к окончанию периода детства [13]. Ярким доказательством улучшения состояния больных с БЛД может быть потребность в длительной домашней кислородотерапии. Если у больных ХОБЛ данная терапия назначается пожизненно, то детей с БЛД, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, удается постепенно отлучить от нее в среднем к 12,5 мес. жизни [48].

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ; код по *Orphanet*: 217560; код по МКБ-10: J84.8; код по МКБ-11: СВ04.7) – ИЗЛ неизвестной этиологии, манифестирующее у детей первого года жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей. При установлении диагноза НЭКГМ необходимо учитывать, что критерием тахипноэ у ребенка в возрасте от рождения до 2 мес. является частота дыхательных движений (ЧДД) $\geq 60 \text{ мин}^{-1}$, в возрасте 2–11 мес. – $\geq 50 \text{ мин}^{-1}$. [13]. Впервые НЭКГМ была описана в 2001 г. *R.R. Deterding et al.* в США [49]. Точная распространенность заболевания неизвестна, однако вероятно, что НЭКГМ – самое частое ИЗЛ у младенцев после БЛД.

В развитии НЭКГМ ведущую роль играют легочные нейроэндокринные клетки (НЭК), максимально представленные и активные у плода. После рождения их число уменьшается, достигая уровня взрослых к 1 году жизни. Число НЭК увеличено у пациентов с НЭКГМ, чем обусловлены клинические симптомы. НЭКГМ представляет собой нарушение процесса физиологического регресса НЭК (табл. 2), не сопровождается субэпителиальным фиброзом. Данные клетки секретируют в ответ на гипоксию, гиперкапнию бомбезин-подобный пептид, серотонин, кальцитонин и другие биологически активные вещества. С вазодилатирующим действием данных веществ можно связать отсутствие легочной гипертензии у пациентов с НЭКГМ. Гиперплазия НЭК

приводит к обструкции дыхательных путей, развитию «воздушных ловушек», что определяется при исследовании ФВД [50]. Обнаружение при биопсии лимфоцитарного бронхоолита, значимого фиброза дыхательных путей (констриктивный или облитерирующий бронхоолит) или других интерстициальных изменений исключает диагноз НЭКГМ [51]. Вместе с тем число НЭК дыхательных путей увеличивается не только при НЭКГМ, но и при ряде других заболеваний и состояний, таких как БЛД, муковисцидоз, вторичная гипоплазия легких при врожденной диафрагмальной грыже, панацинарная эмфизема, проведение ИВЛ, острое повреждение легких, проживание в высокогорных районах, воздействием дыма, синдром внезапной младенческой смерти, синдром Вильсона–Микити [50].

В большинстве случаев дети с НЭКГМ рождаются от физиологической доношенной беременности, с неотягощенным перинатальным анамнезом. НЭКГМ манифестирует на первом году жизни, в основном в первом полугодии, поражая до того здоровых детей, с персистирующего тахипноэ после перенесенной ОРВИ или без таковой. Особенностью заболевания является несоответствие высокой частоты дыхательных движений (до 80 в мин.) сравнительно небольшому снижению показателя SpO_2 (88–92%). Выявляемые у пациентов с НЭКГМ свистящие хрипы чаще всего связаны с респираторной инфекцией нижних дыхательных путей. Клинический диагноз заболевания устанавливают на основании оценки по шкале клинической диагностики НЭКГМ (табл. 5), обладающей высокой чувствительностью и специфичностью; подтверждают результатами КТ легких. Отличить НЭКГМ и острый бронхоолит по-

Таблица 5. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (по Liptzin D.R. et al., 2020 [53])

	Симптом
1	Появления симптомов в возрасте до 12 мес.
2	Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для возраста < 25-го перцентиля)
3	Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)
6	Деформации грудной клетки
7	Влажные хрипы
8	Гипоксемия
9	Тахипноэ
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки
При наличии ≥ 7 симптомов имеет место клинический диагноз НЭКГМ	

Примечание: НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев.

зволяет оценка состояния пациента в динамике. При НЭКГМ симптомы, сходные с симптомами острого бронхолита, сохраняются через 4 нед. от начала болезни. Несмотря на название патологии, согласно современным представлениям, диагноз НЭКГМ не требует обязательного гистологического подтверждения [50, 52, 53].

При проведении КТ легких специфическим признаком НЭКГМ является обнаружение участков уплотнений по типу «матового стекла», которые являются наиболее заметными в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого, а также симптом «мозаичной перфузии» [13, 50, 54]. С локализаций изменений можно связать лучшее определение крепитации при аускультации легких по передней поверхности грудной клетки.

Терапия НЭКГМ с применением сГКС, иГКС и бронхолитиков не показана в связи с отсутствием убедительных данных о ее эффективности, невоспалительным патогенезом заболевания [13, 50]. Пациенты с НЭКГМ могут нуждаться в проведении кислородотерапии в связи с десатурацией (при показателях $SpO_2 < 92\%$) во время острых респираторных заболеваний, либо длительно в домашних условиях с помощью концентратора кислорода, а также в гиперкалорийном питании [24, 43, 50, 55]. Учитывая возможность паракринной секреции НЭК под действием никотина и высокую частоту курильщиков в семьях детей с НЭКГМ, можно предположить, что курение, действие которого на детей должно быть исключено, является одним из провоцирующих факторов появления симптомов у пациентов с НЭКГМ [55, 56].

До настоящего времени естественное течение НЭКГМ и ее долгосрочные последствия до конца не определены, однако не было зарегистрировано ни одного случая смертельного исхода, потребности в проведении трансплантации легких, связанных с НЭКГМ. У большинства пациентов в итоге все симптомы регрессируют (максимально к 7-летнему возрасту), но у некоторых детей сохраняется низкая толерантность к физической нагрузке. Изменения в легких при проведении КТ регрессируют с возрастом одновременно с регрессом клинических симптомов заболевания. Возможным последствием НЭКГМ является неатопическая БА. Связь НЭКГМ с развитием идиопатической диффузной гиперплазии НЭК, которая может быть связана с развитием нейроэндокринных опухолей, установлена не была [50, 55].

Легочный интерстициальный гликогеноз

Легочный интерстициальный гликогеноз (ЛИГ; код по *Orphanet*: 217557; код по МКБ-10: P22.8; код по МКБ-11: СВ04.Y; синоним: интерстициальный клеточный пневмонит младенцев) — ИЗЛ детей грудного возраста, характеризующееся присутствием в интерстиции крупных малодифференцированных мезенхимальных клеток, содержащих гликоген.

ЛИГ встречается как у доношенных, так и у детей, рожденных преждевременно; данные о распространенности заболевания отсутствуют [57].

В основе заболевания лежит нарушение клеточной дифференцировки легочной мезенхимы, поскольку в норме мезенхимальные клетки легкого не содержат гликогена. Гликогенсодержащие клетки можно обнаружить на ранних стадиях формирования легкого, с увеличением гестационного возраста они претерпевают регрессию, практически полностью исчезая к рождению. Является ли ЛИГ результатом первичного изолированного нарушения дифференцировки легочной мезенхимы или появление гликогенсодержащих клеток отражает вторичный ответ на легочное повреждение, либо указывает на присутствие другого заболевания, остается до конца неясным. Клетки, характерные для ЛИГ, встречаются при множестве других патологических состояний, например, у младенцев с легочной гипоплазией, нарушениями роста легких, легочной артериальной гипертензией, ВПС, БЛД, НЭКГМ, врожденной мальформацией дыхательных путей легких, врожденной лобарной эмфиземой, синдромами Нунан, Дауна, мукополисахаридозом [58–60].

Заболевание манифестирует обычно в первые дни или недели жизни с неспецифических респираторных симптомов, которые могут развиваться после «светлого» промежутка. Основные клинические симптомы ЛИГ — тахипноэ, сопровождающееся втяжением межреберий, и гипоксемия, требующая кислородотерапии. Клиническая картина может быть различной, от нетяжелого тахипноэ и гипоксии до РДС и легочной гипертензии. Часть больных может требовать ИВЛ или респираторной поддержки. Диагноз может быть заподозрен у новорожденного с нарушением дыхания, особенно когда тяжесть заболевания непропорциональна степени сопутствующих состояний, например, таких как недоношенность или ВПС [57].

Рентгенологические признаки ЛИГ неспецифичны и представлены гиперинфляцией, интерстициальными инфильтратами, тонким интерстициальным, ретикулярным паттерном. В дальнейшем отмечается быстрая прогрессия изменений: интерстициальный рисунок становится более грубым с линейными затенениями, чередующимися с участками повышенной воздушности, более выраженными в базальных отделах легких. КТ легких выявляет линейные ретикулярные затенения, утолщения междольковых перегородок в чередовании с зонами гиперинфляции и симптомом «матового стекла», однако диагноз не может быть основан исключительно на данных имидж-диагностики, тем более что ЛИГ нередко наслаивается на иные повреждения легких [61–63].

В настоящее время диагноз ЛИГ может быть установлен только на основании гистологического исследования. Типичными патоморфологическими

признаками ЛИГ являются диффузное утолщение интерстиция, наличие в нем растянутых округлых, веретенообразных клеток с бледной цитоплазмой с ядром овоидной формы, богатых гликогеном. Данные клетки сильно иммунопозитивны в отношении мезенхимального маркера виментина. Гликоген можно обнаружить при электронной микроскопии или ШИК-окраске исключительно в легких. Системного накопления гликогена или нарушения его метаболизма нет. В межальвеолярных перегородках обнаруживается минимальное присутствие воспалительных клеток, нет и признаков интерстициального фиброза [57, 60, 64]. В случаях легкого течения заболевания биопсия не показана, для них был предложен клинический термин «стойкое тахипноэ младенцев» (синоним – персистирующее тахипноэ младенцев), используемый также для характеристики пациентов с НЭКГМ (табл. 1).

Консенсуса по лечению ЛИГ, как и для других педиатрических ИЗЛ, не существует. Терапия носит поддерживающий характер. Большинству детей требуется кислородотерапия, а некоторым – ИВЛ, терапия легочной гипертензии и сопутствующих заболеваний. В ряде случаев симптомы разрешаются самостоятельно без каких-либо медикаментозных вмешательств. У ряда больных проводилась внутривенная высокодозная пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней каждого месяца) продолжительностью от 6 до 11 мес., приводя к улучшению оксигенации и клинической симптоматики, но контролируемых исследований не проводилось, и существует мало доказательств для данных рекомендаций. Вопрос о применении ГКС должен оцениваться в контексте тяжести клинического состояния пациентов и потенциального вредного воздействия ГКС на постнатальную альвеоляризацию и нейро-развитие, особенно у недоношенных новорожденных [23]. В частности, использование высоких доз ГКС в случаях выявления ЛИГ в сочетании со значимыми нарушениями развития легкого не рекомендуется ввиду возможных указанных побочных эффектов. Механизм эффективности стероидной терапии неясен, как и неясной остается этиология заболевания. В отличие от идиопатических интерстициальных пневмоний, ЛИГ характеризуется не воспалительными изменениями, а незрелостью интерстициальных клеток. Эффект ГКС, вероятно, является результатом ускорения процессов созревания, а не модификации воспаления. У всех пациентов требуется оптимизация питания для обеспечения адекватного развития легких и профилактики респираторных инфекций.

Естественное течение заболевания неизвестно, но смертность в значительной степени связана с осложнениями недоношенности или гипоплазией, нарушением роста легких, а не собственно с ЛИГ. Продолжительность симптомов может составлять несколько месяцев [57].

Хронический пневмонит младенцев

Хронический пневмонит младенцев (ХПМ; код по *Orphanet*: 91359; код по МКБ-10: J84.0; код по МКБ-11: СВ04.6) – редкая форма ИЗЛ детей грудного возраста, имеющая общие клинические и рентгенологические признаки с другими формами ИЗЛ (кашель, тахипноэ, затенения при визуализации грудной клетки, симптом «матового стекла» при проведении КТ), сопровождающаяся специфическими гистологическими изменениями, включающими диффузное утолщение альвеолярных перегородок, гиперплазию альвеолоцитов II типа и наличие примитивных мезенхимальных клеток внутри альвеолярных перегородок. В некоторых случаях гистологические изменения напоминают ЛАП [65]. Диагноз ХПМ устанавливается при гистологическом исследовании. ХПМ – это паттерн врожденной дисфункции сурфактанта, результат дефицита сурфактантных белков С [66, 67], АВСА3 [68], мутации гена *NKX2-1* [69], хотя необходимо помнить, что дефицит одного и того же сурфактантного белка или один генетический дефект может приводить к отличным от ХПМ по гистологической картине состояниям [70, 71]. Принципы терапии ХПМ сходны с таковыми при врожденных дисфункциях сурфактанта.

Литература

1. Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. doi: 10.3390/jcm11061747.
2. Bush A., Griese M., Seidl E. et al. Early Onset Children's Interstitial Lung Diseases: Discrete Entities or Manifestations of Pulmonary Dysmaturity? *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 30: 65–71. doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
3. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013; 188(3): 376–94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
4. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр.* 2016; 7(2): 104–112. doi: 10.17816/PED72104-112.
5. Ильина Н.А., Иванов С.Л., Мягкова И.Е., Прусакова К.В. Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2023; 22(1): 92–102. doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102.
6. Arnes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68: 100–110. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
7. MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. of Pathology.* 1947; XXIV: 919–938.

8. Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164: 192–195. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.
9. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: A rare and deadly missed diagnosis. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2022; 71(2): 112–114. doi: 10.1016/j.ancard.2020.07.017.
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(9): 1093–1101. doi: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovas. Pathol.* 2021; 50: 107289. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107289.
12. Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. Infants with Atypical Presentations of Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of the Pulmonary Veins Who Underwent Bilateral Lung Transplantation. *J. Pediatr.* 2018; 194: 158–164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.02.
13. Овсянников Д.Ю., ред. Педиатрия. Т. 2. Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. М.: РУДН, 2021.
14. De Paere M.E., Friedman R.M., Gundogan F., Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 445–448. doi: 10.1002/ppul.20218.
15. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017; 4: 530–534.
16. Cooney T.P., Thurlbeck W.M. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth. *Thorax.* 1982; 37: 572–579. doi: 10.1136/thx.37.8.572.
17. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357–368. doi: 10.1056/NEJM196702162760701.
18. Бронхолегочная дисплазия. Монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М., 2022.
19. Hines D., Modi N., Lee S.K. et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017; 106(3): 366–374. doi: 10.1111/apa.13672.
20. Jensen E.A., Dysart K., Gantz M.G. et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: an evidence-based approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(6): 751–759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
21. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J. Pediatr.* 2018; 197: 300–308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
22. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 181: 12–28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
23. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. Монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2016.
24. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Даниэл-Абу М. и др. Структура педиатрических пациентов, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, и частота ее назначения при различных хронических заболеваниях легких: результаты многоцентрового исследования. *Практика педиатра.* 2022; 4: 22–29.
25. Овсянников Д.Ю., Цвєрава А.Г., Кршєминская И.В. и др. Пациенты с бронхолегочной дисплазией – группа риска тяжелого течения острого бронхолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10 (4): 63–74. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74
26. Овсянников Д.Ю., Кршєминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 34–49. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00026.
27. Кршєминская И.В., Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. и др. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 63–68. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68.
28. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. и др. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (1): 56–60.
29. Запєвалова Е.Ю., Бойцова Е.В., Сперанская А.А., Ключина Ю.Б. Клинико-рентгенологические и функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей дошкольного и младшего школьного возраста в зависимости от массы тела при рождении. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(5): 8–14. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-8-14.
30. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология.* 2017; 27(1): 87–96. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96.
31. Запєвалова Е.Ю., Сперанская А.А., Бойцова Е.В. и др. Отдаленные клинико-рентгенологические последствия бронхолегочной дисплазии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(2): 118–124. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-118-124.

32. Karnaushkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyanikov D.Yu. Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 129–134. doi: 10.17691/stm2017.9.1.17.
33. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М. и др. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (3): 27–39. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13004.
34. Tong Sun, Hai-Yang Yu, Miao Yang et al. Risk of asthma in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J. Pediatr.* 2023; 19(6): 549–556. doi: 10.1007/s12519-023-00701-1.
35. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019; 3(58): 27–32. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00014.
36. Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020; 8(2): 28–38. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38.
37. Bacharier L. V., Boner A., Carlsen K. H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008; 63: 5–34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
38. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе: что необходимо знать неонатологу и участковому педиатру? *Вопросы практической педиатрии.* 2021; 16(4): 115–124. doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-115-124.
39. Hardy K.A., Schidlow D.V., Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 1988; 460–466. doi: 10.1378/chest.93.3.460.
40. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. и др. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 255–262. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-255-262.
41. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90(1): 141–150.
42. Овсянников Д.Ю., Савва Н.Н., ред. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: медицинское сопровождение на дому. М.: Проспект, 2020.
43. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(4): 93–102. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14008.
44. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С. и др. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(6): 133–140. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140.
45. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Мирошниченко В.П. и др. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. *Доктор.Ру.* 2022; 21(7): 12–19. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19.
46. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А. Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (1): 117–122.
47. Овсянников Д.Ю., Ахвледиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 55–73.
48. Yeh J., McGrath-Morrow S.A., Collaco J.M. Oxygen weaning after hospital discharge in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(11): 1206–1211. doi: 10.1002/ppul.23442.
49. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R. et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; Suppl. 23: 72–73.
50. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К. и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(2): 68–76. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-68-76.
51. Dishop M.K., Langston C. Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges. *European respiratory monograph. Pathology of the lung. Monograph* 39. 2007; 12: 30–32.
52. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. и др. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: информативность и дифференциально-диагностическое значение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(1): 115–121. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-115-121.
53. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T. et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Clinical score and comorbidities. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17(6): 724–728. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-617OC.
54. Карпенко М.А., Епифанова С.В., Овсянников Д.Ю. и др. Компьютерно-томографическая семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: клинико-рентгенологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(4): 37–42. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-37-42.
55. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Щепкина Е.В. и др. Результаты катамнестического наблюдения и особенности течения COVID-19 у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102(1): 64–70. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-64-70.
56. Wang B., Cardenas M., Bedoya M. et al. Upregulation of neuropeptides and obstructive airway disorder

in infancy: a review with focus on post-RSV wheezing and NEHI. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(6): 1297–1306.

57. Неонатальная пульмонология / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Севен-Принт, 2022.

58. Cutz E., Chami R., Dell S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum. Pathol.* 2017; 68: 154–165. doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.026.

59. Langston C., Dishop M. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(6): 421–437. doi: 10.2350/08-11-0559.1.

60. Seidl E., Carlens J., Reu S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – a systematic analysis of new cases. *Respir. Med.* 2018; 140: 11–20. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.009.

61. Castillo M., Vade A., Lim-Dunham J.E. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr. Radiol.* 2010; 40(9): 1562–1565. doi: 10.1007/s00247-010-1670-2.

62. Guillerman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr. Allerg., Immunol. and Pulmol.* 2010; 23(1): 43–68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.

63. Weinman J.P., White C.J., Liptzin D.R. et al. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr. Radiol.* 2018; 48(8): 1066–1072. doi: 10.1007/s00247-018-4138-4.

64. Deutsch G.H., Young L.R. Histological resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(6): 475–480. doi: 10.2350/08-12-0575.1.

65. Katzenstein A.L., Gordon L.P., Oliphant M. et al. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19(4): 439–447.

66. Sang Hoon Lee, Young Ok Kim, Eun Lee et al. Mediastinal lymphadenopathy reflecting disease activity in an infant with chronic pneumonitis of infancy associated with surfactant protein C mutation: a case report and literature review. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10(10): E730-E735. doi: 0.21037/jtd.2018.09.150.

67. Hevroni A., Goldman A., Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(6): E17–E23. doi: 10.1002/ppul.23166.

68. Li Y., Seidl E., Knoflach K. et al. ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy. *Thorax.* 2023; 78(6): 587–595. doi: 10.1136/thorax-2022-219434.

69. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98(5): 85–93. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93.

70. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (5): 82–89. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89.

71. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы). *Пульмонология.* 2005; 2: 119–125. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-119-125.

Информация об авторах

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д. м. н., зав. кафедрой педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Жесткова Мария Александровна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: dr.zhestkova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4937-716X>)

ГЛАВА 6. ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова

CHAPTER 6. LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Olga P. Baranova

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое заболевание, характеризующееся пролиферацией атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких, в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах с последующей кистозной трансформацией легочной паренхимы («кистозное легкое»). Для ЛАМ характерно поражение и других органов (матки, почек, лимфоузлов, печени и др.). Согласно классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2015 г., ЛАМ относится к мезенхимальным (сосудистым) опухолям возникающим из периваскулярных эпителиоидных клеток [1]. По иммуногистохимическим характеристикам выделяют лимфангиолейомиоматоз и лимфангиоматоз легких.

Первое описание ЛАМ при туберозном склерозе выполнено *R. Lutembacher* и относится к 1918 г. [2]. В 1937 г. *E. von Stossel* описал случай спорадического ЛАМ у 43-летней пациентки, умершей от дыхательной недостаточности [3]. Автор назвал это заболевание «мышечным циррозом». В 1966 г. были проанализированы 20 случаев заболевания и предложен термин «лимфангимиома» [4]. В 1975 г. *B. Corrin et al.* выявили связь между туберозным склерозом и ЛАМ [5], а в 2000 г. были описаны соматические мутации в гене *TSC2* у пациентов со спорадическим ЛАМ [6].

Эпидемиология

Болезнь поражает только женщин — как правило, детородного возраста (средний возраст — 30 лет), однако может встречаться и в других возрастных диапазонах. Возраст пациенток на момент установления ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (далее — НИИ ИиОЗЛ) 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) варьировал от 14 до 75 лет. ЛАМ может быть как самостоятельной патологией, так и проявлением туберозного склероза (болезни Бурневилля). Туберозный склероз (ТС) — семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором образуются множественные доброкачественные опухоли: гамартомы, ангиофибромы, ангиолипомы почек, наблюдаются дисплазии многих органов, кожные изменения и поражение

головного мозга, проявляющееся умственными нарушениями у 50%, эпилептическим расстройством в 80% случаев и др. Распространенность самостоятельного ЛАМ составляет ~ 1–7,8 : 1 000 000 женщин или 1 : 250 000–500 000 взрослых женщин, а ориентировочная численность больных ЛАМ, по обобщенным статистическим данным, варьируется от 25 000 до 50 000 [7].

Эпидемиологические, генетические и молекулярные исследования выявили связь между самостоятельным ЛАМ и ТС — аутосомно-доминантным заболеванием с неполной пенетрантностью, обусловленным мутацией генов *TSC1* и *TSC2*, нередко спорадической. В отличие от ЛАМ, ТС встречается с одинаковой частотой у обоих полов с частотой 1,2 : 1 500 000 человек, 1 : 6 000 новорожденным. Среди лиц с ТС ЛАМ обнаруживают от 6 до 40% случаев преимущественно у лиц женского пола [8]. При скрининговом обследовании пациентов с ТС выявлена следующая особенность: поражение легких в ряде случаев может протекать без клинических симптомов, но обнаруживается при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в виде кистозной трансформации легочной ткани, отмечавшейся у 13–38% мужчин и 80% женщин при динамическом наблюдении [9, 10, 11]. В 2000 г. *M.C. Aubry et al.* описали 2 случая ЛАМ у лиц мужского пола [12], однако наличие ангиофиброматоза лица и ангиомиолипомы почек позволяет отнести их скорее к ТС Бурневилля, при котором гистологические изменения в легких (если они поражаются) практически неотличимы от ЛАМ [13]. В течение последних 25 лет были опубликованы результаты наблюдения сравнительно больших групп больных: от 32 до 103 [14–18]. В клинике пульмонологии 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) диагноз ЛАМ был установлен у 108 больных, что составило 1,9% от всех диффузных паренхиматозных заболеваний легких. Передача ЛАМ от матери к дочери не описана.

Этиология и факторы риска

Этиология ЛАМ неизвестна. О важной роли эндокринных нарушений в возникновении и развитии этого заболевания свидетельствуют следующие факты: возникновение ЛАМ только у женщин и, как

правило, в детородном возрасте; усиление дыхательной недостаточности (ДН) во время менструации и беременности; замедление прогрессирования заболевания в части случаев после наступления менопаузы или удаления яичников; частое сочетание с фибромиомой (лейомиомой) матки [19–21]. Кроме того, в ткани легких и ангиомиолипому при ЛАМ были обнаружены рецепторы к эстрогену и прогестерону [22–26]. Об этом же свидетельствует и тот факт, что начало болезни или ее обострение могут быть спровоцированы лечением эстрогенами [27, 28]. Более того, темпы ухудшения легочной функции более выражены у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе [29, 30].

Некоторые авторы относят ЛАМ к многофокусным гамартонным процессам, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Обсуждается роль генетической предрасположенности к ЛАМ. Речь идет о наличии генетического дефекта, являющегося причиной аномального ответа мышечных клеток на женские половые гормоны. У больных ЛАМ с ТС в 80% случаев выявляются мутации генов *TSC1* и *TSC2*, а в случаях самостоятельного ЛАМ обнаружены мутации гена *TSC2*. Эти гены кодируют соответственно белки гамартин и туберин, ингибирующие фермент киназу, который еще называют «мишенью рапамицина млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin* – mTOR). Этот фермент участвует в регуляции многих клеточных функций, таких как рост, миграция, пролиферация, апоптоз и др. [31, 32]. У больных ЛАМ, помимо точечных мутаций гена *TSC2*, могут также выявляться мутации, называемые утратой гетерозиготности локуса *TSC2* [33]. Эти аномалии приводят к потере функции подавления опухолевого роста клетки и могут объяснить бесконтрольную пролиферацию гладкомышечных клеток при ЛАМ [34].

Предположение о ЛАМ как следствии метастазирования клеток из лейомиомы матки, опухоли почек, лимфатических узлов и других органов сделано и другими авторами [35, 36]. Гипотезу метастазирования косвенно подтверждает факт возникновения ЛАМ в донорском легком после трансплантации [37]. По мнению *E.P. Henske* и *F.X. McCormack* [38], наиболее вероятным источником клеток, мигрирующих в легкие при ЛАМ, являются ангиомиолипому почек. Однако эти опухоли обнаруживаются у < 1/2 пациентов со спорадическим ЛАМ. Другими предполагаемыми источниками клеток являются лейомиомы матки и периваскулярные эндотелиальные опухоли (PEComas), широко распространенные у пациентов с ЛАМ [39].

Еще один фактор, играющий важную роль в возникновении ЛАМ – сывороточный ответный фактор (*serum response factor* – SRF). Он участвует в регуляции клеточного цикла, апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток. SRF является фактором транскрипции и избыточно представлен в клетках, пролиферирующих при ЛАМ. Повышенный уро-

вень SRF увеличивает экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП)-2 и -14. Их содержание при ЛАМ повышается. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-3 (ТИМП-3), наоборот, снижается. Этот дисбаланс вносит дополнительный вклад в необратимую перестройку легочной ткани, выявляющуюся при ЛАМ [40, 41].

Как следует из представленных данных, основная «поломка» при развитии ЛАМ происходит на уровне генов, которые в норме должны подавлять бесконтрольную пролиферацию при прохождении всех этапов клеточного цикла. Как уже упоминалось, классификация ВОЗ (2015) относит ЛАМ и лимфангиоматоз к мезенхимальным опухолям, образующимся из периваскулярных эпителиоидных клеток с определенным иммунофенотипическим профилем [1]. Специфическими являются миогенные и меланогитарные маркеры, такие как HMB-45, Melan-A/Mart1, MiTF, α -актин гладких мышц и реже десмин [42].

О сходстве ЛАМ с неопластическими процессами свидетельствуют наличие мутаций, возможность метастазирования по кровеносным и лимфатическим сосудам, инфильтрация и разрушение структуры тканей [43]. Кроме того, клетки ЛАМ предпочитают использовать в своем энергетическом цикле глюкозу, даже в анаэробных условиях, когда более выгодным было бы субстратное фосфорилирование. Этот т. н. эффект Варбурга еще не до конца ясен, однако он является универсальным феноменом, присущим раковым клеткам, которым свойственно упрощать биосинтетические процессы (также как гликолиз и пентозофосфатный путь), в процессе которых образуются субстраты для синтеза макромолекул.

В международной классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) ЛАМ относится к орфанным ИЗЛ неясной этиологии. В классификации диффузных паренхиматозных заболеваний легких (*М.М. Илькович*) ЛАМ включен в группу опухолевых диссеминаций.

Патогенез

Патогенез ЛАМ изучен недостаточно. Основой патологического процесса является пролиферация атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких, в стенках бронхов и сосудов, в лимфатических узлах, а также в других органах (матке, почках, абдоминальных лимфатических узлах и др.). Как уже отмечалось ранее, пролиферация клеток ЛАМ представляется результатом нарушения регуляции сигнального пути mTOR. Гамартин и туберин – белки, за синтез которых ответственны гены *TSC1* и *TSC2* соответственно и регулирующие внутриклеточный сигнальный путь серин / треонинкиназ, определяющий размер клеток, их пролиферацию и жизненный цикл путем обработки сигналов от факторов роста [44, 45]. Туберин – регулятор клеточного цикла, роста и пролиферации, а гамартин играет важную роль в организации актинового цитоскелета [44, 45]. Одним из наиболее значимых

открытий в изучении патогенеза ЛАМ было осознание ключевой роли лимфангиогенеза. По мнению ряда исследователей, ЛАМ клетки внедряются и распространяются через центральные лимфатические структуры брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и иногда грудной клетки. В отдельных исследованиях была описана инфильтрация ЛАМ клетками надключичных лимфатических узлов, однако вовлеченность в процесс периферических лимфатических узлов крайне редка.

По мере прогрессирования заболевания образовавшиеся кисты в легких увеличиваются количественно, клетки ЛАМ образуют характерные узелки и выстилают стенки кист и мелкие дыхательные пути. Гиперпластические альвеолярные клетки II типа выстилают кисты прерывисто и окружают узелки ЛАМ. Механизм формирования кист при ЛАМ изучен недостаточно. Одна из гипотез распространяющегося ремоделирования легочной ткани при ЛАМ состоит в том, что развивается т. н. неконтролируемый лимфангиогенез. Список возможных протеаз, отвечающих за ремоделирование, по мнению ряда авторов, включает среди прочих MMP-2, MMP-9 и катепсин К [46–48].

Недостаточно изучена роль эстрогенов в патогенезе ЛАМ. В гладкомышечных клетках части больных ЛАМ находят прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, которые обычно отсутствуют в нормальных гладкомышечных клетках [24]. Известно, что эстрогены регулируют транскрипцию многих генов, а также могут играть роль стимула в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в другие органы и ткани.

Наряду с этим клетки ЛАМ участвуют в секреции деструктивных протеаз. Установлено, что MMP играют важную роль в ремоделировании легочной ткани, лимфангиогенезе, ангиогенезе, миграции клеток и метастазировании [49]. *M.C. Chilosi et al.* доказали, что избыточная продукция MMP и катепсина К может приводить к разрушению коллагена, эластических волокон и легочного интерстиция [47]. Таким образом, выявляемый в атипичных гладкомышечных клетках больных ЛАМ дисбаланс протеаз (избыточный синтез MMP-1, -2 и -9 и угнетение TIMP) может играть важную роль в формировании деструктивных изменений — множественных кист в легочной паренхиме [38]. Предполагается, что выявленное при ЛАМ ремоделирование легких возникает как результат избыточной продукции MMP-2, MMP-9 и катепсина К, опосредованной фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-D) [24, 38, 50].

Многочисленные исследования показали, что в сыворотке крови больных ЛАМ при одновременном поражении лимфатической системы уровень VEGF-D повышен по сравнению с теми, у кого обнаруживаются ангиомиолипомы или кистозная перестройка легких [31, 51]. Содержание сывороточного VEGF-D — ценный маркер вовлечения лимфатической системы. Ряд авторов отмечают корреляцию

между VEGF-D в сыворотке и тяжестью течения ЛАМ (потребность в кислороде, выраженность obstructивного синдрома, темпы снижения легочной функции). По мнению многих исследователей, обнаружение VEGF-D в сыворотке крови является методом выбора для верификации диагноза у пациентов без экстрапульмональных поражений или ТС, а также для дифференциальной диагностики с другими кистозными поражениями легких [51–53]. Так, повышение уровня VEGF-D в сыворотке среди женщин с ТС наблюдается только у тех, у кого есть ЛАМ.

G. Pacheco-Rodriguez et al. и *S. Li et al.* отводят важную роль в патогенезе ЛАМ хемокинам и CD44, взаимодействующим с рецепторами на поверхности клеток и участвующим в интеграции метастазирующих клеток в конкретные органы [34, 54]. Так, в легочной ткани и клетках жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных ЛАМ наиболее часто (в 70% случаев) обнаруживаются такие хемокиновые рецепторы, как CCR2, CCR7, CCR10, CXCR2, CXCR1 и CXCR4. Таким образом, несмотря на многочисленные упомянутые выше исследования, отдельные звенья патогенеза остаются недостаточно изученными.

Как известно, выявлены 2 морфологических варианта эпителиоидных клеток, формирующих фокусы ЛАМ: веретенообразные и кубические. Оба дают положительную окраску на актин, виментин и десмин. Однако только кубические клетки реагируют с моноклональными антителами НМВ-45, синтезирующимися против премеланосомного белка gp-100, фермента меланогенеза. Меланомзависимый маркер НМВ-45 никогда не определяется в нормальных гладкомышечных клетках. Так как другие гладкомышечные повреждения не реагируют с упомянутыми моноклональными антителами, это иммуногистохимическое исследование имеет высокую диагностическую ценность. Специфичность данного теста составляет > 95%. Предполагается, что формирование бронхообструктивного синдрома при ЛАМ также связано с инфильтрацией и пролиферацией гладкомышечных клеток в дыхательных путях [55].

Патологическая анатомия

ЛАМ легких может проявляться в 2 морфологических формах: узловой или диффузной. Гистологическая картина узловой формы ЛАМ характеризуется возникновением в легких опухолевидных образований, морфологическая структура которых соответствует лейомиомам. Диффузная форма ЛАМ отличается характерной макроскопической картиной: легкие увеличены в объеме, на поверхности видны распространенные кистозные вздутия диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. В плевральной полости может обнаруживаться геморрагическая и (или) хилезная жидкость. По мере прогрессирования болезни эмфизематозные вздутия и кисты увеличиваются в объеме.

Морфологическое исследование биопсийного и аутопсийного материала проведено нами в 57 случаях. Микроскопическая картина уже на ранних стадиях заболевания характеризуется мультицентричностью очагов поражения в виде мелких гладкомышечных пролифератов с четкой локализацией в альвеолярных перегородках, стенках сосудов с их деформацией в виде участков выпячивания пролифератов в просвет и его сужением и (или) дилатацией. При этом проницаемость стенок сосудов нарушается, о чем можно косвенно судить по наличию в легких мелких фокусов гемосидерофагов. При прогрессировании заболевания имеется тенденция к увеличению и слиянию очагов с формированием кист. Гистоархитектоника легочной ткани нарушена. Гладкомышечные пролифераты разнообразны по архитектонике и цитологическим особенностям. Клетки пролиферата веретенновидные, округлой формы, встречаются крупные эпителиоподобные; ядра гиперхромные, удлинённые, митозы отсутствуют. Кое-где встречаются большие зоны хаотично переплетающихся веретенновидных клеток, в которых обнаруживаются обрывки эластичных волокон, маркирующих зоны деструкции легочной ткани.

Проведенное иммуногистохимическое исследование (29 случаев) подтверждает гладкомышечную природу пролифератов и десмопластические потенции: экспрессия НМВ-45, актина и десмина постоянна и более значительна в крупных эпителиоидных клетках, экспрессия десмина свидетельствует о связи десмопластики с гладкомышечным пролифератом и разной степени его выраженности. ЛАМ является одним из проявлений системной гладкомышечной пролиферации с гормональной зависимостью, что подтверждено иммуногистохимическим исследованием рецепторов эстрогена (ERs) и прогестерона (PRs) [25].

Таким образом, для гистологической картины ЛАМ характерна пролиферация гладкомышечных волокон, деструктивные изменения альвеол, стенок бронхов, лимфатических и кровеносных сосудов. Аналогичные изменения могут выявляться в средостении, органах брюшной полости, ретроперитонеальном пространстве и лимфатических узлах. Прогрессирование болезни ведет к формированию т. н. кистозного легкого.

Клиническая картина

Самостоятельная форма ЛАМ возникает только у лиц женского пола, преимущественно в репродуктивном возрасте. Однако это не исключает возможности возникновения ЛАМ в постменопаузальный период. Узловая форма ЛАМ (14,8%) может протекать бессимптомно и выявляться при профилактическом флюорографическом исследовании. Выявление лейомиом в матке, почках, брюшной полости, ретроперитонеальном пространстве, кишечнике и других органах свидетельствует о системности заболевания. Формирование лейомиом в кишечнике может стать

причиной непроходимости и потребовать хирургического вмешательства.

Анализ клинических проявлений у 115 больных, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, показал, что при диффузной форме ЛАМ первым признаком болезни, как правило, являлась одышка смешанного характера. По мере прогрессирования заболевания одышка неуклонно нарастала. Приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных (34,3%) регистрировалось кровохарканье. Пневмоторакс выявлялся у 50% больных ЛАМ, в 22% случаев он был дебютом болезни. Пневмоторакс (одно- или двусторонний) в дальнейшем, как правило, рецидивировал, по времени часто совпадая с менструацией. Вовлечение в патологический процесс лимфатических сосудов приводило к накоплению в плевральной полости хилезной жидкости у 38,0% женщин. Нередко возникала необходимость в регулярной эвакуации хилезной жидкости. В ряде случаев определялся хилоперикардит (16,7%), хилезный асцит (хилоперитонеум), хилурия, хилоринорея, а также мокрота хилезного характера (3,7%). Около половины больных отмечали боль в грудной клетке. У большинства больных диагностировались лейомиомы (фибромиомы) матки (в 65% случаев), образования ретроперитонеального пространства — в 30%, ангиомиолипомы почек — в 40%. Ангиомиолипомы почек (как правило, двусторонние) у больных туберозным склерозом Бурневилля выявляются значительно чаще — в 70–80% случаев [56]. Спонтанные кровотечения в ангиомиолипоматозных узлах проявляются острыми болями в брюшной полости, резким снижением артериального давления по типу циркуляторного коллапса и анемией. Образования и увеличение лимфатических узлов ретроперитонеального пространства часто имитируют рак почек, яичников, лимфомы.

Среди больных ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, в 14 случаях (12,2%) были диагностированы тромбоз *in situ* или ТЭЛА, основным источником которой являлся тромбоз в системе нижней полой вены (глубокие вены нижних конечностей и вены малого таза). Диагностика ТЭЛА при ЛАМ весьма затруднительна, в таких случаях следует использовать современные лучевые методы: сочетание КТ-ангиографии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). Предполагают, что в ряде случаев причиной ТЭЛА может быть как непосредственная пролиферация гладкомышечных волокон в стенках кровеносных сосудов, так и метастазирование ЛАМ клеток по сосудистому руслу, приводящее к тромбозу.

Течение диффузной формы ЛАМ неуклонно прогрессирующее, но скорость прогрессирования у отдельных пациентов различна. Течение узловой формы более благоприятно. Нам приходилось наблюдать случаи самопроизвольного обратного развития узловой формы болезни, подтвержденной

гистологически, после наступления у пациентки менопаузы. Прием контрацептивных препаратов, беременность и роды способствуют прогрессированию патологического процесса. Однако влияние беременности, а также использования экзогенных эстрогенов и контрацептивов на течение ЛАМ требует дальнейшего изучения.

Диагностика

Диагностика ЛАМ связана со значительными затруднениями. Диагноз ЛАМ устанавливается в течение 2–6 лет после появления первых признаков заболевания [20]. В группе больных ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИИиОЗЛ, срок установления диагноза колебался от 1 до 264 мес., в среднем составляя ~ 32 мес. В большинстве случаев диффузная форма ЛАМ дебютирует с одышки, пневмоторакса или хилоторакса. Аускультативная картина не имеет специфических черт, хрипы выслушиваются в 9% случаях. Выявление пневмоторакса или гидроторакса (хилезная жидкость или кровь), признаков асцита в сочетании с соответствующими изменениями в легочной ткани (кистозная перестройка легочной ткани) должно вызвать подозрение в отношении ЛАМ.

Лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, биохимические, иммунологические показатели крови) неинформативны. Определяемая в ряде случаев эозинофилия крови может быть обусловлена аллергизирующим воздействием на организм хилезного экссудата.

К биомаркерам ЛАМ относятся VEGF-D и MMP. Как известно, VEGF-D является сигнальным белком, вырабатываемым клетками для стимулирования васкулогенеза (образования эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). *L.R. Young et al.* установили, что уровень VEGF-D > 800 мкг/л является важным диагностическим тестом для самостоятельной формы ЛАМ [52]. При туберозном склерозе и других заболеваниях легких, характеризующихся кистозной перестройкой легочной ткани, уровень VEGF-D был достоверно ниже. Последующие исследования показали, что его значение коррелирует с тяжестью заболевания (выраженность изменений на КТ и снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода [DL_{CO}]) [53]. Диагностическая информативность данного маркера была подтверждена в проспективном исследовании, которое показало, что уровень VEGF-D в сыворотке крови > 800 нг/мл у женщин в сочетании с типичными изменениями в легких на КТ специфичен для ЛАМ и позволяет в ряде случаев избежать инвазивных методов для уточнения диагноза [52].

Выявляемый в атипичных гладкомышечных клетках при ЛАМ (т. н. клетки ЛАМ) дисбаланс MMP и их ингибиторов (избыточный синтез MMP-1, -2 и -9 и угнетение TIMP-3) может играть важную роль в формировании деструктивных изменений в легочной паренхиме [57]. Уровень MMP-9 в сыворотке

крови и в моче у пациентов с ЛАМ выше нормы. Концентрация MMP в моче может служить критерием при оценке тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии.

Лучевая диагностика

В настоящее время КТ высокого разрешения (КТВР) обязательна в диагностике, дифференциальной диагностике и динамическом наблюдении больных ЛАМ. Диагностика осуществляется в соответствии с международными консенсусами [58, 59], поэтому при подозрении на ЛАМ КТ органов брюшной полости и малого таза в условиях болюсного внутривенного контрастирования является обязательным.

Диффузной форме ЛАМ присуща следующая КТ-семиотика:

- воздухосодержащие тонкостенные кисты;
- локализация кист в ядерных отделах;
- локализация кист в реберно-диафрагмальных синусах;
- парадоксальная вентиляция кист;
- локальные и диффузные нарушения перфузии при ОФЭКТ;
- пневмоторакс;
- хилоторакс;
- хилезный асцит;
- хилезный перикардит;
- признаки легочной гипертензии (ЛГ);
- поражение паренхиматозных органов (печени, почек, матки);
- лейомиомы средостения;
- забрюшинные лейомиомы.

При диффузной форме ЛАМ типичным является наличие кист в легочной паренхиме. В зависимости от их числа и размеров можно выделить 3 группы больных [60]. Для 1-й группы было характерно наличие единичных (до 10 в каждом легком) кист диаметром ≤ 10 мм, с тонкими стенками (толщина стенки ≤ 2 мм), округлой формы. Кисты локализовались хаотично, преимущественно в ядерных отделах легких. При проведении ОФЭКТ у пациенток 1-й группы отсутствуют значимые перфузионные нарушения (рис. 1).

Для пациенток 2-й группы с диффузной формой ЛАМ характерно наличие множественных крупных кист (диаметром > 10 мм) в легочной ткани. При этом, наряду с крупными кистами, определялись также немногочисленные более мелкие, диаметром 2–7 мм. Кисты располагались как субплеврально, так и в ядерных отделах легких, в т. ч. с вовлечением в процесс реберно-диафрагмальных синусов. Стенки кист тонкие (в ряде случаев плохо визуализирующиеся даже при КТВР). При проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» у части пациенток определялись признаки парадоксальной вентиляции кист, что коррелировало с частой возникновением пневмотораксов. При проведении ОФЭКТ для больных 2-й группы было характерно

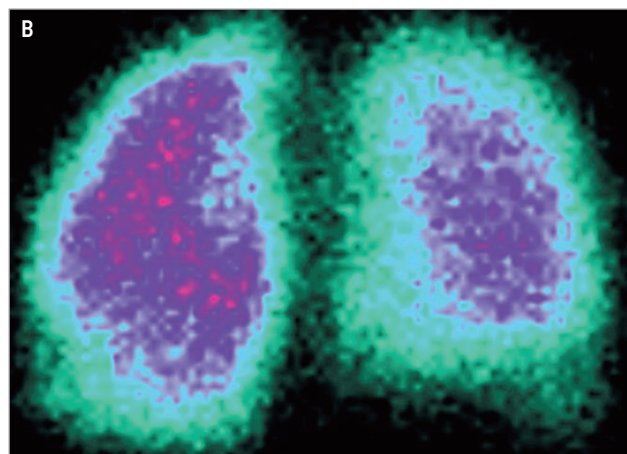


Рис. 1. Диффузная форма лимфангиолейомиоматоза у пациентки 42 лет из 1-й группы: А – единичные воздухосодержащие кисты в ядерных отделах легочных полей с обеих сторон на компьютерной томографии; Б – участок плевропневмофиброза в субплевральных отделах нижней доли правого легкого; В – аперфузия в области плевропневмофиброза на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

наличие участков аперфузии (преимущественно в прикорневых отделах), соответствующих анатомической локализации кист (рис. 2).

У пациенток 3-й группы в обоих легких имелись множественные мелкие кисты размером < 1,0 см, преобладали образования диаметром 0,2–0,5 см. Как и для больных 2-й группы, для них характер-

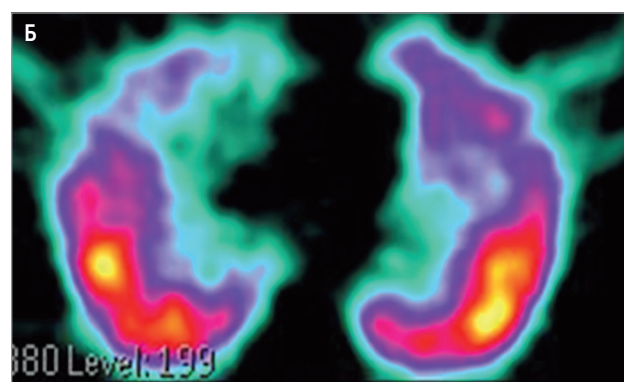
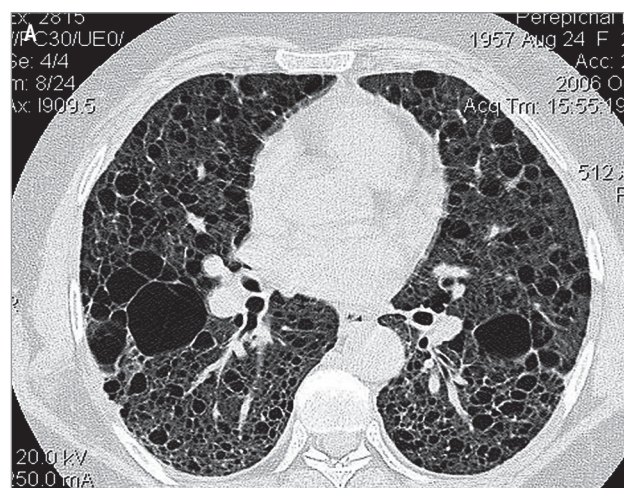


Рис. 2. Диффузная форма лимфангиолейомиоматоза у пациентки 55 лет из 2-й группы: А – компьютерная томография органов грудной клетки; Б – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

но диффузное, симметричное, двустороннее распространение с локализацией преимущественно в ядерных отделах, включая нижние доли и реберно-диафрагмальные синусы. Кисты округлой формы, без тенденции к слиянию, в динамике отмечалось нарастание их числа и размеров. При проведении ОФЭКТ у больных 3-й группы отмечались выраженные перфузионные нарушения: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с 2 сторон (рис. 3).

У некоторых пациенток с диффузной формой ЛАМ выявлялись интерстициальные изменения в виде утолщения стенок вторичных легочных долек, участков понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», что вероятнее всего было обусловлено явлениями лимфостаза.

При исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства у части пациенток с диффузной формой ЛАМ обнаруживались забрюшинные внеорганные образования, гистологической структурой которых являлись лейомиомы, а также многокамерные образования пониженной плотности, имеющие нередко форму песочных часов. По данным КТ, для внеорганных забрюшинных лейомиом были характерны низкие плотностные показатели (15–20 НУ) без накопления в них контрастного препарата и наличие гиперваскулярной

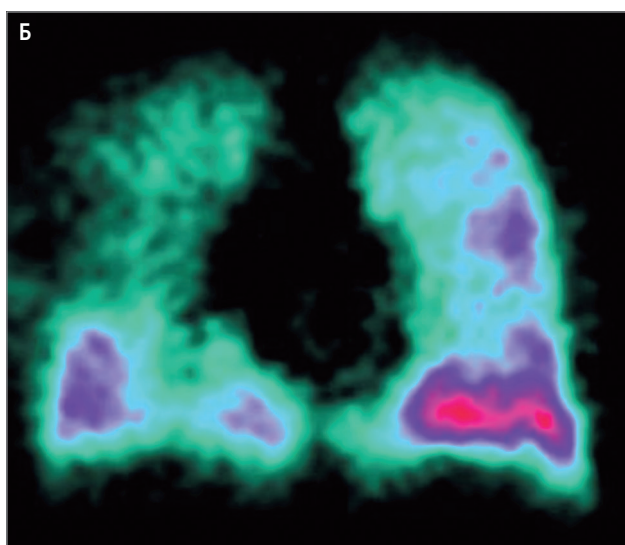
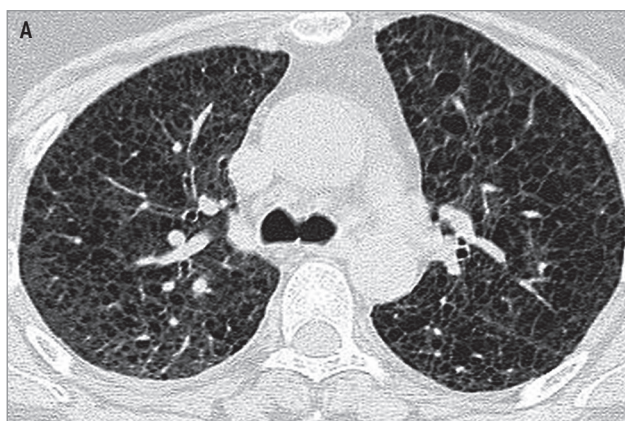


Рис. 3. Диффузная форма у пациентки 57 лет из 3-й группы: А – компьютерная томография органов грудной клетки; б – однофотонная эмиссионная компьютерная томография



Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки 30 лет

капсулы (шириной до 3 мм), имеющей четкие ровные контуры (рис. 4).

При **узловой форме ЛАМ** наблюдаются другие КТ-картина, динамика процесса и прогноз. В зарубежной литературе под узловой формой ЛАМ подразумевается медленно метастазирующая лейомиома матки, однако наличие смешанных форм, имеющих характерные КТ-признаки узловой и диффузной

форм, может свидетельствовать о едином этиопатогенезе этих 2 процессов (рис. 5).

КТ-семиотика узловой формы ЛАМ следующая:

- единичные или множественные округлые узлы;
- мягкотканная однородная структура узлов;
- изменение структуры узлов в динамике;
- низкая активность узлов при проведении позитронно-эмиссионной терапии (ПЭТ);
- локальные и диффузные нарушения при ОФЭКТ;
- лейофибромиомы матки и паренхиматозных органов (печени, почек).

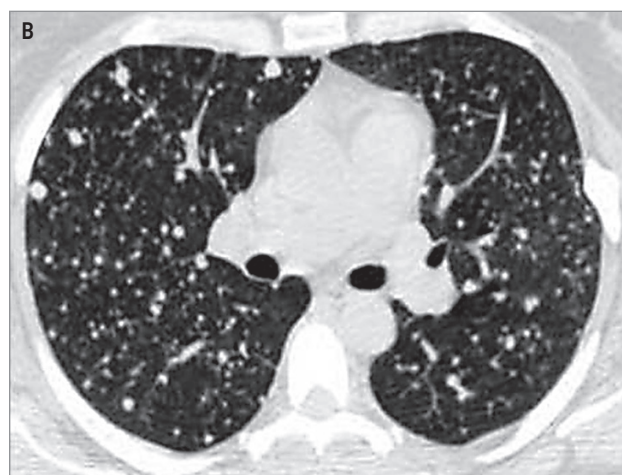
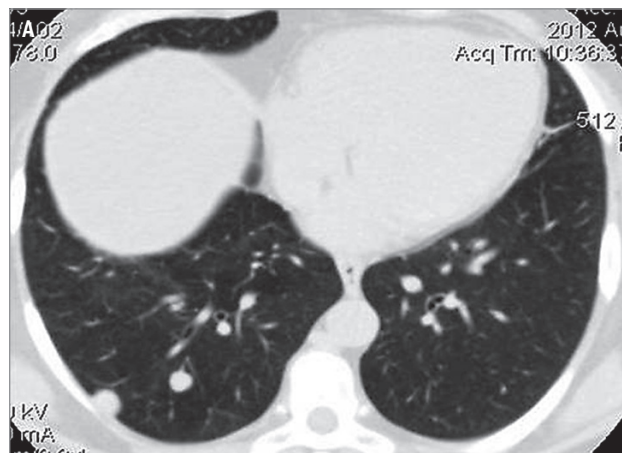


Рис. 5. Разнообразие очагов в легочной ткани при очаговой форме лимфангиолейомиоматоза легких на компьютерной томографии: А, Б – единичные; В – множественные

Исследование функции внешнего дыхания

При узловой форме ЛАМ нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) минимальны, а в дебюте заболевания отсутствуют. При диффузной форме ЛАМ в большинстве случаев определяются необратимые обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, степень выраженности которых зависит от стадии заболевания, анатомических изменений, происшедших в легочной ткани. Это проявляется увеличением остаточного объема легких (ООЛ), повышением бронхиального сопротивления, снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) до 78% и других скоростных показателей. В 30% случаев обструктивные изменения сочетаются с явлениями бронхоспазма. В редких случаях (16%) вентиляционные нарушения могут носить смешанный или рестриктивный характер. Характерной особенностью диффузной формы ЛАМ является резкое снижение DL_{CO}, иногда уже на ранних стадиях заболевания. В таблице представлены результаты комплексного исследования ФВД у больных ЛАМ, которые наблюдались в НИИ ИиОЗЛ в течение 3 лет.

Таблица. Комплексное исследование функции внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом; n = 32

Показатель	M ± m (min-max)	Отклонение показателя относительно нормы, n
ОЕЛ, % долж.	103,8 ± 7,1 (66–148)	↑ 12; ↓ 12; норма – 8
ЖЕЛ, % долж.	83,5 ± 6,4 (49–122)	↓ 24; норма – 8
ООЛ, % долж.	131,1 ± 14,0 (92–236)	↑ 28; норма – 4
ООЛ/ОЕЛ	131,1 ± 14,0 (92–236)	↑ 28; норма – 4
ВГО, % долж.	124,9 ± 10,1 (95–191)	↑ 24; норма – 8
ОФВ ₁ , % долж.	110,0 ± 27,0 (70–194)	↓ 21; норма – 11
Индекс Тиффно	73,4 ± 4,4 (40–85)	↓ 22; норма – 10
DL _{CO} , % долж.	38,7 ± 8,7 (12–46)	↓ 32

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Фибробронхоскопия у больных ЛАМ, как правило, не выявляет каких-либо эндоскопических отклонений от нормы. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ в 60–80% случаев выявлялись гемосидерофаги.

Биопсия легких

Чрезбронхиальная биопсия легкого не только информативна, но и связана с высоким риском пневмоторакса из-за множественных кистозных образований. В последние годы в целях диагностики ЛАМ все чаще используется криобиопсия. Диагноз может быть верифицирован с помощью видеоторакоскопической или открытой биопсии легких. Им-

муногистохимическое исследование биопсийного материала на НМВ-45 в значительной мере специфично для ЛАМ и может быть использовано для дифференциальной диагностики ЛАМ от гладкомышечных пролифераций в легких, вызванных другими причинами. Диагноз ЛАМ может быть установлен без применения инвазивных методов исследования при наличии характерных изменений на КТ в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков: ангиомиолипомой почек, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости, поражением лимфатических узлов (клинические рекомендации 2010 г.) [16].

Формулировка диагноза

Описание диагноза должно включать в себя:

- форму ЛАМ (диффузная форма с указанием степени ДН либо узловая форма);
- локализацию экстрапульмональных проявлений заболевания (лейомиом) при их наличии;
- осложнения (пневмоторакс, хилоторакс и др.).

Дифференциальная диагностика

Время от появления первых признаков болезни до установления диагноза составляет в среднем 3 года. Редкая встречаемость заболевания, а также неспецифичность симптомов (включая данные рентгенологического исследования) являются основными причинами ошибочной диагностики. Среди ошибочных диагнозов чаще всего встречаются хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма из-за наличия у таких больных (молодых женщин) одышки и бронхообструктивного синдрома. Нередко у этой категории диагноз ставится лишь после выявления хилоторакса, ангиомиолипомы почек. Дифференциальную диагностику следует проводить с гистиоцитозом легких (ГЛ), при котором рецидивирующий пневмоторакс и кистозная трансформация легочной ткани также являются характерными признаками болезни, однако если ЛАМ болеют только женщины, то ГЛ – преимущественно мужчины [61, 62]. ЛАМ следует дифференцировать также с эмфиземой легких, идиопатическим гемосидерозом легких, лимфоидной интерстициальной пневмонией, синдромом Шегрена, синдромом Берта–Хогга–Дюбе – аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, обусловленным мутацией в гене *FLCN* и проявляющемся развитием доброкачественных опухолей волосяного фолликула, кистами в легких и повышенным риском возникновения рака почки и толстого кишечника.

При выполнении КТВР возможна визуализация стенок кист, что является одним из крайне важных признаков при дифференциальной диагностике с другими процессами, происходящими с кистообразованием или, имеющими характерные изменения при нативных КТ-сканах (рис. 6).

Более редко встречающиеся эндометриальная стромальная саркома, низкодифференцированная

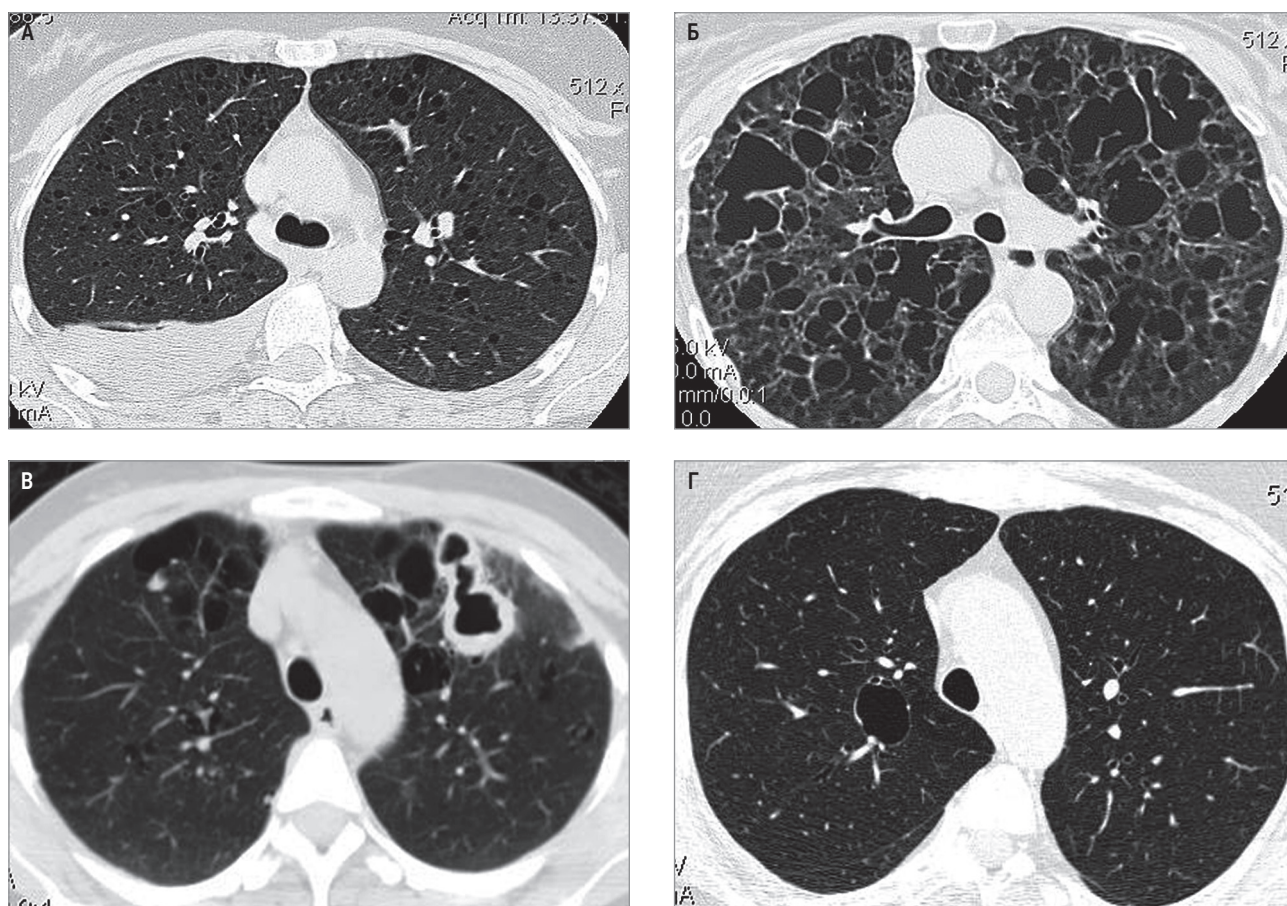


Рис. 6. Варианты кист: А – при лимфангиолейомиоматозе; Б – лангергансоклеточном гистиоцитозе; В – кистозных метастазах хорионэпителиомы; Г – буллезной эмфиземе

лейомиосаркома могут метастазировать в легкие с образованием кистозных изменений, напоминающих ЛАМ. Среди других заболеваний, способных создавать диагностические трудности, следует назвать лимфангиоматоз, лимфангиоэктазы и лимфатические дисплазии [63]. Значительные трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики между ЛАМ и ТС, при котором идентичные изменения в легких могут длительно протекать бессимптомно. В отличие от ЛАМ, ТС – семейная патология, сопровождаемая характерной триадой: кожными поражениями (множественные гипомеланотические пятна на коже – 90%, множественные соединительнотканые невусы, называемыми «шагреновой кожей» – 20–80%, лицевой ангиофиброматоз – 20–50%, подногтевой фиброматоз – 20–90%), неврологическими проявлениями (субэпендимальные узелки – 90%, опухоли из гигантских клеток, или астроциты, проявляющиеся судорогами, эпилепсией, иногда поведенческими расстройствами или умственной отсталостью, – 15%) и поражением легких по типу ЛАМ. Клинически поражение легких при ТС не отличается от самостоятельной формы ЛАМ. У большинства пациентов с ТС развиваются доброкачественные новообразования различной локализации: ангиомиолипомы (70%) и эпителиальные кисты почек (20–30%), рабдомиомы сердца

(50–70%), множественные гамартомы сетчатки и др. Почечно-клеточный рак при ТС встречается чаще, чем в общей популяции и в более молодом возрасте, поражая ~ 3% пациентов с ТС. В большинстве случаев беременность вызывает прогрессирование заболевания как при самостоятельном ЛАМ, так и при ТС.

Лечение

Лекарственные препараты и методы, применяющиеся в настоящее время в терапии ЛАМ, недостаточно эффективны. В связи с редкостью заболевания затруднено проведение контролируемых исследований, где изучалась бы результативность лечения. В 2016 г. были опубликованы клинические рекомендации Американского и Японского торакальных обществ по диагностике и лечению ЛАМ [58]. В этом руководстве авторами были проанализированы методы лечения, применяемые ранее, и изложены современные рекомендации по лечению ЛАМ на основании результатов клинических исследований последних лет. Лучевая терапия, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессанты не эффективны. Учитывая то, что в патогенезе ЛАМ важная роль отводится эстрогенам, долгое время усилия ученых были направлены на разработку медикаментозной или хирургической (путем удаления яичников) ре-

дукции синтеза эстрогенов. Препараты, содержащие эстрогены, в т. ч. контрацептивы, абсолютно противопоказаны и должны быть отменены. Нет доказательств в пользу эффективности овариэктомии. Ранее в качестве медикаментозной антиэстрогенной терапии применялись прогестерон, тамоксифен, андрогены, агонисты лютеинизирующего гормона (гонадотропин). *J.R. Taylor et al.* показали, что состояние всех больных, которым назначали тамоксифен, ухудшилось, и только у 2 из 19 больных на фоне приема медроксипрогестерона отмечалось улучшение или стабилизация состояния [64]. До 2016 г. в НИИ ИиОЗЛ для лечения ЛАМ в основном применялся антиэстрогенные препараты. Курс лечения состоял в назначении гидроксипрогестерона капроната (оксипрогестерона капроната) внутримышечно по 1 мл, 1 раз в 5–7 дней, в течение 6 мес. В зависимости от динамики патологического процесса эта доза сохранялась или уменьшалась за счет сокращения частоты введения лекарственного препарата (1 раз в 10–14 дней). На фоне терапии у большинства пациенток (90%) наблюдалось прогрессирование заболевания: нарастание одышки, рецидивирующие пневмотораксы, сохранение хилезных выпотов, увеличение числа и размеров лейомиом, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Была предпринята попытка применения тамоксифена (10 мг в сутки) в сочетании с прогестероном у 19 больных (17,6%) ЛАМ. Во всех случаях заболевание прогрессировало, нередко развивались осложнения в виде ТЭЛА и тромбозов [65].

Открытие аномалий генов *TSC2*, приводящих к конституционной активации фермента киназы — mTOR, послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ сиролимуса (ингибитор mTOR). Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности сиролимуса у больных ЛАМ (MILES) показало стабилизацию функции легких (ОФВ₁). В связи с тем, что после отмены сиролимуса функциональные параметры ухудшались до исходного уровня, был сделан вывод, что лечение должно быть длительным [66]. Результаты аналогичного клинического исследования эффективности сиролимуса, в котором участвовали 89 пациенток с ЛАМ, подтвердили, что у больных, получавших сиролимус, отмечалось улучшение показателей функции дыхания по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [67]. *Y. Inoue et al.* выявили, что даже при уровне сиролимуса в крови < 5 нг/мл можно добиться клинического эффекта [68]. *T. Takada et al.* представили результаты длительного неконтролируемого открытого исследования сиролимуса у 63 больных ЛАМ [69]. Исследование проводилось в Японии, женщины получали сиролимус в течение 2 лет в дозировках, обеспечивающих концентрацию препарата в крови на уровне 5–15 нг/мл. Параметры легочной функции у больных оставались стабильными на протяжении всего исследования. У больных с исходным

хилотораксом наблюдалось значительное увеличение ФЖЕЛ и ОФВ₁, возможно вследствие уменьшения хилезного выпота. Наибольшее число нежелательных явлений было зарегистрировано в течение первых 6 мес. лечения. Самыми распространенными нежелательными явлениями были инфекции, в т. ч. верхних дыхательных путей, акнеподобная сыпь, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, снижение массы тела, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. Среди серьезных нежелательных явлений особый интерес представляет пневмонит, развившийся у 3 больных.

Эверолимус — ингибитор mTOR1 2-го поколения — оказался эффективным у пациенток с гигантоклеточной астроцитомой (при ТС) [56]. Клиническое исследование EXIST2 подтвердило эффективность эверолимуса в уменьшении размера почечной ангиомиолипомы при ТС и самостоятельном ЛАМ [70]. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне приема эверолимуса: назофарингит, акнеподобные высыпания, головная боль, кашель и гиперхолестеринемия. В 2015 г. были опубликованы результаты открытого нерандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности эверолимуса у 24 пациенток с ЛАМ и ТС-ЛАМ. Первичными конечными точками были безопасность, переносимость и уровень VEGF-D в сыворотке крови, вторичными конечными точками были показатели ФВД. Начальная суточная доза эверолимуса составляла 2,5 мг с последующим увеличением через титрования до 10 мг в течение 18 нед. Профиль безопасности эверолимуса оказался аналогичным сиролимусу в исследовании MILES. Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами были стоматит, головная боль, отеки, диарея, тошнота, кашель. Такие серьезные нежелательные явления, как пневмоцистная пневмония и тяжелая сердечная недостаточность, не регистрировались в клиническом исследовании MILES. Уровень VEGF-D снижался на протяжении всего периода лечения, но преимущественно в течение первых 8 нед. Была выявлена тенденция к увеличению физической работоспособности, стабилизация ЖЕЛ и некоторое увеличение ОФВ₁ относительного исходного уровня [71]. Согласно клиническим рекомендациям Американского и Японского торакальных обществ по диагностике и лечению ЛАМ, применение сиролимуса показано всем больным ЛАМ при нарушении ФВД (ОФВ₁ < 70%_{долж.}) и/или наличии хилезных выпотов [58]. Во время терапии необходимо тщательно следить за переносимостью препарата, через каждые три месяца контролировать показатели ФВД, 1 раз в 6–12 мес. выполнять КТ органов грудной клетки и ежемесячно определять уровень действующего вещества крови. Содержание сиролимуса в крови должно быть в пределах 5–15 нг/мл.

В Российской Федерации сиролимус был зарегистрирован 23.03.09, с 2016 г. — для лечения ЛАМ, несколько позже постановлением Правительства РФ

был внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Опыт применения сиролимуса в клинике НИИ ИиОЗЛ относительно небольшой, в настоящее время это лекарственное средство получают 45 больных ЛАМ, 19 из них – более 3 лет. Начальная суточная доза составляла 1 мг, затем корректировалась в зависимости от концентрации препарата в крови. Переносимость сиролимуса хорошая, без серьезных нежелательных явлений. Показатели ФВД на фоне лечения в большинстве случаев стабилизировались, также отмечалось уменьшение хилезных выпотов как в грудной, так и брюшной полости, уменьшение размеров ангиомиолипом почек и кистоподобных образований в малом тазу (рис. 7) [72].

Последние достижения в понимании молекулярного патогенеза ЛАМ выявили нарушение процесса аутофагии, в связи с этим была сделана попытка использования сиролимуса в сочетании с гидроксихлорохином с начала в эксперименте, а затем у пациентов в рамках клинического исследования. Двойное торможение (mTORC1 и аутофагии) является потенциальной терапевтической стратегией при ЛАМ. Одним из новых терапевтических подходов при ЛАМ является подавление секреции эстрогенов ингибиторами ароматазы, особенно у женщин в постменопаузе, когда основным источником эстрогенов являются надпочечники [73]. К ингибиторам ароматазы отно-

сится летрозол, который используется для лечения рака молочной железы.

Результаты научных исследований показали, что статины подавляют пролиферацию TSC-нулевых клеток и блокирует активацию MMP посредством ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента. В эксперименте на модели ЛАМ одновременное применение сиролимуса и симвастатина предотвращало процесс деструкции легочной ткани [74]. *V.P Krymskaya et al.* опубликовали результаты клинического исследования одновременного применения сиролимуса и симвастатина (2-я фаза), с достижением хорошей переносимости, но без существенной эффективности [75].

Известно, что у больных ЛАМ избыточная активность MMP приводит к деструктивным процессам и формированию кист в легких. В связи с этим, были предприняты попытки в качестве лекарственного средства при ЛАМ использовать доксициклин – антибиотик тетрациклинового ряда, который ингибирует продукцию и активность некоторых MMP. Оценка эффективности доксициклина при ЛАМ была изучена в клинических исследованиях. Уровень MMP снижался практически у всех пациентов, но степень снижения параметров ФВД была одинаковой в группах, получавших доксициклин и плацебо. Таким образом, эффективность доксициклина не удалось доказать, и в клинических

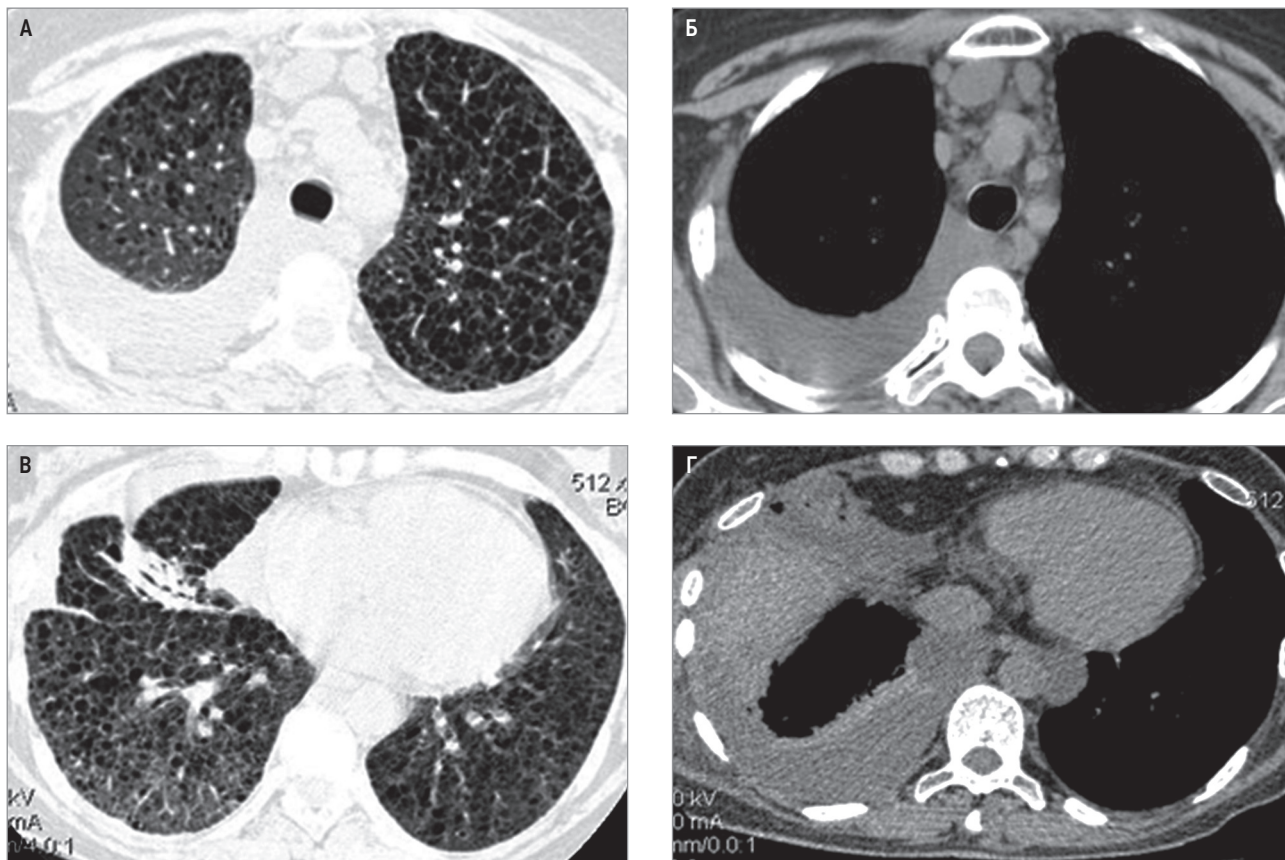


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки: А, Б – диффузная форма лимфангиолейомиоматоза легких, правосторонний хилоторакс; В, Г – положительная динамика в виде исчезновения правостороннего хилоторакса через 2 мес. на фоне лечения ингибитором мишени рапамицина млекопитающих

рекомендациях 2016 г. применение доксициклина не рекомендовано.

В публикации *Song Xi et al.* упомянуто о проведении с 2019 г. клинического исследования по эффективности и безопасности использования нинтеданиба в лечении ЛАМ [76]

Прогрессирование обструктивных нарушений является показанием для назначения длительнодействующих β_2 -агонистов и М-холинолитиков, при наличии бронхоспазма (33%) к комплексной терапии добавляют ингаляционные ГКС. Длительная кислородотерапия применяется при прогрессирующей ДН, приводящей к десатурации и гипоксемии.

Лечение осложнений

При рецидивирующем и стойком хилотораксе назначают безжировую диету с добавлением триглицеридов среднего размера. Накопление хилезной жидкости в плевральной полости — показание для ее эвакуации, по показаниям выполняют хирургические вмешательства (перевязка грудного протока и др.). Рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы являются показанием для оперативного лечения (дренирование, плевродез, плеврэктомия). Известно, что склерозирующие плевру препараты и плеврэктомия увеличивает риск операционного кровотечения при трансплантации легких. В настоящее время плевродез и плеврэктомия не являются противопоказаниями для выполнения ТЛ.

Ангиомиолипомы почек размером до 40 мм требуют динамического наблюдения (ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ-контроль через каждые 12 мес.). При ангиомиолипах размером > 40 мм или аневризме почек диаметром > 5 мм УЗИ и КТ следует выполнять каждые 6 мес. Независимо от размера опухоли, наличие кровотечения или подозрение на злокачественность требует хирургического вмешательства: эмболизация или резекция с сохранением почки. Следует избегать нефрэктомии из-за высокого риска осложнений и почечной недостаточности в будущем.

У значительной части пациентов с ЛАМ снижается минеральная плотность костей, особенно на фоне терапии антиэстрогенами. В связи с этим необходимы регулярная денситометрия, а также профилактика и лечение остеопороза (диета, лечебная физкультура, препараты кальция, колекальциферола (витамин D3), бисфосфонатов и др.).

Первая трансплантация легких (ТЛ) была выполнена в 1983 г. В настоящее время ЛАМ нередко является показанием для ТЛ, возможность которой должна обсуждаться при неуклонно прогрессирующем течении заболевания. Показаниями являются: прогрессирующее течение болезни (ОФВ₁ 25%_{долж.} и DL_{CO} 27%_{долж.}) III–IV функционального класса по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В настоящее время 1,1% всех ТЛ приходится на ЛАМ. Ретроспективный анализ результатов ТЛ у больных ЛАМ по-

казал выживаемость 86,7% через 1 год, через 3 года — 82,5%, через 5 лет — 73,7%, через 10 лет — 73,7% [77].

В 2019 г. опубликованы результаты ТЛ у 138 женщин в США. В большинстве случаев (81%) выполнялась двусторонняя трансплантация. Медиана выживаемости составила 12 лет, а выживаемость через 1 год, 5 и 10 лет — 94, 73 и 56%. Возраст, ЛГ и результаты 6-минутного шагового теста не влияли на продолжительность жизни после операции [78]. Как уже упоминалось, отмечена возможность развития ЛАМ в пересаженном легком. В 2016 г. была выполнена двусторонняя ТЛ в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва) одной пациентке, которая наблюдалась в НИИ ИиОЗЛ. Заболевание характеризовалось нарастающей одышкой и рецидивирующими пневмотораксами, течение болезни было неуклонно прогрессирующим даже на фоне терапии сиролимузом по поводу рецидивирующих пневмотораксов, был выполнен двусторонний плевродез, приведшей к тотальному спаечному процессу, которой осложнил проведение трансплантации. В послеоперационном периоде пациентке выполнялась длительная ИВЛ, так как развился двусторонний парез диафрагмы, за которым последовал затяжной ИВЛ-ассоциированный посттрахеостомический бронхит, однако через месяц после операции больная была выписана из стационара для дальнейшей реабилитации [65].

Прогноз

Прогноз при ЛАМ в большинстве случаев неблагоприятный. Болезнь медленно, но неуклонно прогрессирует, и летальный исход наступает в сроки от 3 до 15 лет. У женщин в постменопаузальном возрасте ЛАМ протекает более благоприятно. По данным *S.R. Johnson et al.*, 10-летняя выживаемость составляет от 10 до 60%. В течение 10 лет от появления первых симптомов умерло 10–20% больных [16]. Случаи спонтанного обратного развития узловой формы ЛАМ представляют собой исключение. Применение современных методов лечения положительно повлияло на прогноз заболевания. В 2013 г. опубликованы результаты длительного наблюдения 401 больной ЛАМ. Без трансплантации 10-летняя выживаемость была 86%, медиана выживаемости составила 29 лет с момента появления первых симптомов и 23 года — после установления диагноза [79]. Факторами неблагоприятного прогноза являются быстро прогрессирующая одышка, потеря массы тела, гипоксемия, бронхоспазм и высокий уровень VEGF-D. Более благоприятно ЛАМ протекает у пациенток с дебютом заболевания в пожилом возрасте и незначительными нарушениями ФВД [17].

Профилактика

Профилактика ЛАМ не разработана. Больные ЛАМ не должны курить, их необходимо предупредить о возможном развитии пневмоторакса при авиаперелетах, а также о риске прогрессирования

заболевания на фоне беременности. Пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты категорически противопоказаны. Беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса, ухудшения показателей ФВД, роста ангиомиолипом, а также кровотечения (легочного или из ангиомиолипом). Однако следует учитывать, что одним из факторов риска развития заболевания может быть искусственное прерывание беременности (в особенности многократное). Пациенткам с ЛАМ противопоказан прием эстрогенов, включая контрацептивы и заместительную терапию.

Литература

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
2. Lutembacher R. Dysembryomes metatypiques des reins. Carcinose sublimiare aigue du poumon avec emphyseme generalise et double pneumothorax [Atypical kidney dysembryoma. Acute submiliary lung carcinomatosis with generalised emphysema and double pneumothorax]. *Ann Med.* 1918; 5: 435.
3. von Stoszel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge [Muscular cirrhosis of the lungs]. *Beitr Klin Tuberk.* 1937; 90: 432–442.
4. Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliiferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer.* 1966; 19: 1909–1930.
5. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348–382.
6. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6085–6090.
7. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM* 2011; 104: 971–979.
8. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1823–1828.
9. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA et al. Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011; 66: 625–628.
10. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS et al. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2012; 106: 1586–1590.
11. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS et al. Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144: 578–585.
12. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 749–752.
13. Warth A, Herpel E, Schmähl A et al. Mediastinal angiomyolipomas in a male patient affected by tuberous sclerosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 678–680.
14. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt. 1): 527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216
15. Urban T, Lazor R, Lacronique J et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P).* *JF.Medicine (Baltimore).* 1999; 78(5): 321–337. doi: 10.1097/00005792199909000-00004.
16. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 14–26.
17. Harari S., Torre O., Cassandro R., Moss J. The changing face of a rare disease: lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1471–1485.
18. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K et al. Computed tomographic features of lymphangioliomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 534–541.
19. Ferrans V.J., Yu Z.X., Nelson W.K. et al. Lymphangioliomyomatosis (LAM). A review of clinical and morphological features. *J. Nippon Med Sch.* 2000; 67(5): 311. doi: 10.1272/jnms.67.311.
20. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI Lymphangioliomyomatosis registry. Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(1): 105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
21. McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest.* 2008; 133: 507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898.
22. Otori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E et al. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioliomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96(4): 529–535. doi: 10.1093/ajcp/96.4.529.
23. Logginidou H, Ao X, Russo I et al. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Chest.* 2000; 117(1): 25–30. doi: 10.1378/chest.117.1.25.
24. Matsui K, Takeda K, Yu Z-X et al. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(2): 267–275. doi: 10.5858/2000-124-0267-RFAОММ.
25. Двораковская И.В., Баранова О.П. Лимфангиолейомиоматоз легких. *Архив патологии.* 2005; 67(5): 29–32.
26. Grzegorek I., Lenze D., Chabowski M. et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3353–3360. PMID: 26026095.

27. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 52(3): 289–290. doi: 10.1016/0020-7292(95)02619-3.
28. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax.* 2002; 57(12): 1085–1086. doi: 10.1136/thorax.57.12.1085.
29. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004; 126(6): 1867–1874. doi: 10.1378/chest.126.6.1867.
30. Gupta H., Lee H-S., Ryu J.H. et al. The NHLBI LAM Registry prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-years prospective longitudinal analysis. *Chest.* 2019; 155(2): 288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016.
31. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangiomyomatosis. *Respir Res* 2012; 13: 34. doi: 10.1186/1465-9921-13-34.
32. Yu J.J., Goncharova E.A. mTOR Signaling Network in Cell Biology and Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 16142. doi: 10.3390/ijms232416142.
33. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11): 6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085.
34. Pacheco-Rodriguez G., Kumaki F., Steagall W.K. et al. Chemokine-enhanced chemotaxis of lymphangiomyomatosis cells with mutations in the tumor suppressor TSC2 gene. *J. Immunol.* 2009; 182(3): 1270–1277. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1270.
35. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangiomyomatosis. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(5): 17462–17467. doi: 10.1073/pnas.0407971101.
36. Krymskaya V.P., McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a monogenic model of malignancy. *Annu Rev Med* 2017; 68: 69–83. doi: 10.1146/annurev-med-050715-104245.
37. Bittmann I., Rolf B., Amann G. Lohrs U. Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Human Pathol.* 2003; 34(1): 95–98. doi: 10.1053/hupa.2003.50.
38. Henske EP, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis – a wolf in sheep’s clothing. *J Clin Invest.* 2012; 122(11): 3807–3816. doi: 10.1172/JCI58709.
39. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K et al. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(12): 1776–1785. doi: 10.1097/PAS.0b013e318235edbd.
40. Zhe X, Yang Y, Schuger L. Imbalanced plasminogen system in lymphangiomyomatosis: potential role of serum response factor. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 32(1): 28–34. doi: 10.1165/rcmb.2004-0289OC.
41. Terraneo S, Lesma E, Ancona S. et al. Exploring the role of matrix metalloproteinases as biomarkers in sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. A pilot study. *Front Med.* 2021; 8: 605909. doi: 10.3389/fmed.2021.605909.
42. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(1): 33–40. doi: 10.5858/2008-0542-RAR1.1.
43. McCormack FX, Travis WD, Colby TV et al. Lymphangiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1210–1212. doi: 10.1164/rccm.201205-0848OE.
44. Rosner M, Hanneder M, Siegel N et al. The tuberous sclerosis gene products hamartin and tuberin are multifunctional proteins with a wide spectrum of interacting partners. *Mutat. Res.* 2008; 658(3): 34–46. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.01.001.
45. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Molecular Cell.* 2010; 40(2): 310–322. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
46. Hayashi T., Fleming M.V., Stetler-Stevenson W.G. et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum. Pathol.* 1997; 28(9): 1071–1078. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90061-7.
47. Chilosi M, Pea M, Martignoni G et al. Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Mod Pathol.* 2009; 22(2): 161–166. doi: 10.1038/modpathol.2008.189.
48. Marchand-Adam S, Pronost M, Saidi A et al. Cathepsin K: both a likely biomarker and a new therapeutic target in lymphangiomyomatosis? *Rare Dis Orphan Drugs J* 2023; 2: 3. doi: 10.20517/rdodj.2022.24.
49. Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S et al. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab Invest.* 1998; 78(6): 687–698.
50. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5): 1625–1633. doi: 10.1210/jc.2007-1283.
51. Seyama K., Kumasaka T., Souma S. et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.* 2006; 4(3): 143–152. doi: 10.1089/lrb.2006.4.143.
52. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138(3): 674–681. doi: 10.1378/chest.10-0573.
53. Glasgow C.G., Avila N.A., Lin J.P. et al. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients

- with lymphangioliomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest*. 2009; 135(5): 1293–1300. doi: 10.1378/chest.08-1160.
54. Li S., Takeuchi F., Wang J.A. et al. MCP-1 over-expressed in tuberous sclerosis lesions acts as a paracrine factor for tumor development. *J. Exp. Med.* 2005; 202(5): 617–624. doi: 10.1084/jem.20042469.
55. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangioliomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28(4): 504–511. doi: 10.1165/rccb.2002-0124OC.
56. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
57. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000; 2(5): 281–287. doi: 10.1038/35010550.
58. McCormack FX, Nishant Gupta N, Geraldine R et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 748–761. doi: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
59. Gupta N, Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, trans-bronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1337–1348. doi: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
60. Васильева М.А., Амосов В.И., Новикова Л.Н. и др. Клинико-лучевая диагностика проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛЛМ). Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8(1): 85–101. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-85-101.
61. Torre O., Elia D., Caminati A., Harari S. New insights in lymphangioliomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170042. doi: 10.1183/16000617.0042-2017.
62. Koslow M., Lynch D.A., Cool C.D. et al. Lymphangioliomyomatosis and other cystic lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2023; 43: 359–377. doi: 10.1016/j.iaac.2023.01.003.
63. Faul J.L., Berry G.J., Colby T.V. et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt. 1): 1037–1046. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9904056.
64. Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V., Raffin T.A. Lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–1260. doi: 10.1056/NEJM199011013231807.
65. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2021.
66. McCormack F.X., Yoshikazu Inoue Y., Joel Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N. Engl J Med*. 2011; 364(17): 1595–1606. doi: 10.1056/NEJMoa1100391.
67. Cottin V. Treatment of lymphangioliomyomatosis: building evidence in orphan diseases. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(4): 966–969. doi: 10.1183/09031936.00025314.
68. Inoue Y, McCormack FX, Lee HS et al. The MILES Trial: the effect of Asian race on outcomes in patients with lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A4444. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A4444.
69. Takada T, Mikami A, Kitamura N et al. Efficacy and safety of longterm sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioliomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(11): 1912–1922. doi: 10.1513/AnnalsATS.201605-335OC.
70. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X.
71. Goldberg H.J., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangioliomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 783–794. doi: 10.1183/09031936.00210714.
72. Амосов В.И., Васильева М.А., Новикова Л.Н. и др. Динамика клинико-лучевых проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛЛМ) при длительном наблюдении. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8(1): 102–118. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-102-118.
73. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(1): 9–24. doi: 10.1007/s10549-010-0974-0.
74. Goncharova EA, Goncharov DA, Fehrenbach M et al. Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM). *Sci Transl Med* 2012; 4: 154ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3003840.
75. Krymskaya V. P., Andrew M. Courtwright A.M. et al. A phase II clinical trial of the Safety Of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respiratory Medicine* 2020; e163: 105898. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105898.
76. Song X, Cai H, Yang C et al. Possible novel therapeutic targets in lymphangioliomyomatosis treatment. *Front. Med.* 2020; 7: 554134. doi: 10.3389/fmed.2020.554134.
77. Ando K, Okada Y, Akiba M et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis in Japan.

PLoS One 2016; 11(1): e0146749. doi: 10.1371/journal.pone.0146749.

78. Khawar M.U., Yazdani D., Zhu Z. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis. *Heart Lung Transplant*. 2019; pii: S1053-2498(19)31557-8.

79. Oprescu N., McCormack F.X., Byrnes S., Kinder B.W. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191(1): 35–42. doi: 10.1007/s00408-012-9419-3.

Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-48-67; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

(SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Новикова Любовь Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: novikovaL06@mail.ru

Баранова Ольга Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-27; e-mail: dr_baranova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

ГЛАВА 7. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Н.А. Ходорик

CHAPTER 7. PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Natal'ya A. Khodorik

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП; синонимы – альвеолярный липопротеиноз, альвеолярный фосфолипидоз, легочный альвеолярный фосфолипидоз) – редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белков и липидов сурфактанта, нарушением газообмена и прогрессированием дыхательной недостаточности. Болезнь впервые была описана *S.H. Rosen et al.* в 1958 г. [1]. Это редкое заболевание с распространенностью 3,2–6,7 : 1 000 000 населения [2]. Заболеваемость оценивается в 0,2 : 1 000 000 [3]. По результатам современных эпидемиологических исследований распространенность ЛАП в США составляет 6,77–8,1 : 1 000 000 населения. Заболевание диагностируется преимущественно у лиц молодого и среднего возраста (20–50 лет), причем у мужчин вдвое чаще, чем у женщин [4]. Описаны случаи заболевания у детей и лиц пожилого возраста. В США среди 249 пациентов с подтвержденным ЛАП у 228 (91,5%) был выявлен аутоиммунный ЛАП с положительным тестом на аутоантитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ), у 7 (3%) – наследственный ЛАП, вызванный мутациями в *CSF2RA* или *CSF2RB*, у 10 (4%) – вторичный ЛАП и у 4 (1,5%) – врожденный ЛАП [5]. В группе пациентов с ЛАП (87 человек), наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (далее – НИИ ИиОЗЛ) 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) в подавляющем большинстве случаев (93,2%) был диагностирован аутоиммунный ЛАП, у 5 больных (5,7%) – вторичный ЛАП, у 1 пациентки (1,1%) – врожденная форма заболевания.

Этиология и факторы риска

Этиологию ЛАП следует рассматривать в зависимости от формы болезни: первичная, вторичная или врожденная. В 90% случаев ЛАП является первичным, или идиопатическим. Этиология его неизвестна. Первичный ЛАП связан с нарушением передачи сигналов ГМ-КСФ и может быть разделен на подгруппы:

- аутоиммунный ЛАП, вызванный аутоантителами к ГМ-КСФ;
- наследственный ЛАП, возникающий вследствие мутаций в генах, кодирующих субъединицы ре-

цептора ГМ-КСФ (например, в генах *CSF2RA* или *CSF2RB*).

Курение, по-видимому, является фактором риска развития аутоиммунного ЛАП. Так, курильщики, в т. ч. бывшие, составляют от 56 до 79% всех пациентов с этим заболеванием [6]. В группе пациентов с ЛАП, наблюдавшихся в НИИ ИиОЗЛ, было 56% курильщиков. Полагают, что более частая встречаемость ЛАП среди лиц мужского пола в значительной степени может быть объяснена большей распространенностью курения среди мужчин [6]. Однако в опубликованных исследованиях только у 1/2 больных в анамнезе было курение или воздействие вредных факторов, следовательно, основная этиология аутоиммунного ЛАП остается невыясненной [7].

Вторичный ЛАП (5–10%) может развиваться вследствие ряда причин, среди которых: гематологические и негематологические злокачественные заболевания; иммунодефицитные состояния, в т. ч. фармакологическая иммуносупрессия; хронические инфекции; иммуновоспалительные ревматические заболевания соединительной ткани (ИВРЗСТ); ингаляционное воздействие экзогенных факторов (кремнезема, талька, цемента, каолина, алюминия, титана, индия, целлюлозы, стекловолокна, никеля, кварца); мутации, сопровождающиеся нарушением числа или функции макрофагов (например, мутации *GATA2*) и др. В гематологической практике вторичный протеиноз часто развивается у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом и миелодиспластическими синдромами [8]. Такие иммунодефицитные состояния, как лимфоплазия тимуса, дефицит иммуноглобулина А, иммуносупрессия после трансплантации паренхиматозных органов и СПИД, нередко приводят к вторичному ЛАП [9, 10]. Перечисленные факторы нарушают функцию альвеолярных макрофагов, вследствие чего происходит избыточное накопление сурфактанта в альвеолах. Среди пациентов ЛАП, наблюдавшихся в НИИ ИиОЗЛ, вторичный ЛАП развился на фоне экзогенного токсического альвеолита, у 59,5% больных имел место контакт с токсическими веществами (профессиональные вредности). Действие экзогенных поллютантов подтверждается в экспериментах на крысах, у которых ингаляции

солей металлов провоцировали изменения в легких, напоминающие ЛАП: приток альвеолярных макрофагов в альвеолярные пространства, пролиферацию альвеолоцитов II типа и заполнение альвеол липопротеиновыми включениями.

Врожденная форма ЛАП обусловлена мутациями различных генов. Чаще всего мутации затрагивают гены *SFTPB* и *SFTPC*, кодирующие структуру белков сурфактанта В и С [11], и нередко возникают в генах *ABCA1* и *ABCA3*, отвечающих за транспорт из клеток разнообразных веществ [7]. Могут возникать мутации гена *NKX2-1*, участвующего в дифференцировке пневмоцитов II типа и синтезе белков сурфактанта (ГМ-КСФ) [12, 13].

Патогенез

В первом описании ЛАП *S.H. Rosen et al.* отметили накопление в альвеолах эозинофильной субстанции, богатой липидами и белками [1]. Сходство этого материала с легочным сурфактантом позволило предположить, что заболевание связано с его аномальным метаболизмом (продукцией, деградацией) и избыточным накоплением. В дальнейшем было определено, что нарушения в большей степени затрагивают клиренс, нежели синтез сурфактанта [14]. Представление о патогенезе ЛАП кардинально изменилось в 1994 г., когда было доказано, что у мышей, нокаутных по гену ГМ-КСФ или его рецептору (у таких животных в результате прицельного разрушения определенного гена не синтезируется соответствующий белковый продукт), нарушен гомеостаз сурфактанта и в легких выявляются изменения, сходные с проявлениями ЛАП [15]. Более того, было установлено, что применение экзогенного ГМ-КСФ у этих животных приводит к нормализации метаболизма сурфактанта и значительно снижает выраженность патологических изменений в легких. Таким образом, было подтверждено, что именно ГМ-КСФ обеспечивает процесс клиренса сурфактанта, играющего важнейшую роль в снижении поверхностного натяжения в альвеолах.

Сурфактант предотвращает спадение альвеол и трансудацию капиллярной жидкости в альвеолярное пространство. Около 90% сурфактанта составляют липиды, 10% – белки, < 1% – углеводы. Липиды представлены полярными фосфолипидами (в основном насыщенный фосфатидилхолин) и нейтральными липидами (в основном свободный холестерин со следовыми количествами триглицеридов и свободных жирных кислот) [16]. Четыре вида белков сурфактанта: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D – вносят вклад в его структурные и поверхностно-активные свойства, участвуют в опсонизации микробных патогенов и стимулируют защитные функции альвеолярных макрофагов. Этим белкам соответствуют гены *SFTPA*, *SFTPB*, *SFTPC* и *SFPTD*, мутации в которых приводят к образованию патологического сурфактанта. Он накапливается в альвеолоцитах II типа, вызывая гибель клеток.

Ключевую роль в описанном выше процессе играет ГМ-КСФ – полипептидный цитокин с молекулярным весом 23 кДа, продуцируемый В-лимфоцитами. Он является основным фактором роста и дифференцировки гемопоэтических клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов), взаимодействуя с рецепторами на их поверхности. Рецепторы для ГМ-КСФ имеются также на клеточной стенке альвеолоцитов II типа. Различают 2 типа клеточных рецепторов: 1) низкоаффинный ГМ-КСФ-связывающий рецептор – CDw116; 2) несвязывающий, усиливающий аффинность рецептор – CD131. Роль рецептора CD131 заключается в связывании тирозин-протеинкиназы JAK2, которая участвует в передаче сигналов цитокинов. Взаимодействие ГМ-КСФ с этим рецептором вызывает активацию тирозин-протеинкиназы JAK2 и инициацию передачи сигналов несколькими путями, включая активацию фактора транскрипции PU.1 [14]. Действуя опосредованно через транскрипционный фактор PU.1, ГМ-КСФ обеспечивают процесс катаболизма сурфактанта альвеолярными макрофагами.

Аутоиммунная природа ЛАП была выявлена в 1999 г., когда японские исследователи *T. Kitamura et al.* [17] обнаружили в сыворотке крови, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных ЛАП антитела (иммуноглобулин (Ig) G) против ГМ-КСФ, отсутствующие как у доноров, так и у пациентов с другими заболеваниями легких. Это в большинстве случаев объясняет механизм нарушения ГМ-КСФ-зависимого клиренса сурфактанта при ЛАП. Накопление сурфактанта, в свою очередь, ингибирует функцию альвеолярных макрофагов, что в дальнейшем еще более подавляет его клиренс. Выявляемые у пациентов с аутоиммунным ЛАП аутоантитела к ГМ-КСФ состоят из поликлональных иммуноглобулинов G. Под их воздействием происходит эффективная блокировка сигналов ГМ-КСФ. Поликлональность аутоантител исключает возможность развития ЛАП при наличии только одного типа антител.

Также было установлено, что аутоантитела к ГМ-КСФ негативно влияют на иммунную систему больных ЛАП. Они вызывают нарушение терминальной дифференцировки альвеолярных макрофагов и приобретение ими нормальных врожденных иммунных функций, включая адгезию, фагоцитоз, экспрессию рецепторов, распознавание патогенов, уничтожение микробов и секрецию хемокинов. Дифференцировка нейтрофилов у больных ЛАП остается сохранной. Отмечается снижение функциональной способности нейтрофилов, включая фагоцитоз, клеточную адгезию, продукцию активных форм кислорода и бактерицидную активность. Снижением ГМ-КСФ-зависимых функций нейтрофилов можно объяснить повышенный риск инфекции у пациентов с аутоиммунным ЛАП [18].

Кроме того, была выяснена роль нарушения гомеостаза холестерина в патогенезе ЛАП [19]. Как

оказалось, при ЛАП снижается экспрессия гена *PPARG* и его мишени *ABCG1* в альвеолярных макрофагах. Гены *PPARG* и *ABCG1* участвуют в метаболизме жиров и углеводов, в т. ч. в выведении холестерина из макрофагов [20]. В результате этих процессов происходит массивное накопление этерифицированного холестерина. Этерификация — это защитный механизм, используемый клетками для секвестрации холестерина внутри альвеолярных макрофагов. Такое накопление приводит к появлению пенистых макрофагов и вторичному снижению поглощения и клиренса сурфактанта [21].

При **вторичном ЛАП** вследствие основного заболевания происходит уменьшение числа альвеолярных макрофагов или функциональные нарушения, возможно из-за дефекта экспрессии рецептора ГМ-КСФ на альвеолярных макрофагах. После успешного лечения основного заболевания экспрессия рецептора ГМ-КСФ нормализуется.

У новорожденных с признаками **врожденного ЛАП** обычно выявляются определенные генетические причины избыточного накопления сурфактанта в легких. Чаще всего это мутации генов, кодирующих структуру белков сурфактанта (SP-B, SP-C), либо ГМ-КСФ или его рецептора (ГМ-КСФ, интерлейкина (IL)-3 и -5) [11]. Однако у взрослых больных ЛАП не получены убедительные доказательства, свидетельствующие о связи развития заболевания с подобными мутациями: структура гена ГМ-КСФ, его рецептора ГМ-КСФ и уровень мРНК ГМ-КСФ не изменены, ответ альвеолярных макрофагов на действие ГМ-КСФ также не нарушен [11]. Таким образом, различные стимулирующие факторы приводят к накоплению липопротеинового вещества в альвеолах из-за нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами или альвеолоцитами II типа.

Патологическая анатомия

При макроскопическом осмотре на поверхности легких определяются серовато-белые плотные бугорки в виде зерен. Микроскопическое исследование выявляет альвеолярные пространства и респираторные бронхиолы, заполненные гранулярным ацидофильным содержимым; альвеолярные перегородки обычно не изменены. Признаков воспаления или фиброза не обнаруживается, однако отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа. Материал, содержащийся в альвеолах, включает сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды, которые дают яркий пурпурный цвет при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) и не окрашиваются ализциановым синим [22]. Близлежащие участки легочной ткани поражаются неравномерно: часть альвеол может быть заполнена белково-липоидным материалом, а в соседних участках могут обнаруживаться лишь мелкие вкрапления белкового вещества; встречаются и абсолютно неизменные участки легочной ткани.

Жидкость БАЛ маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая, при отстаивании образует белый осадок. При ее исследовании обнаруживается значительное количество PAS-положительных, эозинофильных бесклеточных телец и альвеолярных макрофагов, содержащих гранулярный эозинофильный материал в фаголизосомах или цитоплазме. У пациентов с аутоиммунным ЛАП в сыворотке крови и жидкости БАЛ выявляются антитела к ГМ-КСФ [17]. Наличие их является патогномоничным для ЛАП и позволяет установить диагноз, не прибегая к более инвазивным вмешательствам. Кроме того, при помощи иммуногистохимических методов выявляется повышенное содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D. При электронной микроскопии обнаруживаются альвеолярные макрофаги, заполненные фаголизосомами, комплексными включениями, ламеллярными тельцами, каплями холестерина липидов [22]. Концентрические ламеллярные тельца, содержащие фосфолипиды, тубулярный миелин и миелиновые структуры, в альвеолярных пространствах и в ЖБАЛ считаются патогномоничными для ЛАП.

Клиническая картина

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно в течение длительного времени и нередко выявляется случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. В клинике НИИ ИиОЗЛ наблюдались 87 первичных больных ЛАП (средний возраст — $38,0 \pm 7,9$ года; мужчин вдвое больше, чем женщин). Приблизительно в $1/4$ случаев заболевание дебютировало бессимптомно, а изменения в легких были выявлены при проведении профилактического флюорографического исследования. Ведущим клиническим признаком болезни была медленно прогрессирующая одышка инспираторного характера (71%), которая в 63% сопровождалась сухим или малопродуктивным кашлем, субфебрильной температурой (16%), болями в груди, похуданием (15%), быстрой утомляемостью (40%), изредка кровохарканьем (3%). При прогрессировании заболевания и нарастании дыхательной недостаточности развивался акро- или диффузный цианоз.

Периодические ухудшения общего самочувствия, сопровождающиеся лихорадкой, усилением кашля и маркерами воспаления, следует рассматривать, вероятно, как присоединение суперинфекции, а не как обострение основного заболевания. У пациентов с ЛАП отмечается высокий риск развития вторичной инфекции, как легочной, так и внелегочной. Респираторные инфекции при ЛАП возникают у 11–16% пациентов. На долю инфекционных осложнений приходится 18–20% смертей, связанных с ЛАП [5]. У пациентов с аутоиммунным ЛАП в 5% случаев респираторные инфекции вызываются различными видами *Aspergillus*. К наиболее распространенным условно-патогенным микроорганизмам можно отнести *Nocardia*, *Mycobacterium* или грибы. Инфекционные

осложнения развиваются в течение 16 мес. после установления диагноза ЛАП и связаны с плохим прогнозом и высокой летальностью [23]. У пациентов, длительно наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, в 5 случаях (5,7%) развился туберкулез легких (очаговый, инфильтративный и инфильтративный с распадом), а у 2 больных (3,4%) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких.

Течение заболевания, как правило, хроническое, однако описаны и острые формы [24]. По мере прогрессирования хронической формы ЛАП усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократ», возможно снижение массы тела.

Диагностика

Патогномоничные клинические признаки при ЛАП отсутствуют, вследствие чего срок между началом заболевания и установлением диагноза нередко составляет несколько лет. В клинике НИИ ИиОЗЛ срок установления диагноза ЛАП колебался от 0,5 года до 7 лет, а в среднем составил 2,6 года. При физикальном обследовании больных иногда определяется укорочение перкуторного звука преимущественно над нижними легочными полями. Аускультация выявляет ослабленное везикулярное дыхание, редко — нежные крепитирующие хрипы.

Результаты лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели иммунного и биохимического статуса) неспецифичны. Содержание в сыворотке крови SP-A, SP-B, SP-D, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, белка KL-6, муциноподобного протеина (MUC1) может повышаться и коррелировать со степенью тяжести заболевания, однако эти показатели неспецифичны и могут определяться и при других заболеваниях легких. Степень гипоксемии также зависит от тяжести заболевания. Только обнаружение антител (IgG) к ГМ-КСФ в сыворотке крови и/или жидкости БАЛ (применяется метод иммуноферментного анализа ELISA) в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз, не прибегая к более инвазивным методам диагностики. Уровень антител к ГМ-КСФ $\geq 2,8$ мкг/мл является диагностически значимым для ЛАП [25]. Чувствительность и специфичность этого метода приближаются к 100% [26].

Лучевая диагностика

При ЛАП на рентгенограммах определяются двусторонние интерстициальные изменения (картина «матового стекла»), перестройка легочного рисунка по крупно-петлистому типу и мелкоочаговые затенения, имеющие тенденцию к слиянию. Изменения чаще двусторонние, симметричные, преимущественная их локализация — средние и нижние легочные поля, иногда асимметричные или односторонние.

Рентгенография не позволяет диагностировать ЛАП, но иногда выполнение цифровых рентгенограмм органов грудной клетки является достаточным при динамическом наблюдении пациентов с ЛАП,

предотвращая избыточное облучение. При подозрении на ЛАП обязательным лучевым методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), позволяющая детализировать изменения при ЛАП. Варианты рентгенологической картины альвеолярного протеиноза представлены на рис. 1.

Проведение КТВР позволяет выявить более тонкие изменения. По данным *D.M. Hansell et al.*, изменения, описываемые при КТВР у пациентов с ЛАП, включают участки «матового стекла», утолщение как междольковых перегородок, так и внутридольковых структур, что формирует неравномерное заполнение отдельных вторичных легочных долек [27]. Утолщенные междольковые перегородки при ЛАП имеют полигональную форму, что дало название симптому «булыжная мостовая» (англ. *crazy paving*). Участки «матового стекла» обычно отграничены от неизменных областей, поэтому изменения называют «географическими». Симптомы «географической карты» и «булыжной мостовой» являются патогномоничными для ЛАП. По мере прогрессирования заболевания наблюдается распространение областей уплотнения легочной ткани, расширение просвета мелких бронхов. На далеко зашедших стадиях заболевания могут выявляться фиброзные изменения и формирование участков «сотового легкого». Совокупность этих изменений приводит к нарушению архитектоники легочной ткани. *J.M. Holbert et al.* отметили необходимость оценки изменений при КТ двумя независимыми рентгенологами экспертного уровня для оценки зонального распределения изменений, протяженности КТ-картины «матового стекла», фиброза, степени и распространенности утолщения внутри- и междольковых структур [28]. По наблюдениям *J.D. Newell et al.*, ни у одного пациента не было признаков аденопатии, плеврального выпота или кардиомегалии (это подтверждается и результатами нашими исследованиями) [29]. Нередко отсутствует корреляция между клиническими и рентгенологическими данными: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться лишь скудной клинической симптоматикой. По нашим данным, изменения могли сочетать обратимые интерстициальные затенения и формирование фиброза (рис. 2).

Наблюдая больных ЛАП на протяжении длительного времени, *B.D. Nam et al.* достоверно оценили с помощью КТВР как регресс, так и прогрессирование заболевания [30]. В работе *M. Akira et al.*, где анализировались лучевые симптомы формирования фиброза при ЛАП, изменения по типу «булыжной мостовой» были более частой находкой при КТВР у пациентов с аутоиммунной формой заболевания, чем со вторичной [31]. Тракционные бронхоэктазы были обнаружены у 4 пациентов (9%) при начальной КТВР и у 10 пациентов (23%) при последующем. На снимках в начале заболевания не было «сот». «Сотовое легкое» развилось у 2 пациентов (5%): оно было обнаружено при 2-летнем наблюдении в 1 слу-

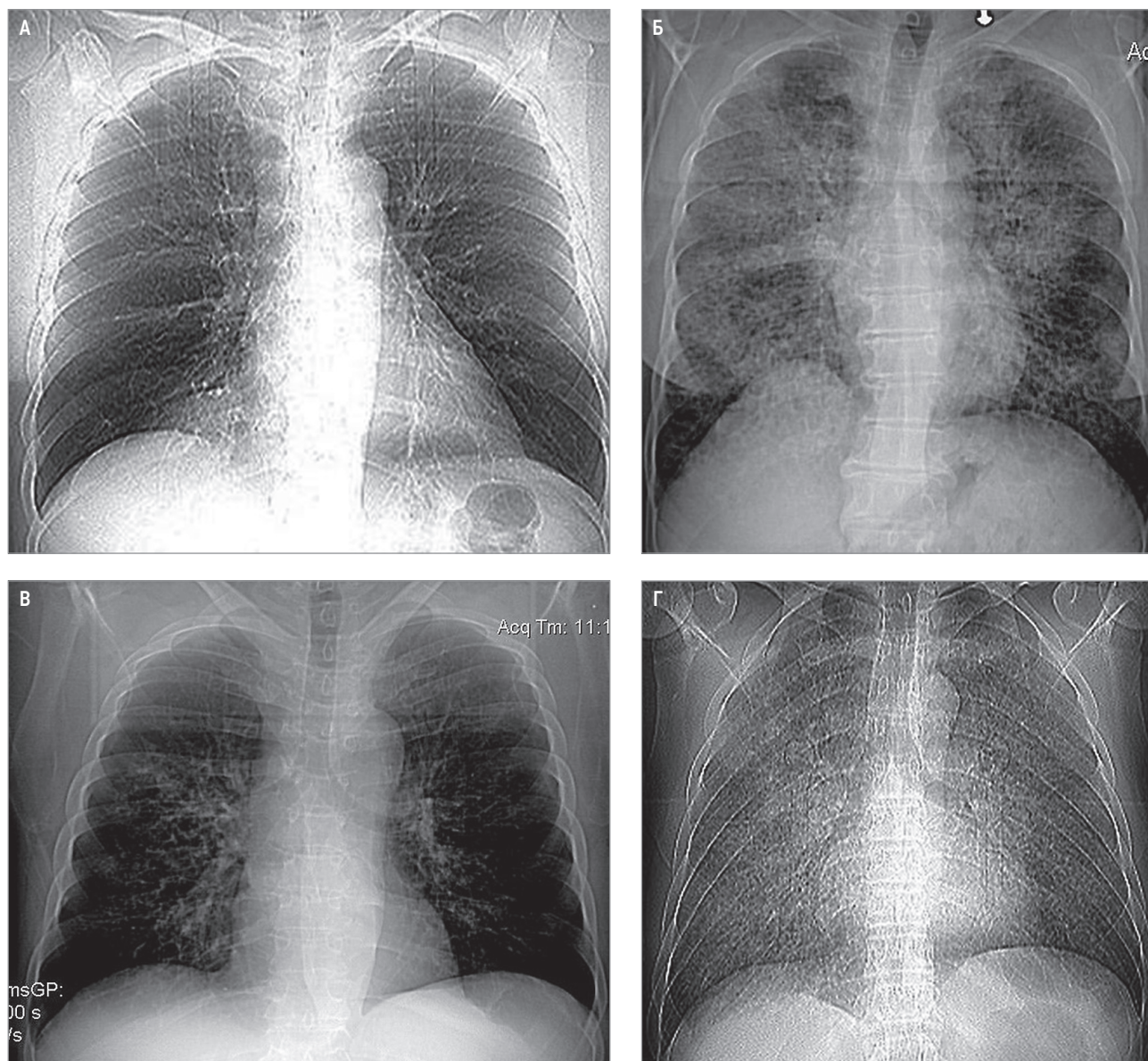


Рис. 1. Варианты рентгенологической картины легочного альвеолярного протеиноза: А – отсутствие изменений на рентгенограммах; Б – двусторонние мелкоочаговые затенения, имеющие тенденцию к слиянию и локализованные преимущественно в средних легочных полях; В – прикорневая крупноочаговая деформация легочного рисунка в результате суммации уплотнения внутри- и междолькового интерстиция; Г – равномерное двустороннее снижение пневматизации легочной ткани в результате поражения преимущественно внутривдолькового интерстиция
Примечание: А – при КТ изменения уже визуализируются в виде поражения отдельных вторичных легочных долек.

чае и при 6-летнем наблюдении у другого пациента. При аутоиммунном ЛАП у пациентов с фиброзными изменениями в легких на КТВР наблюдался менее благоприятный прогноз ($p = 0,041$). Таким образом, фиброз развивался примерно у 20% пациентов с ЛАП и свидетельствовал о плохом исходе. По мнению *P.P. Agarwal et al.*, развитие выраженного фиброза у больных ЛАП отмечается крайне редко [32]. В нашем исследовании оценивалась динамика основных лучевых симптомов заболевания, так же как и *B.D. Nam et al.*, мы не отмечали формирования «сотового легкого» (рис. 3).

Также КТ позволяет дифференцировать лучевые симптомы ЛАП от проявлений других заболеваний, в первую очередь тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфарктов легкого. В отсутствие

данных в пользу ТЭЛА при нативном исследовании, но при высокой ее вероятности необходимо проведение КТ-ангиографии или перфузионной сцинтиграфии (рис. 4) [4].

По данным *J.D. Godwin et al.*, при ЛАП осложнения проявляются атипичной КТ-картиной [33]. Часто встречающимися коморбидными процессами являются инфекции (особенно *Nocardia asteroides*), причем в 2 случаях КТ показала очаговую пневмонию, которая не была видна на рентгенограммах. В нашем исследовании у 2 пациентов при КТ была выявлена неспецифическая воспалительная инфильтрация (пневмония), у 1 больной – инфильтративный туберкулез легких (рис. 5).

Вторичный ЛАП сочетал симптомы основного патологического процесса (гематологические заболева-

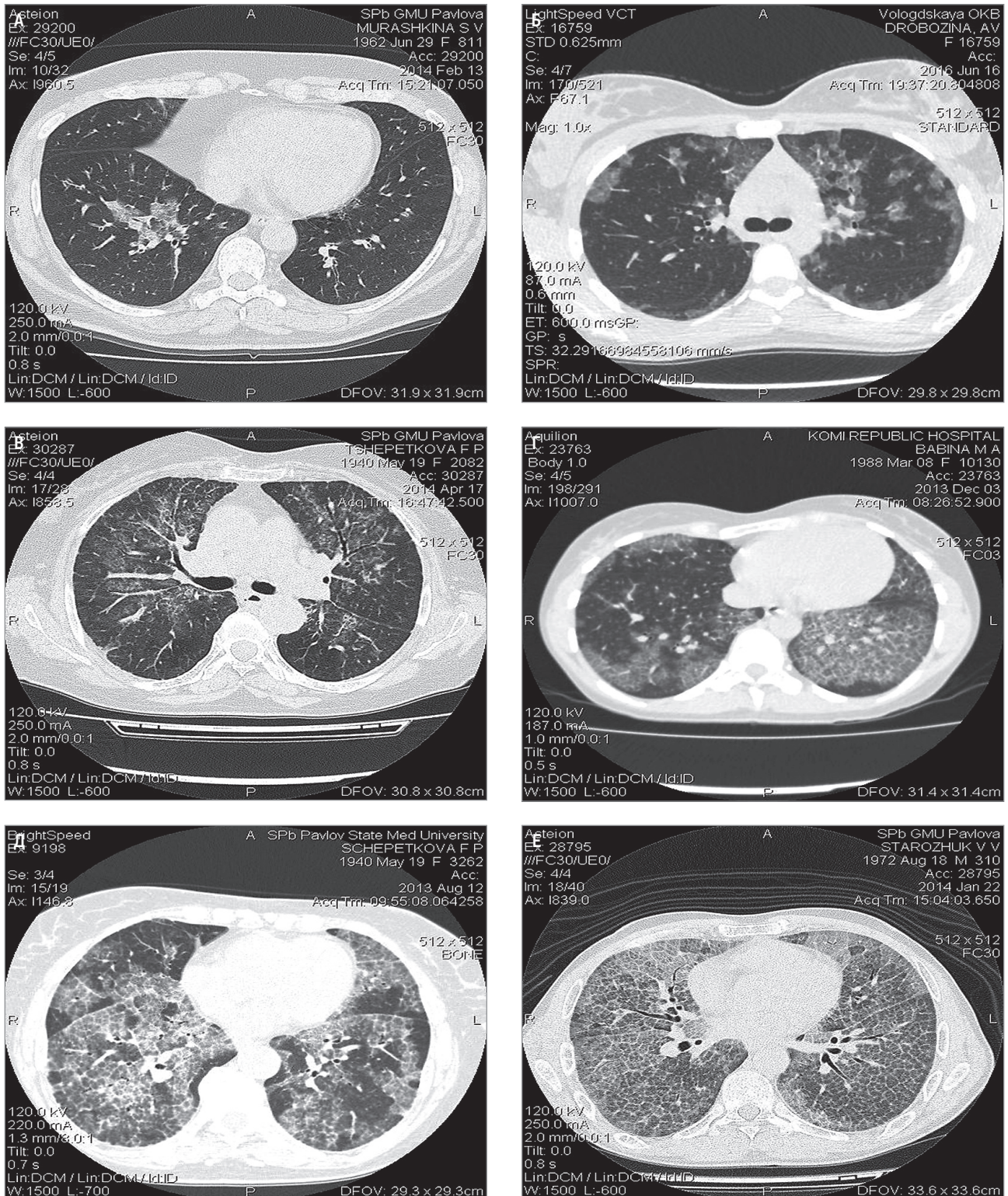


Рис. 2. Компьютерная томография легких у больных альвеолярным протеинозом: А – локальные изменения в S8 нижней доли правого легкого; Б – заполнение отдельных вторичных легочных долек; В–Д – отграниченные участки «матового стекла» (симптом «географической карты»), неравномерно утолщенные междольковые перегородки и ацинарные стенки (симптом «булыжной мостовой»), неравномерность поражения, сохранение обширных по протяженности участков здоровой легочной ткани; Е – тотальное поражение

ния, рак легкого, профессиональная патология и др.) с типичными для ЛАП лучевыми симптомами (рис. 6).

Необходимо отметить, что рентгенологический симптом «булыжной мостовой» может встречаться и при других заболеваниях, в т. ч. при респираторном дистресс-синдроме взрослых, острой интерстици-

альной пневмонии, диффузном альвеолярном повреждении, обострении интерстициальной пневмонии и пневмоните, вызванном лекарственными средствами [34].

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) при ЛАП оставались в пределах нормы в 30% случа-

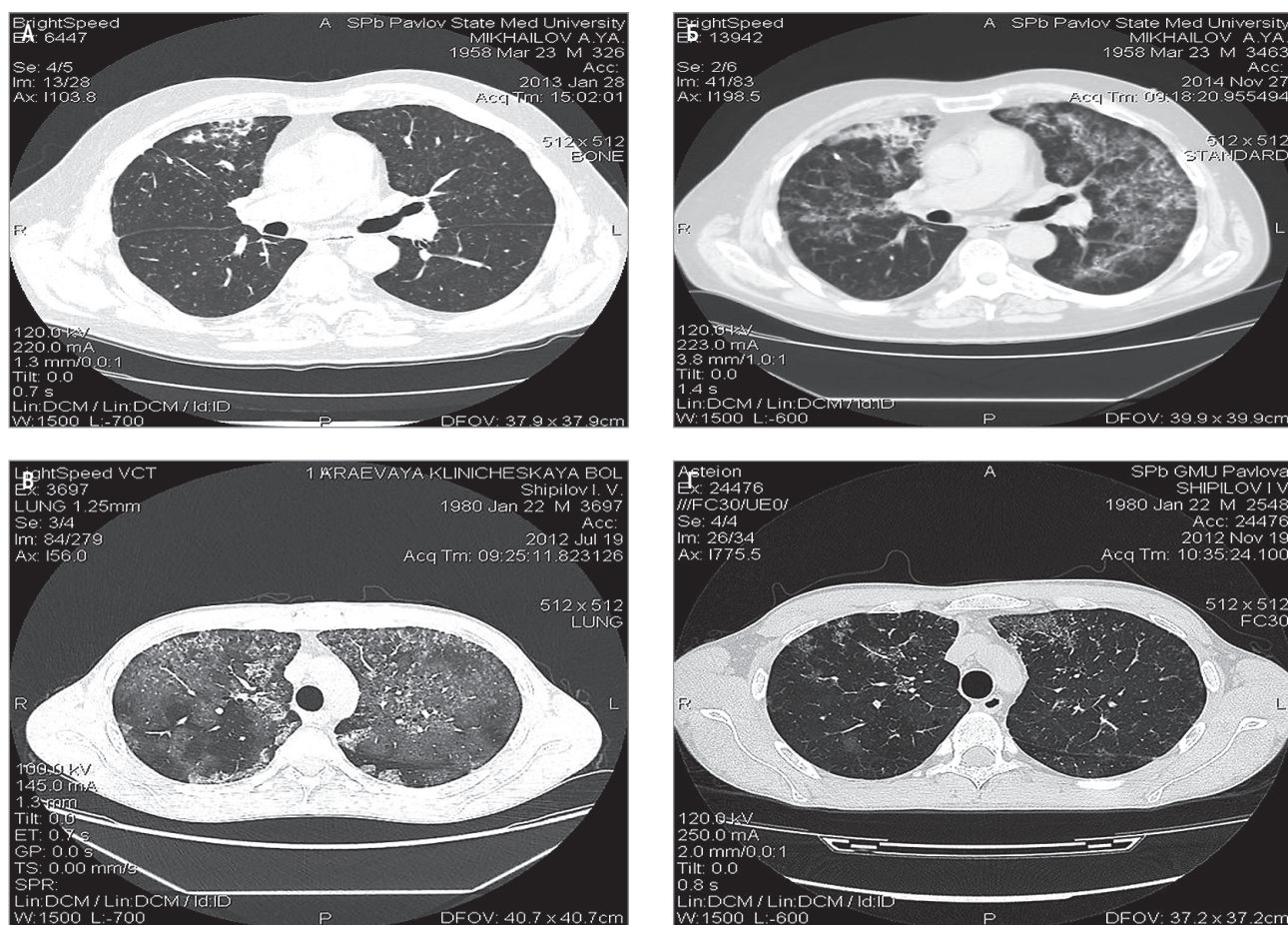


Рис. 3. Прогрессирование легочного альвеолярного протеиноза с нарастанием протяженности и интенсивности изменений: А – компьютерная томография от 28.01.2013; Б – от 27.11.2014; субтотальный регресс изменений после проведения двустороннего бронхоальвеолярного лаважа; В – компьютерная томография от 19.07.2012; Г – от 19.11.2012

ев, но по мере прогрессирования болезни появлялась тенденция к формированию рестриктивного синдрома: снижалась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO} ; $65,2 \pm 16,3\%$); равномерно уменьшались легочные объемы, составляющие общую емкость легких; усиливалась гипоксемия; увеличивалось значение альвеолярно-артериального градиента. У 27% больных повышалось систолическое давление в легочной артерии [4].

Фибробронхоскопия является диагностически не информативной, так как не выявляет каких-либо признаков, характерных для ЛАП, однако исследование жидкости БАЛ часто (до 75%) помогает поставить правильный диагноз. Лаважная жидкость обычно опалесцирующая, непрозрачная, молочно-желтоватого цвета. Патогномоничным является многократное (в 10–100 раз) увеличение содержания белка. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ выявляются крупные пенистые макрофаги с аморфным PAS-положительным содержимым. Почти у всех больных (98%), наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ диагноз был верифицирован гистологически. При исследовании биоптата легочной ткани в альвеолах выявлялся субстрат, дающий пурпурный или лилово-красный цвет при окраске его реактивом Шиффа. При электронной микроскопии

патогномоничным для ЛАП является обнаружение в альвеолах и альвеолярных макрофагах сурфактанта в виде пластинчатых (ламеллярных) телец, однако этот метод исследования в настоящее время редко используется для подтверждения диагноза.

Формулировка диагноза

Диагноз может быть описан следующим образом: «ЛАП (аутоиммунный, вторичный, врожденный), хроническое (острое) течение. Дыхательная недостаточность (степень). Вторичная легочная гипертензия (степень). Легочное сердце (течение, компенсация)».

Дифференциальная диагностика

Следует проводить дифференциальную диагностику прежде всего со вторичным протеинозом, являющимся осложнением других заболеваний. Помимо наличия основного (гематологического, онкологического) заболевания при вторичном ЛАП, в отличие от первичного, выявляется гранулярное (очаговое) окрашивание содержащегося в альвеолах PAS-положительного вещества, в то время как для первичного протеиноза характерно равномерное окрашивание.

ЛАП следует дифференцировать с другими ИЗЛ, проявляющимися субклинически (саркоидоз орга-

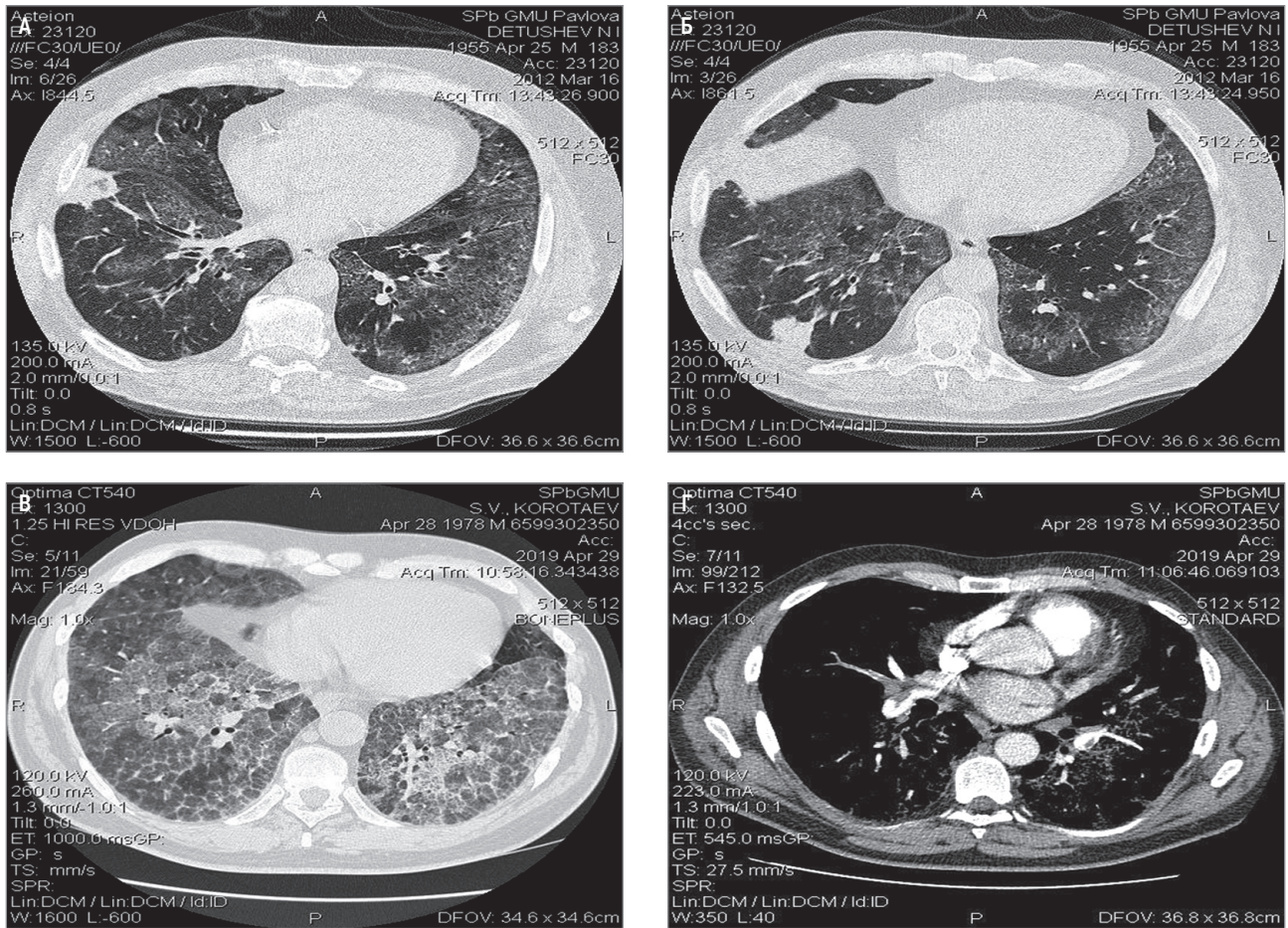


Рис. 4. Дифференцирование лучевых симптомов ЛАП: А – появление участков уплотнения легочной ткани альвеолярного характера, неправильной треугольной формы в S8 и S9 справа, широким основанием прилежащих к плевре, типичное для КТ-картины инфарктов легкого, а также двусторонние интерстициальные изменения, характерные для проявлений ЛАП («бульжная мостовая») у больного 57 лет; Б – появление нехарактерного для ЛАП кровохарканья у больного 41 года; В – у того же пациента типичные для ЛАП изменения в легких без признаков инфаркта; Г – множественные дефекты контрастирования ветвей легочной артерии при КТ-ангиографии
Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

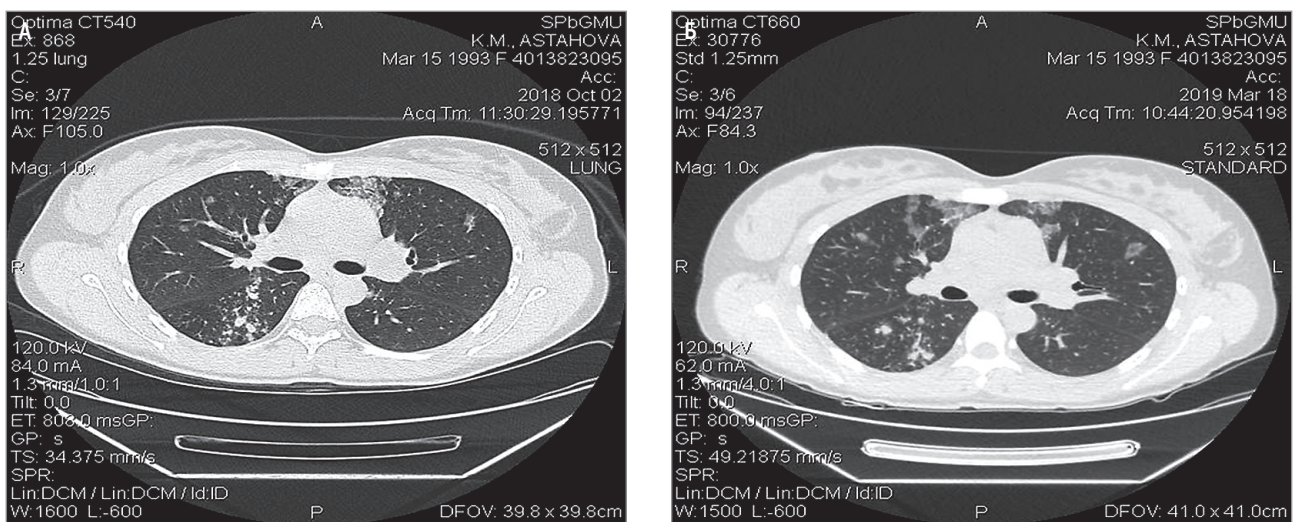


Рис. 5. Картина легочного альвеолярного протеиноза у больной 26 лет: уплотнения интерстиция отдельных вторичных легочных долек («географическая карта»), нехарактерные для ЛАП бронхогенного типа сгруппированные плотные очаги, диаметром до 10 мм в S6 нижней доли правого легкого (проявления очагового туберкулеза) при компьютерной томографии от 02.10.2018; Б – частичный регресс очагов после проведения противотуберкулезной терапии при контрольном исследовании 18.03.2019

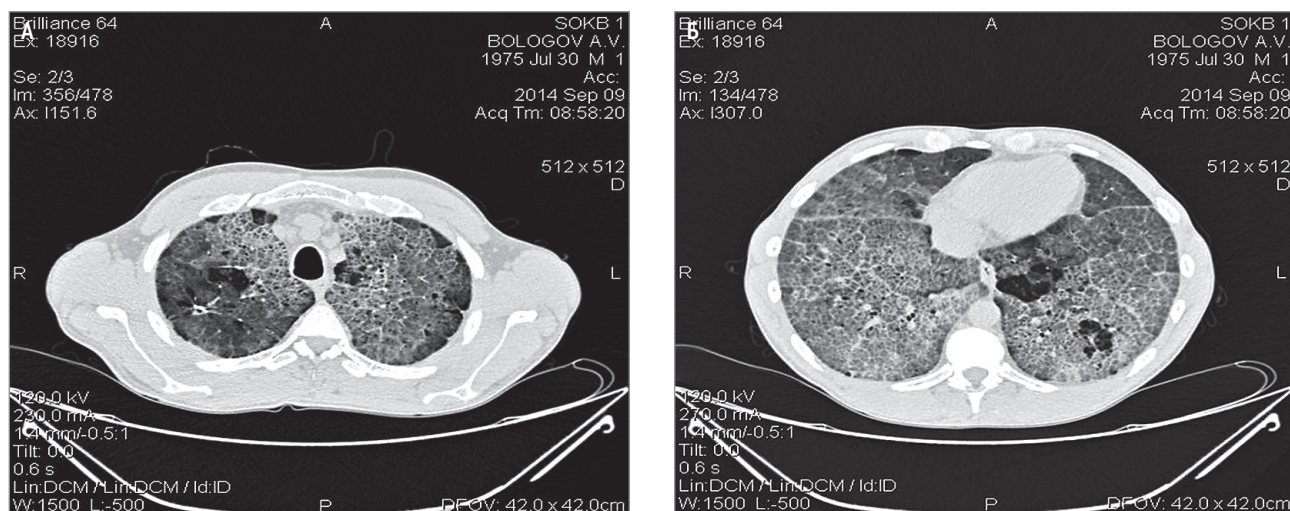


Рис. 6. Вторичный легочный альвеолярный протеиноз у больного 39 лет с профессиональной патологией из-за длительной работы в литейном цехе: А – утолщение стенок вторичных легочных долек и ацинарных перегородок («бульжная мостовая»); Б – проявления распространенной центриацинарной, панлобулярной и буллезной эмфиземы, единичные плотные, хаотически расположенные очаги в легочной ткани

нов дыхания, диссеминированный туберкулез легких и др.). Выявление лимфаденопатии средостения при изучении рентгенологического и КТ-архива позволяет исключить ЛАП, для которого увеличение лимфатических узлов средостения не характерно. Для исключения или подтверждения туберкулезного процесса необходим целый ряд исследований (микробиологических, серологических, ПЦР, эндоскопических, цитологических, лучевых), которых, однако, недостаточно для верификации диагноза ЛАП.

Трудности диагностики нередко являются причиной ошибочной лечебной тактики. Нередки случаи, когда выявляемые при профилактическом флюорографическом исследовании мелкоочаговые (мелкоточечные) затенения (иногда сливающиеся и создающие картину инфильтрации) с обеих сторон расцениваются врачом как двусторонняя пневмония. И это несмотря на отсутствие каких-либо жалоб, хотя бы отдаленно напоминающих пневмонию, нормальные показатели клинического анализа крови, нормальную температуру тела. Нередко после длительного безуспешного применения антибиотиков диагноз пересматривается в пользу специфического процесса, что влечет за собой назначение длительной противотуберкулезной химиотерапии [4]. В ряде случаев приходится дифференцировать ЛАП с микоплазменной пневмонией, пневмоцистной пневмонией, с кардиогенным отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом. В ряду ошибочных диагнозов можно отметить также фиброзирующие заболевания легких, причем этот диагноз зачастую ставится лицам со случайно выявленными изменениями в легких, не жалующимся на одышку, и влечет за собой необоснованное назначение пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Несомненно, длительное ошибочное лечение негативно отражается на состоянии пациентов: часто отмечаются нежелательные явления от необоснованной лекарственной

терапии (аллергические реакции, гепатотоксичность, синдром Кушинга и др.), усиливается выраженность изменений в легких при контрольных лучевых исследованиях, прогрессирует дыхательная недостаточность (ДН).

Осложнения

Наиболее частыми осложнениями ЛАП являются ДН, легочная гипертензия, формирование легочного сердца, неспецифические и специфические инфекционные процессы: бактериальные пневмонии, атипичные пневмонии, микозы (гистоплазмоз, аспергиллез, криптококкоз), туберкулез, нетуберкулезный микобактериоз и др.

Лечение

До недавнего времени единственным эффективным методом лечения больных протеинозом был лечебный тотальный бронхоальвеолярный лаваж (ТБАЛ). Впервые он был предложен в 1965 г. [35] и до недавних времен являлся терапией 1-й линии при ЛАП. В настоящее время этот метод лечения также широко распространен, однако разрабатываются и апробируются новые варианты медикаментозной терапии.

Процедура ТБАЛ проводится под общим обезболиванием. Одно легкое вентилируется кислородной смесью через двухпросветную трубку, а второе (доля, сегменты) – промывается теплым, температуры тела, стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Возможно добавление к раствору ацетилцистеина (N-ацетилцистеина). Общий объем жидкости зависит от объема промываемого участка (сегмент, доля, легкое) и составляет от 1 до ≥ 10 л. Средняя длительность процедуры – 3–5 ч [22]. В результате эффективно проведенного ТБАЛ получают мутную жидкость, после отстаивания которой образуется осадок беловатого цвета. Лечебный ТБАЛ – процедура высокоэффективная, после которой у 75–95%

больных отмечается клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение [22]. Уменьшается одышка, улучшаются показатели ФВД и газового состава крови, наблюдается положительная динамика КТ-изменений. Как показывает опыт, процедура ТБАЛ в достаточной мере безопасна. Возможны такие осложнения, как пневмоторакс, отек легких, бронхоспазм, утяжеление ДН, аспирационная пневмония. Дать конкретные рекомендации о частоте ТБАЛ трудно, так как у некоторых пациентов после 1-й процедуры отмечается длительное улучшение и даже выздоровление, у других белково-липидное вещество накапливается вновь, однако с разной скоростью. Длительная ремиссия после однократного лечебного ТБАЛ, по данным различных источников, достигается в 20–50% случаев. Наряду с тотальным лаважем 1 легкого может быть использована методика двустороннего последовательного лаважа [36].

При выраженной ДН и противопоказаниях к проведению вмешательства под общим наркозом вместо процедуры лечебного ТБАЛ может выполняться процедура санационной бронхоскопии с проведением сегментарного БАЛ. При этом также применяется теплый изотонический раствор с добавлением ацетилцистеина (N-ацетилцистеина). Эффективность процедуры достаточно высока (79%) по данным контрольных лучевых исследований. Аналогичная процедура сегментарного БАЛ выполняется и в случаях, когда изменения в легких локальны. Процедура сегментарного лаважа при необходимости может повторяться 1 раз в 2–4 дня на протяжении 7–10 дней. Длительная ремиссия после применения этой методики была достигнута в наших наблюдениях у 40% больных [4].

В последние десятилетия активно разрабатываются новые, менее инвазивные подходы к терапии ЛАП. В частности, было проведено клиническое исследование по эффективности и безопасности рекомбинантного ГМ-КСФ для лечения аутоиммунного (идиопатического) ЛАП. Подкожное введение

ГМ-КСФ выполнялось 25 пациентам и оказалось эффективным в 48% случаев [14]. Результаты ингаляционного применения ГМ-КСФ оказались еще более обнадеживающими. Однако отмена препарата с большой вероятностью (29,7%) приводила к рецидиву заболевания [37].

Недавно завершилось крупное многоцентровое клиническое исследование IMPALA, в котором изучались эффективность и безопасность длительного ингаляционного применения ГМ-КСФ у больных аутоиммунным ЛАП. Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 138 пациентов с аутоиммунным ЛАП. При оценке эффективности молграмости-ма было выявлено значимое улучшение показателей альвеолярно-артериального градиента кислорода у пациентов, получавших этот препарат, по сравнению с группой плацебо ($-12,8$ vs. $-6,6$ мм рт. ст.; $p = 0,03$). Процент пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями была одинаковой во всех 3 группах испытуемых [38]. Эффективность ингаляционного молграмости-ма подтверждается результатами КТ исследования в динамике (рис. 8).

Применение ГМ-КСФ при врожденном ЛАП оказалось неэффективным.

Кроме того, поскольку основным патогенетическим механизмом развития заболевания считают выработку аутоантител против ГМ-КСФ, также возлагают надежды на экстракорпоральные методы лечения. Проведение до 10 сеансов мембранного плазмафереза способствовало улучшению состояния пациентов, снижению титра аутоантител против ГМ-КСФ и увеличению промежутка времени до проведения следующего ТБАЛ [39].

Имеется ограниченный опыт применения ритуксимаба – препарата, содержащего синтетические моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Его применение в дозе 1 000 мг 1 раз в 14 дней привело к улучшению клинико-функцио-

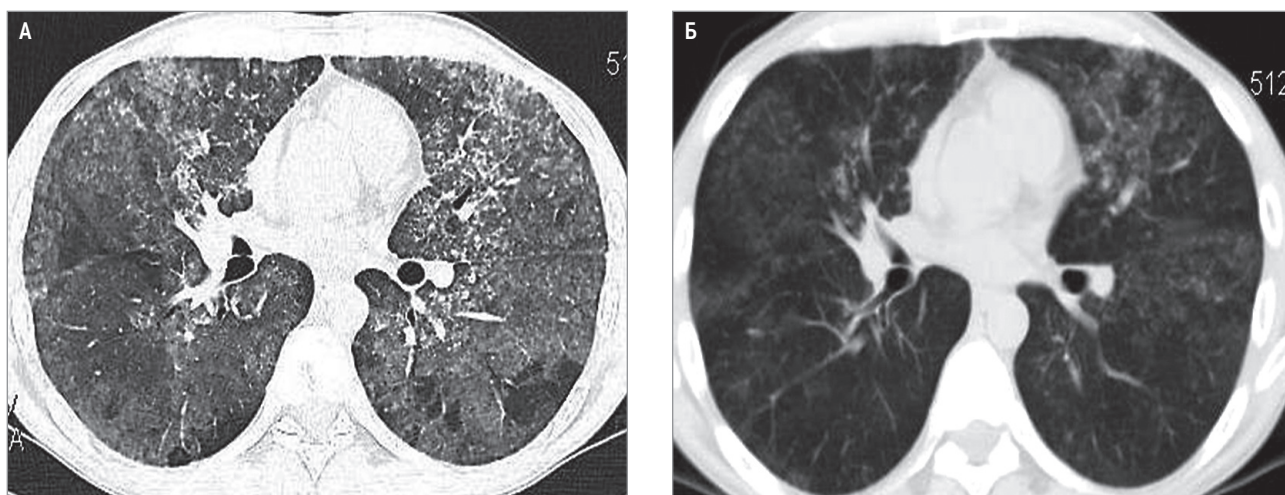


Рис. 7. Динамика изменений при компьютерной томографии после выполнения лечебного лаважа у больного легочным альвеолярным протеинозом: А – до процедуры; Б – после процедуры

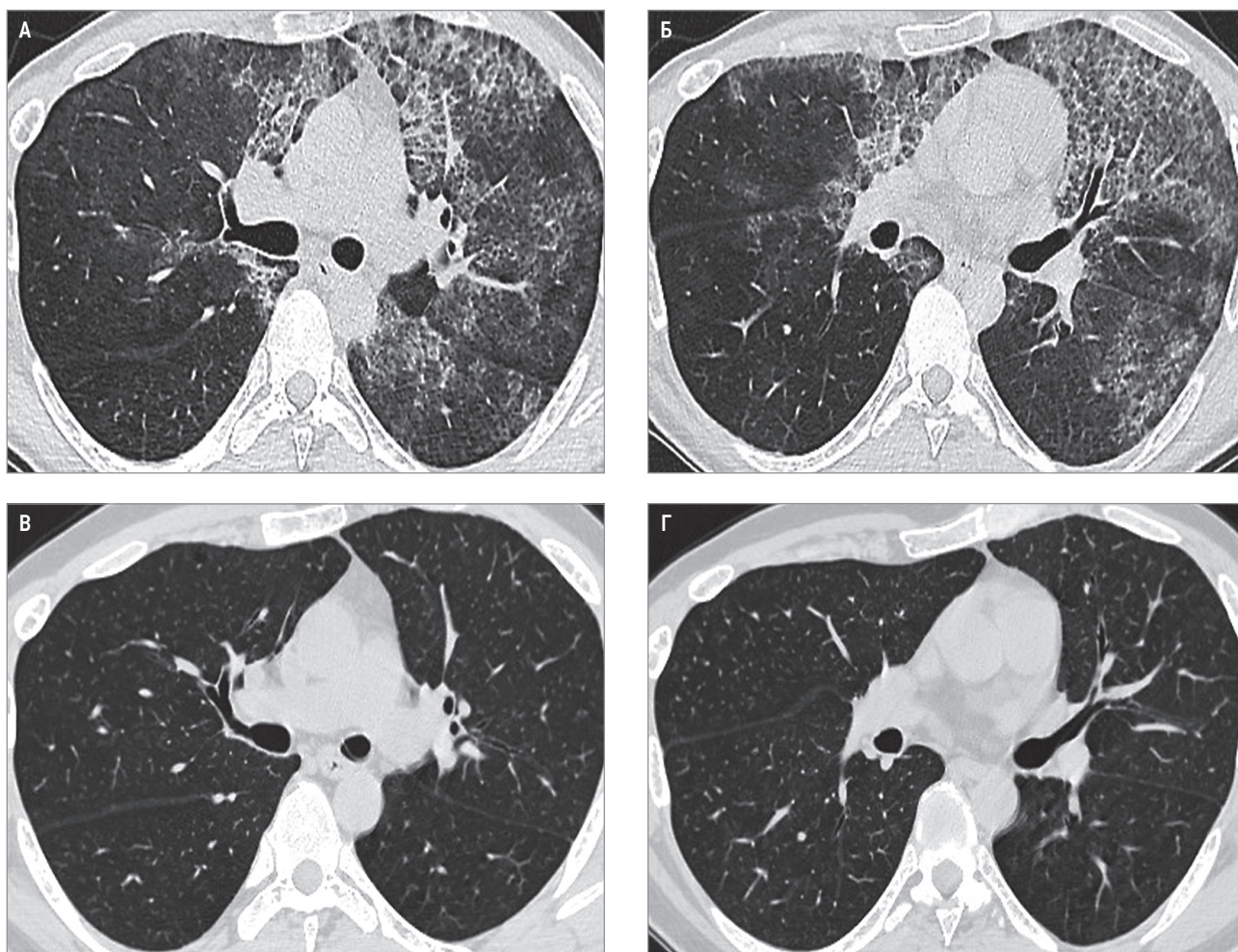


Рис. 8. Динамика изменений при компьютерной томографии на фоне ингаляционного применения молграмостима у больного альвеолярным протеинозом: А, Б – исходно; В, Г – через год применения препарата

нальных показателей у 7 из 9 больных ЛАП при удовлетворительной переносимости терапии [40]. Ритуксимаб и плазмаферез считаются альтернативными методами лечения ЛАП при неэффективности ТБАЛ.

Попытки использовать в качестве лекарственных средств ГКС, азатиоприн и др. оказались безуспешными. Системные ГКС не только неэффективны при первичном ЛАП, но и повышают риск возникновения легочных инфекций.

Кроме того, имеются отдельные сообщения об успешной терапии амброксолом [41]. Этот препарат применялся у больных ЛАП старческого возраста, когда другие методы лечения были противопоказаны из-за возможных побочных эффектов. Амброксол использовался в суточной дозе 45 мг на протяжении длительного периода времени (> 1 года) и приводил к улучшению состояния и положительной динамике изменений, отмечаемой посредством лучевых исследований.

Таким образом, в настоящее время лечение врожденных форм ЛАП поддерживающее, хотя имеются отдельные сообщения об успешной трансплантации легких [42]. В условиях эксперимента получены многообещающие результаты генной терапии и прямой трансплантации легочных макрофагов [43].

Терапия вторичного ЛАП подразумевает лечение основного заболевания. В этих случаях выполнение лечебного ТБАЛ представляется нецелесообразным. Так, при ЛАП, развившемся на фоне гематологического заболевания, результативная химиотерапия последнего или трансплантация костного мозга значительно уменьшают выраженность изменений в легких. В единичных случаях оказалась эффективной аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [44].

Ориентация на легочный гомеостаз холестерина может стать новым подходом к лечению пациентов с ЛАП. В экспериментальных исследованиях было показано, что терапия пероральными статинами увеличивает отток холестерина в альвеолярных макрофагах и уменьшает его накопление, а также снижает тяжесть заболевания. У пациентов с аутоиммунным ЛАП терапия статинами приводила к разрешению заболевания. Это выражалось в улучшении количественной КТ-денситометрии (для оценки аномально накопленного сурфактанта), оксигенации и симптомов. Результаты этих исследований подтверждают возможность использования статинов в качестве новых терапевтических подходов для всех типов ЛАП [45].

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев прогноз при ЛАП благоприятный: течение болезни доброкачественное, рецидивирующее или прогрессирует очень медленно [46]. Если ранее спонтанная ремиссия наблюдалась в ~ 50% случаев, то в настоящее время ее частота $\leq 10\%$ [47]. Среди пациентов, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, спонтанная ремиссия наблюдалась лишь в 1 случае (рис. 9).

Шансы на спонтанную ремиссию повышаются у пациентов с недавно возникшими изменениями в легких (до 2 лет) при условии быстрого установления правильного диагноза и отказе от курения или контакта с токсическими факторами. Летальный исход может наступить вследствие присоединения бактериальной или грибковой инфекции, чему в немалой степени способствует дефект хемотаксиса, имеющий место у больных ЛАП, а также неправильное лечение. Анализ отдаленных результатов лечения 343 пациентов показал, что 5-летняя выживаемость составляет ~ 75% [2]. В группе 87 пациентов с ЛАП, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, 5-летняя выживаемость составила 97,7%. За весь период наблюдения таких больных летальные исходы были обусловлены прогрессирующей ДН (2 случая), при-

соединением вторичной инфекции – туберкулеза (у 2 больных) и аспергиллеза (у 1 пациента). При применении ТБАЛ 5-летняя выживаемость больных первичным ЛАП составила 95%. Летальные исходы в 72% были обусловлены ДН, развившейся вследствие основного заболевания, а в 20% – в результате присоединения инфекции.

Литература

1. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258(23): 1123–1142. doi: 10.1056/NEJM195806052582301.
2. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215–235. doi: 10.1164/rccm.2109105.
3. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011; 20(120): 98–107. doi: 10.1183/09059180.00001311.
4. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2021.
5. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B. C. et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 129. doi: 10.1186/s13023-018-0846-y.

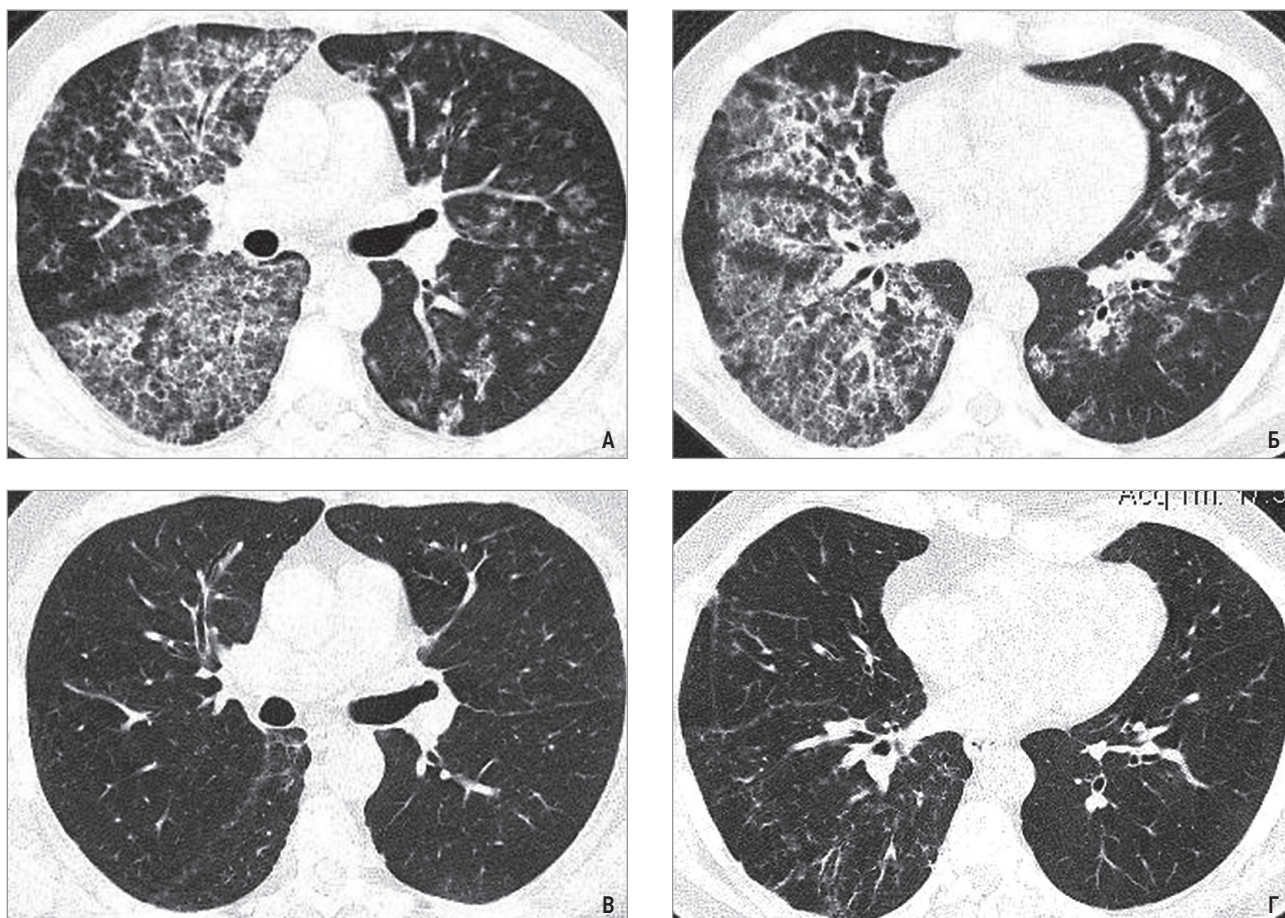


Рис. 9. Динамика изменений при компьютерной томографии у больного легочным альвеолярным протеинозом со спонтанной ремиссией: А – исходная картина, типичная для ЛАП, в 2009 г.; Б – отсутствие существенной динамики в 2018 г.; В, Г – выраженная положительная динамика вследствие спонтанного регресса изменений в 2023 г.

6. Hagemeyer L., Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl. Int.* 2015; 112(4): 43–50. doi: 10.3238/arztebl.2015.0043.
7. Inoue Y., Trapnell B., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(7): 752–762. doi: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
8. Ohnishi, T. Yamada G, Shijuboet N. al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern.* 2003; 42(2): 187–190. doi: 10.2169/internalmedicine.42.187.
9. Tejwani D, Delacruz AE, Niazi M et al. Unsuspected pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 46. doi: 10.1186/1752-1947-5-46.
10. Patiroglu T., Akyildiz B., Patiroglu T. E. et al. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr. Pulmonol.* 2008; 43(7): 710–713. doi: 10.1002/ppul.20818.
11. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Disease primers.* 2019; 5(16): 1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0066-3.
12. Bullard J. E., Wert S. E., Whitsett J. A. et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(8): 1026–31. doi: 10.1164/rccm.200503-504OC.
13. Hamvas A., Lawrence M Noguee L.M. et al. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion in surfactant protein C gene. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 30(6): 771–776. doi: 10.1165/rccb.2003-0323OC.
14. Trapnell B.C, Whitsett J.A., Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(26): 2527–2539. doi: 10.1056/NEJMra023226.
15. Stanley E., Lieschke G.J., Grail D. et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91(12): 5592–5596. doi: 10.1073/pnas.91.12.5592.
16. Griese M., Bonella F., Costabel U. et al. Quantitative Lipidomics in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): 881–887. doi: 10.1164/rccm.201901-0086OC.
17. Kitamura T., Tanaka N., Watanabe J. et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp Med.* 1999; 190(6): 875–880. doi: 10.1084/jem.190.6.875.
18. Uchida, K. Beck D.C., Takashi Yamamoto T. et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(6): 567–579. doi: 10.1056/NEJMoa062505.
19. Baker A.D., Malur A., Barnaet B.P. et al. PPAR-gamma regulates the expression of cholesterol metabolism genes in alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(4): 682–687. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.056.
20. Kennedy, M. A., Barrera G.C., Nakamura K. et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab.* 2005; 1(2): 121–131. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.002.
21. Sallèse A., Suzuki T., McCarthy C. et al. Targeting cholesterol homeostasis in lung diseases. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10211. doi: 10.1038/s41598-017-10879-w.
22. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000; 55(1): 67–77. doi: 10.1136/thorax.55.1.67.
23. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65(2): 173–179. doi: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
24. Thind G S. Acute pulmonary alveolar proteinosis due to exposure to cotton dust. *Lung India.* 2009; 26(4): 152–154. doi: 10.4103/0970-2113.56355.
25. Nishimura M., Yamaguchi E., Takahashi A. et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Biomark Med.* 2018; 12(2): 151–159. doi: 10.2217/bmm-2017-0362.
26. Carey B., Uchida K., Nakata K. et al. A multi-center, international evaluation of blood testing for the diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 183: 1624. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1.
27. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3): 697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
28. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(5): 1287–1294. doi: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
29. Newell J.D., Underwood G.H. Jr., Russo D.J. et al. Computed tomographic appearance of pulmonary alveolar proteinosis in adults. *J Comput Tomogr* 1984; 8(1): 21–9. doi: 10.1016/0149-936x(84)90006-7.
30. Nam B.D., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J Thorac Dis.* 2018; 10(10): 5774–5783. doi: 10.21037/jtd.2018.09.86
31. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 544–551. doi: 10.2214/AJR.15.14982.
32. Agarwal P.P., Seely J.M., Perkins D.G. et al. Pulmonary alveolar proteinosis and end-stage pulmonary fibrosis: a rare association. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 242–244. doi: 10.1097/01.rti.0000160733.74997.2d.
33. Godwin J.D., Muller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169(3): 609–613. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
34. Johkoh T., Itoh H., Muller N.L. et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211(1): 155–160. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap10155.

35. Ramirez J., Campbell G.D. Pulmonary alveolar proteinosis. Endobronchial treatment. *Ann Intern Med.* 1965; 63: 429–441. doi: 10.7326/0003-4819-63-3-429.

36. Diaz-Mendoza J., Celis Valdiviezo E., Patel N.M. et al. One-session bilateral sequential whole lung lavage (OSBSWLL) for the management of pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 358. doi: 10.1186/s12890-021-01734-w.

37. Khan A., Agarwal R., Aggarwal A. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a metaanalysis of observational studies. *Chest.* 2012; 141(5): 1273–1283. doi: 10.1378/chest.11-0951.

38. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. IMPALA Trial Investigators. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2020; 383(17): 1635–1644. doi: 10.1056/NEJMoa1913590.

39. Luisetti M., Rodi G., Perotti C. et al. Plasma-pheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5): 1220–1222. doi: 10.1183/09031936.00097508.

40. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(6): 1361–1367. doi: 10.1183/09031936.00197710.

41. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Int. Med.* 2002; 41(12): 1175–1178. doi: 10.2169/internalmedicine.41.1175.

42. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25: 816–826. doi: 10.1111/resp.13831.

43. McElvaney O.J., Horan D., Franciosi A.N. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *QJM.* 2018; 111(3): 185–186. doi: 10.1093/qjmed/hcx235.

44. Tanaka-Kubota M., Shinozaki K., Miyamoto S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. *Int. J. Hematol.* 2018; 107(5): 610–614. doi: 10.1007/s12185-017-2375-1.

45. McCarthy C., Lee E., Bridgeset J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 3127. doi: 10.1038/s41467-018-05491-z.

46. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Auto-immune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(9): 1016–1035. doi: 10.1164/rccm.202112-2742SO.

47. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 115. doi: 10.1186/s13023-016-0497-9.

Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-48-67; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Новикова Любовь Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: novikovaL06@mail.ru

Ходорик Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: natalia@khodorik.ru

ГЛАВА 8. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ГИСТИОЦИТОЗЕ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

И.Э. Степанян, А.В. Зинченко

CHAPTER 8. LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH LANGERHANS CELL GRANULOMATOSIS

Igor' E. Stepanyan, Arina V. Zinchenko

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) определяют, как редкое заболевание, обусловленное пролиферацией клеток Лангерганса — антигенпрезентирующих дендритических клеток системы мононуклеаров — и проявляющееся образованием характерных гранул в одном или нескольких органах. Гистиоцитозы объединяют разнообразные патологические процессы от единичных доброкачественных гранул до генерализованных фатальных.

В актуальной классификации международного гистиоцитарного общества по гистологическим, молекулярным, фенотипическим и клиническим признакам все гистиоцитозы разделены на 5 групп [1]. ГКЛ относится к L-группе, это единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких.

Заболевание, характеризующееся локальным образованием гранул из клеток Лангерганса в костях, было описано в 1913 г. *Н.И. Таратыновым* и *S. Farber* в 1941 г. В 1921 г. *A. Hand*, объединив наблюдения *A. Schuller*, *H.A. Christian* и свои собственные, описал заболевание, которое проявлялось гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, очаговыми поражениями костей, а также полиурией и экзофтальмом. В 1924 г. *E. Letterer* привел наблюдение фатального заболевания у ребенка, которое проявлялось лихорадкой, двусторонним средним отитом, гепатоспленомегалией и генерализованной лимфаденопатией. В 1933 г. *A. Sive* описал заболевание, которое у 16-месячной девочки характеризовалось лихорадкой, гепатоспленомегалией, нейтрофилезом периферической крови и деструктивным поражением малой берцовой кости.

Термин «гистиоцитоз» впервые применили *M. Lichtenstein* и *H.L. Jaffe* в 1944 г. Они же в 1953 г. предложили объединить различные по проявлениям и течению болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, Леттерера—Сиве и эозинофильную гранулему под общим названием «гистиоцитоз X» [2]. Основой для объединения названных заболеваний явилась общность клеточного состава гранул, в которых выявляли клетки Лангерганса.

C. Nezelof описал гранулы Бирбека (тельца X), встречающиеся как в клетках из гранул у паци-

ентов с ГКЛ, так и в эпидермальных гистиоцитах, и выразил мнение, что в основе развития ГКЛ лежит пролиферация дендроцитов эпидермиса [3]. В 2010 г. результатами генетических исследований было доказано, что при ГКЛ имеет место пролиферация не эпидермальных гистиоцитов, а дендритических клеток CD1a+ / CD207+ миелоидного происхождения [4]. Выявление у многих пациентов с ГКЛ соматических мутаций в генах *BRAF* (V600E) или *MAP2K1*, свойственных новообразованиям, дало основание расценивать данное заболевание как миелопролиферативное [5]. В 2008 г. ГКЛ был включен в классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [6].

Эпидемиология

ГКЛ — редкая патология, показатель заболеваемости которой составляет 4–8 : 1 000 000 детей и 1–2 : 1 1 000 000 среди взрослых [7, 8]. Встречаемость этой формы гистиоцитоза доходит до 51,1% в структуре больных с одноочаговой формой [9]. Реальные показатели заболеваемости ГКЛ определить затруднительно, поскольку правильный диагноз ставится далеко не во всех случаях.

Среди пациентов с ГКЛ легких преобладают взрослые в возрасте 20–40 лет. У детей с мультиорганным ГКЛ поражение легких встречается примерно в 25% случаев [10]. До недавнего времени считалось, что ГКЛ болеют преимущественно молодые мужчины, однако в публикациях последних лет было показано, что частота встречаемости заболевания не зависит от гендерной принадлежности [11, 12].

Этиология

Этиология ГКЛ не установлена. У взрослых ГКЛ принято относить к интерстициальным болезням легких, ассоциированным с курением (англ. *smoking-related diseases*). Известно, что > 90% пациентов с подтвержденным диагнозом ГКЛ являются активными или пассивными курильщиками [13]. Тем не менее развитие ГКЛ у лиц, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, и редкость заболевания в противовес широкому распространению курения позволяют считать курение не причиной, но одним из факторов,

способствующих прогрессирующему течению ГКЛ у лиц с определенной генетической предрасположенностью.

Патогенез

Согласно современным взглядам, ГКЛ развивается в результате нарушения дифференцировки стволовых CD34+ клеток костного мозга – предшественников дендритических клеток. В CD1a+ / CD207+ клетках Лангерганса, присутствующих в гранулемах при ГКЛ, выявляются мутации, свойственные опухолевым клеткам. Мутация V600E в гене *BRAF* протеинкиназы, регулирующей дифференцировку и миграцию клеток, встречается в 48,5% биоптатов тканей, полученных от пациентов с ГКЛ [14, 15]. В отсутствие мутации V600E в *BRAF* у 50% больных ГКЛ выявлена другая соматическая мутация в гене *MAPK* (кодирует митоген-активируемую протеинкиназу) [16]. Активация внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в критических стадиях дифференцировки клеток костного мозга признана ведущим механизмом развития ГКЛ, что дает основание рассматривать это заболевание как миелоидную неоплазию [17, 18]. Описаны рецидивы ГКЛ у пациентов после трансплантации легких [19, 20].

Противники теории опухолевой природы ГКЛ выдвигают предположение об иммунореактивной природе пролиферации клеток костного мозга [21]. Аргументом в пользу данной гипотезы считают экспрессию клетками гранул при ГКЛ интерлейкина-17, являющегося ключевым при ряде аутоиммунных заболеваний [22].

В конце XX в. были изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов компонентами табачного дыма. Воспаление усугубляется Т-клеточной дисрегуляцией и выработкой воспалительных цитокинов, что в итоге приводит к развитию кистозной трансформации и фиброзу легких [23, 24]. О связи ГКЛ с курением убедительно свидетельствуют статистические данные, согласно которым среди больных с ГКЛ > 90% курильщиков [14]. Было замечено, что ГКЛ легких развивался у подростков вскоре после того, как они начинали курить [25]. У детей с ГКЛ легкие поражаются значительно реже, чем у взрослых [24]. Многократно показано, что отказ от курения способствует благоприятному течению ГКЛ, а у части пациентов приводит к обратному развитию патологических изменений не только в легких, но и в костях [26, 27].

Тем не менее, после того как стала известной роль онкогенных мутаций в генезе ГКЛ, курение вряд ли можно рассматривать как непосредственную причину ГКЛ, хотя оно, безусловно, способствует значительному усугублению повреждения легких. Наиболее вероятным можно считать предположение, что вредоносное воздействие курения реализуется пролиферацией клеток Лангерганса у лиц с редкой генетически обусловленной предрасположенностью к подобной пролиферации.

В то же время известным многочисленным случаям регресса ГКЛ – спонтанного или после отказа от курения – не удается найти объяснение с точки зрения опухолевой концепции ГКЛ.

Морфология

В пораженных органах при ГКЛ обнаруживают гранулемы, содержащие клетки Лангерганса размерами 12–15 мкм с эозинофильной цитоплазмой, ядрами неправильной формы и нечеткими ядрышками, а также эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, гистиоциты в различных соотношениях (рис. 1, 2) [28].

Иммунофенотип ГКЛ определяется экспрессией CD1a, CD207 (лангерина) и протеина S100. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток Лангерганса обнаруживают гранулы Бирбека (тельца Х) – продолговатые структуры, по форме напоминающие фрагмент застежки-молнии, размерами 200–нм (рис. 3).

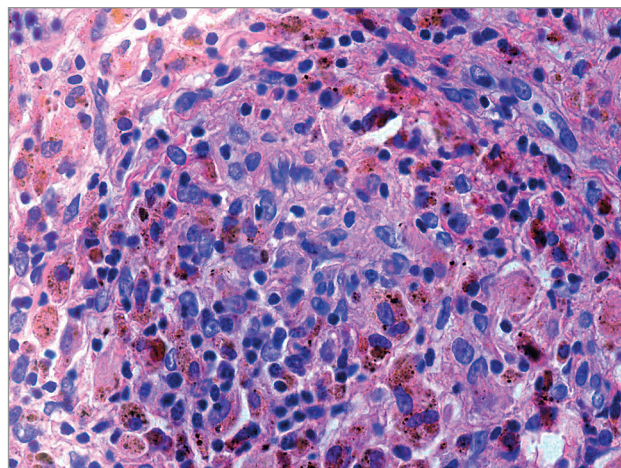


Рис. 1. Клетки Лангерганса в гранулеме, материал биопсии легкого пациента с лангергансоклеточным гистиоцитозом. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

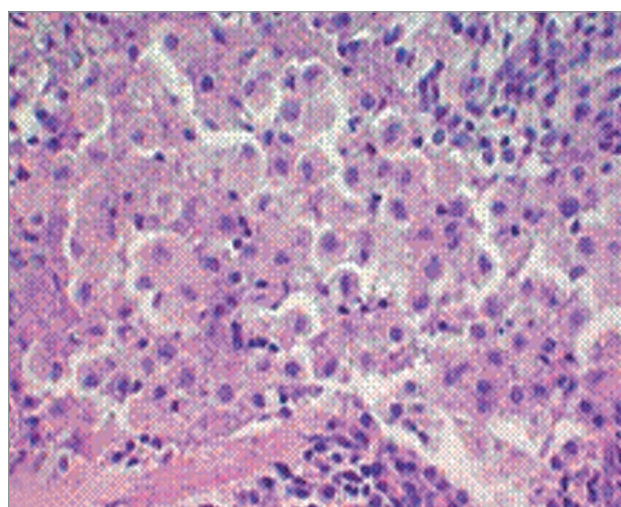


Рис. 2. Крупные «пенистые» клетки со светлой цитоплазмой, лимфоциты, эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином; × 120, × 240 (из архива Двораковской И.В.)



Рис. 3. Гранулы Бирбека (тельца X) в клетке Лангерганса, электронная микроскопия

Гистиоцитарные гранулемы и кисты при ГКЛ у взрослых могут образовываться в легких, плоских костях, костном мозге, лимфатических узлах, коже, мягких тканях, печени, селезенке, задней доле гипофиза. Костный мозг, печень и селезенка при ГКЛ считаются органами риска, так как их поражение сопряжено с высоким риском фатального исхода заболевания. Легкие также относят к органам риска при мультисистемном варианте заболевания, но не в случаях их изолированного поражения [29, 30].

Морфологические изменения в легких при ГКЛ характеризуются определенной стадийностью. На ранней стадии гранулемоподобные скопления крупных гистиоцитов и эозинофилов обнаруживаются периваскулярно и перибронхиоларно. Просветы бронхиол резко сужены, в окружающей легочной ткани формируются кистозные полости. Гранулематозные изменения встречаются также в мелких ветвях легочной артерии. Поздняя стадия ГКЛ характеризуется формированием интерстициального фиброза и обструктивной эмфиземы, иногда с образованием гигантских кист.

Клиническая картина

ГКЛ легких может начинаться бессимптомно либо проявляться неспецифическими симптомами: общими, респираторными и внелегочными. Общие симптомы — недомогание, потливость, лихорадка или субфебрилитет, похудание — наблюдаются у ~20% пациентов. Респираторные симптомы — малопродуктивный кашель, одышка, боль в грудной клетке — могут быть выражены в разной степени. Внелегочные проявления ГКЛ встречаются у 10–15% больных с ГКЛ легких. Они обусловлены поражениями гипофиза, плоских костей, кожи, мягких тканей, периферических лимфатических узлов и других органов и проявляются симптомами несахарного диабета (полиурией и полидипсией), патологическими переломами, выпадением зубов, высыпаниями на коже, рефрактерными к стандартным методам лечения, периферической лимфаденопатией, болями



Рис. 4. Поражение левой позвонковой кости у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (из архива Потапенко В.Г.)

различной локализации, гепатоспленомегалией [31]. У $1/4$ пациентов заболевание до момента выявления протекает бессимптомно [24, 32].

Изменения костей клинически или рентгенологически похожи на метастазы или проявления множественной миеломы (рис. 4).

Вовлечение челюстей может рассматриваться как одно из типичных проявлений системного поражения ГКЛ. В процесс могут быть вовлечены как ветви, так и альвеолярные отростки.

Типичных признаков поражения кожи при ГКЛ нет, могут выявляться и одиночные пятна, и папулы с узелками или язвенные поражения. Пациентам длительно время могут ставить такие диагнозы, как себорейный дерматит, дерматофитоз, васкулит, кольцевидная гранулема и др. Сыпь обычно локализуется на волосистой части головы, в кожных складках, на сгибательных поверхностях, половых органах и слизистых оболочках (рис. 5).

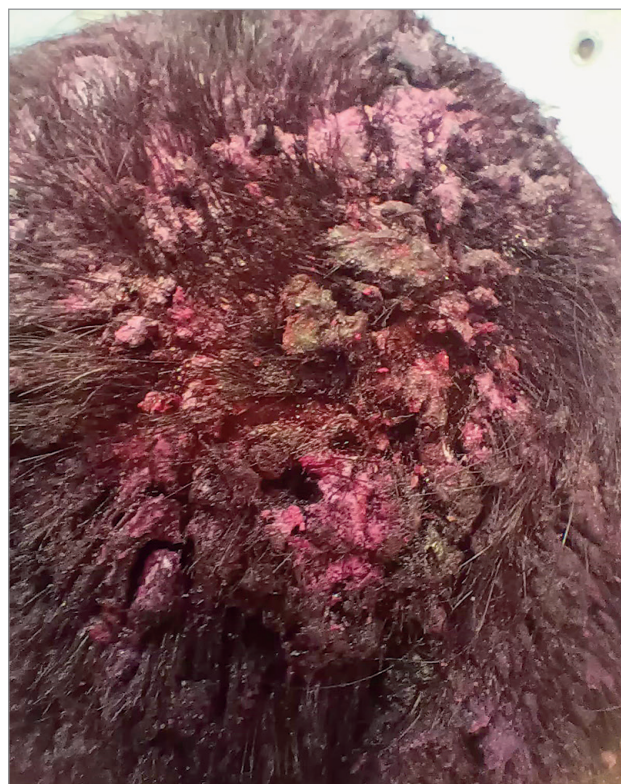


Рис. 5. Поражение кожи волосистой части головы у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (из архива Потапенко В.Г.)

Вовлечение органов риска определяют по модифицированным критериям *M.E. Lahey* [29]:

- костный мозг: анемия и/или лейкопения и/или тромбоцитопения;
- печень: выступает > 3 см из-под реберной дуги, имеются признаки дисфункции;
- селезенка: выступает > 2 см из-под реберной дуги;
- легкие: характерные изменения на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), гистопатологические признаки ГКЛ.

Наиболее характерны следующие осложнения ГКЛ легких: спонтанный пневмоторакс, развивающийся как в дебюте, так и на поздней стадии заболевания у 15–20% пациентов, и легочная гипертензия (ЛГ), которая является следствием поражения артериального русла [24, 33].

Диагностика

ГКЛ легких может быть выявлен при проведении плановой или целевой рентгенографии органов грудной клетки, в случаях развития спонтанного пневмоторакса или при обследовании по поводу стойко сохраняющихся респираторных симптомов. Рентгенография органов грудной клетки обычно выявляет мелкоочаговую диссеминацию и/или усиление легочного рисунка, преимущественно в верхних и средних отделах легких. В легких также могут быть видны разнокалиберные полости.

Диагноз ГКЛ устанавливают на основании характерных изменений в легких при КТВР органов грудной клетки и наличия внелегочных проявлений заболевания: дефектов плоских костей, несахарного диабета, высыпаний на коже. Диагноз требует подтверждения путем хирургической биопсии легкого с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата. Результаты иммуногистохимической диагностики важны для выбора таргетной терапии.

Важнейшая роль в установлении диагноза ГКЛ легких принадлежит КТВР органов грудной клетки. Главными КТ-признаками ГКЛ являются:

- множественные мелкие очаги (узелки) диаметром 1–5 мм;
- разнокалиберные тонко- и толстостенные кисты;
- преимущественное распределение патологических изменений в верхних и средних отделах легких;
- отсутствие изменений в области кардиодиафрагмальных углов.

Умеренные ретикулярные изменения вокруг очагов и кист в виде утолщения внутривидольковых перегородок, линейных участков фиброза наблюдаются у половины пациентов в развернутой стадии ГКЛ, но не являются специфическими критериями рентгенологического диагноза [34–36].

Картина изменений в легких на КТВР органов грудной клетки характеризуется определенной стадийностью. На ранних стадиях ГКЛ в легких выявляются мелкоочаговая диссеминация и множественные мелкие кисты (рис. 6).

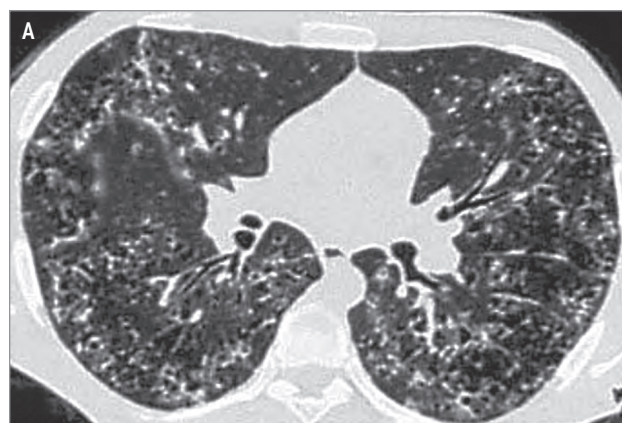


Рис. 6. Динамика формирования изменений в легких у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса при компьютерной томографии: А – очаговая диссеминация и начальный этап формирования кист на ранней стадии заболевания; Б – фронтальная реконструкция; В – фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки того же пациента спустя 12 лет после 10-летнего интенсивного курения

Интерстициальные очаги размерами до 5 мм, гомогенные, часто с неправильными, но четкими контурами, локализуются центрилобулярно или перибронхиоларно. Они встречаются у 80–90% пациентов с ГКЛ и в течение полугода с начала заболевания могут быть единственным его признаком на КТ

органов грудной клетки [34]. В процессе развития болезни очаги могут увеличиваться, в центре их появляются фокусы просветления, которые являются зонами дилатированных бронхиол и отражают начало формирования кист. Диссеминация постепенно сменяется диффузной кистозной трансформацией легких. По мере прогрессирования заболевания количество очагов уменьшается, на их месте образуются сначала толстостенные мелкие (диаметром ~ 3 мм при толщине стенок > 2 мм), а затем и тонкостенные, более крупные кисты (диаметром до 10 мм при толщине стенок < 2 мм) (рис. 7). Кисты постепенно увеличиваются и могут достигать размеров 1–2 сегментов легкого (рис. 8). Эволюция очагов в толстостенные, а затем тонкостенные кисты с последующей распространенной кистозной дегенерацией ткани легких довольно закономерна и описана многими авторами [36, 37].

Для выявления внелегочных поражений при ГКЛ проводят рентгенографию плоских костей – черепа (рис. 9), нижней челюсти, таза, ребер, а также скинтиграфию костей скелета (определение очагов патологической фиксации радиофармпрепарата), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ пораженных участков скелета. В исследовании *J.R. Kim et al.* именно МРТ оказалась наиболее чувствительным методом исследования при определении очагов остеолизиса [38]. Кроме того, при наличии признаков несахарного диабета необходимы рентгенография области турецкого седла или МРТ головного мозга, проба Зимницкого.

Диагноз ГКЛ можно с высокой вероятностью предположить при распространенных кистозных изменений в легких, выявленных у молодых курящих людей при КТ органов грудной клетки. Вероятность диагноза ГКЛ возрастает при наличии у пациентов внелегочных проявлений: кист и гранулем в плоских костях, несахарного диабета, эритематозных высыпаний на коже.

Основной метод диагностики ГКЛ – гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [39]. Трансбронхиальная биопсия имеет низкую диагностическую эффективность и может осложниться пневмотораксом. «Золотой стандарт» диагностики ГКЛ – видеоторакоскопическая биопсия легкого, которая позволяет получить достаточно материала для анализа и минимизировать риск осложнений [40]. В биоптатах пораженных органов выявляют гранулемы из клеток Лангерганса, макрофагов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (рис. 10). Характерными для ГКЛ являются положительные иммуногистохимические реакции на протеин S100 (рис. 11), CD1a (рис. 12), CD207 (лангерин) и выявление телец Бирбека в клетках Лангерганса при электронной микроскопии. В случае мультисистемного процесса целесообразно определение BRAF-мутации в биоптате.

Противоречивы мнения относительно классической картины нарушений функции внешнего ды-



Рис. 7. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса на стадии сформированных кист

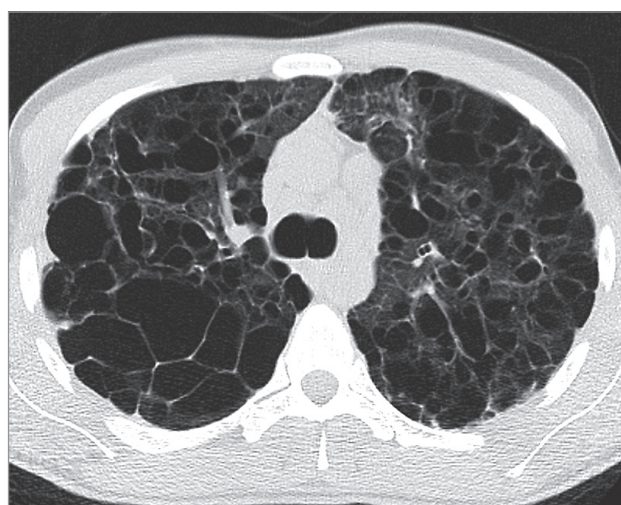


Рис. 8. Диффузная кистозная дегенерация легких поздней стадии гистиоцитоза из клеток Лангерганса

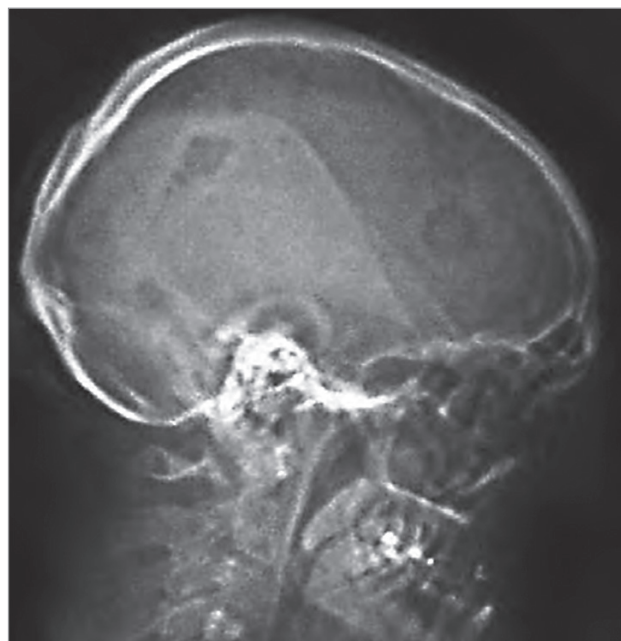


Рис. 9. Множественные дефекты в височной кости на рентгенограмме черепа в боковой проекции у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса легких и костей

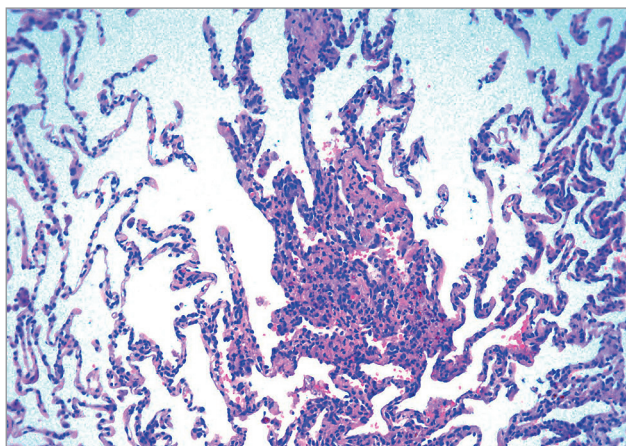


Рис. 10. Гранулема в ткани легкого при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, материал ВАТС-биопсии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

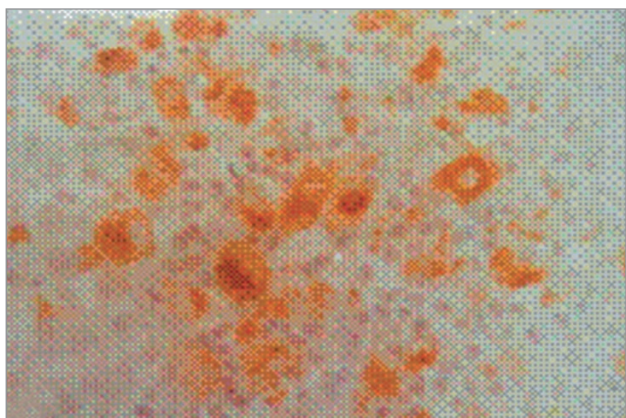


Рис. 11. Препарат ткани легкого пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Иммуногистохимическая окраска на протеин S-100 в цитоплазме гистиоцитарных клеток; $\times 400$ (из архива Двораковской И.В.)

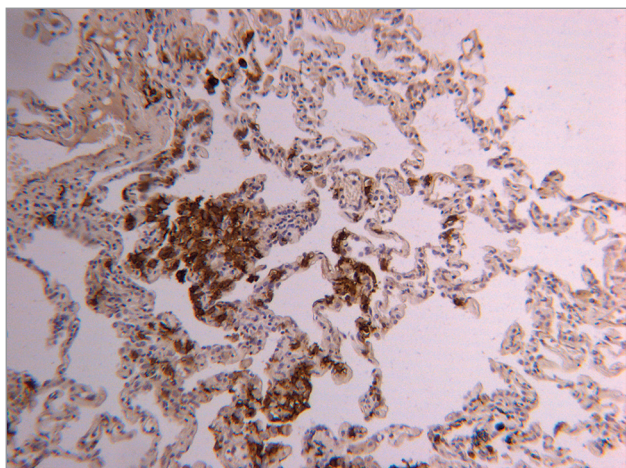


Рис. 12. Препарат ткани легкого пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, иммуногистохимическая окраска на CD1a (из архива Черняева А.Л., Самсоновой М.В.)

хания (ФВД). Так, в исследовании отечественных авторов у большинства (86%) пациентов было выявлено снижение диффузионной способности легких, преобладали обструктивные нарушения ФВД (48%), реже рестриктивные (20%) и еще реже — смешанные

[41]. Эти данные перекликались с результатами работы *A. Tazi et al.* [42]. Однако в исследовании *R. Vassalo* гораздо чаще диагностировался рестриктивный вариант нарушений ФВД, чем обструктивный (46 vs 27% случаев) [32]. У $1/2$ пациентов бронхообструктивные нарушения имеют тенденцию к прогрессированию, причем более быстрому, чем при хронической обструктивной болезни легких. Их развитие связывают не столько с бронхитом курильщика, сколько с вовлечением в основной патологический процесс мелких бронхов [43].

На поздних стадиях поражения легких присоединяется гипоксемическая ДН. Поражение сосудов легких у пациентов с ГКЛ приводит к тяжелой ЛГ, которая не всегда коррелирует со степенью нарушений ФВД и часто имеет прогрессирующее течение, что определяет прогноз заболевания. Пациенты с тяжелым течением ГКЛ, помимо патологии артерий, предрасположены и к окклюзиям легочных вен [44].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ГКЛ легких проводят с другими заболеваниями, проявляющимися диссеминацией и кистозной или псевдокистозной трансформацией легочной ткани: в первую очередь, с лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ), а также с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), неспецифической интерстициальной и лимфоидной интерстициальной пневмониями (НИП и ЛИП; как идиопатическими, так и при заболеваниях соединительной ткани, синдроме приобретенного иммунодефицита), хроническим гиперсенситивным пневмонитом, саркоидозом, центрилобулярной эмфиземой, синдромом Берга—Хогга—Дюбе.

Дифференциальной диагностике перечисленных заболеваний значительно помогают тщательное изучение анамнеза и поиск характерных внелегочных поражений. Чтобы результат биопсии легкого был информативным, ее планирование должно проходить с участием врачей — специалистов по лучевой диагностике, патологов и торакальных хирургов — с целью выбора оптимального участка легкого. Додиагностика и верификацию диагноза у пациентов с подозрением на любые редкие заболевания предпочтительно проводить в центрах, где накоплен опыт работы в подобных ситуациях [45, 46].

Важное значение для дифференциальной диагностики ГКЛ имеет анализ изменений в легких на КТВР органов грудной клетки. В дебюте ГКЛ на стадии преобладания очаговых изменений приходится дифференцировать его от саркоидоза, диссеминированного туберкулеза легких, силикоза и других пневмокониозов, лимфогенных метастазов в легкие.

Для ГКЛ характерны интерстициальные очаги внутридольковой локализации, имеющие четкие контуры и большую плотность, чем ацинозные. Ацинозные очаги, возникающие вследствие заполнения альвеол клетками и экссудатом, при

интерстициальных пневмониях, в т. ч. вирусных и пневмоцистных, при экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА), бронхиолите и васкулитах характеризуются размытостью контуров и меньшей, чем у периферических сосудов, плотностью.

Внутридольковое расположение очагов, характерное для ГКЛ, может наблюдаться при заболеваниях, сопровождающихся поражением ацинуса и интерстиция: инфекционных (в том числе у ВИЧ-инфицированных), идиопатических и вторичных интерстициальных пневмониях, ЭАА, бронхиолитах; однако перечисленные болезни проявляются центрилобулярными ацинозными очагами с нечеткими контурами и малой плотностью, в то время как для ГКЛ такая картина нетипична. Внутридольковые интерстициальные очаги высокой плотности с четкими контурами часто наблюдаются при саркоидозе, но характеризуются перилимфатическим распределением и, как правило, сочетаются с внутригрудной лимфаденопатией, несвойственной ГКЛ.

Перилимфатическое распределение очагов предполагает их расположение перибронховаскулярно, вокруг междольковых перегородок, вдоль висцеральной плевры и типично для саркоидоза, пневмокониозов, лимфогенных метастазов, но не для ГКЛ.

Случайное распределение обычно ассоциируется с диффузными гематогенно-диссеминированными процессами (острый диссеминированный и милиарный туберкулез легких, гематогенные метастазы) [47]. Обычно подобные изменения локализируются во всех отделах легких, не оставляя свободными кардиодиафрагмальные углы, как это наблюдается при ГКЛ.

Симптом «деревя в почках» отражает наличие заполненных экссудатом расширенных бронхиол и присущ бронхолитам. В большинстве случаев этот феномен свидетельствует об эндобронхиальном распространении инфекционного процесса, в т. ч. при туберкулезе легких, нетуберкулезных микобактериозах, грибковых инвазиях, бронхоэктазах и др. Присутствие «деревя в почках» — один из признаков, свидетельствующих против диагноза ГКЛ.

Внутригрудная лимфаденопатия — важный признак, который обычно встречается при саркоидозе, пневмокониозах, лимфогенных метастазах, диссеминированном туберкулезе легких, но не входит в число диагностических при ГКЛ.

Появление кист является характерным КТ-признаком ГКЛ. Этап формирования толстостенных кист из гранулематозных очагов может напоминать КТ-картину при гранулематозе с полиангиитом (гранулематоза Вегенера), пневмоцистной пневмонии, септических или кистозных метастазах, диссеминированном туберкулезе с распадом или микобактериозе, а также при инвазивном микозе. На финальной стадии кистозного легкого ГКЛ приходится дифференцировать от ЛАМ, ЛИП и буллезной эмфиземы. Особенностью кистозной дегенерации легких при ГКЛ является расположе-

ние кист в толще нормальной легочной паренхимы. При ИЛФ, НИП и интерстициальном поражении легких (ИПЛ), ассоциированных со смешанными заболеваниями соединительной ткани, в отличие от ГКЛ, кистозные и сотовые изменения локализируются субплеврально в кортикобазальных отделах легких и окружены выраженными ретикулярными изменениями. Образование кист может наблюдаться при ЛИП, однако для названного заболевания характерны единичные тонкостенные кисты, расположенные в базальных отделах, в сочетании с распространенными участками «матового стекла» в легких [34, 36, 48, 49].

В редких случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с другими гистиоцитозами из клеток Лангерганса и нелангергансоподобными гистиоцитозами, которые встречаются в основном, у детей. Для болезни Эрдгейма—Честера — редкой формы диссеминированного нелангергансоподобного гистиоцитоза с вовлечением многих органов — характерны симметричный остеосклероз, поражения глазниц, гипоталамуса и задней доли гипофиза, кожи, сердца, описаны отдельные случаи диффузных интерстициальных процессов в легких. Поражение легких у взрослых, чаще женщин 25—70 лет, проявляется на КТ органов грудной клетки диффузными интерстициальными инфильтратами, утолщением висцеральной плевры и междольковых перегородок, сетчатой деформацией легочного рисунка преимущественно в верхних отделах легких. В биоптатах легких выявляют инфильтраты из пенистых гистиоцитов, лимфоцитов и клеток Тютана, расположенные перилимфатически в висцеральной плевре, междольковых перегородках и бронхососудистых пучках. Гистиоциты дают положительную окраску на CD68 и CD163, но не на CD1a и S-100 [50, 51].

Болезнь Розай—Дорфмана, также известная как синусовый гистиоцитоз, — доброкачественное заболевание неустановленной этиологии — характеризуется массивной лимфаденопатией. Описаны единичные случаи развития опухолевидных фокусных образований в легких в рамках генерализованного процесса. В биоптатах выявляют положительную иммуногистохимическую окраску гистиоцитов на протеин S-100 и CD68, но не на CD1a и лангерин [52, 53].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз — редкий нелангергансоподобный гистиоцитоз, проявляющийся узелковыми образованиями на коже и деструктивным артритом. Диагноз подтверждают обнаружением в биоптатах кожи специфичных онкоцитарных гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток с эозинофильной пенистой цитоплазмой. Описаны единичные случаи выявления узловых образований в легких у пациентов с генерализованным заболеванием [54, 55].

Ювенильная ксантогранулема представляет собой доброкачественный нелангергансоподобный

гранулематоз, в основе которого лежит пролиферация кожных дендроцитов. Гистологически изменения при ювенильной ксантогрануле представлены скоплениями гистиоцитов, лишенных гранул Бирбека, и специфичными гигантскими многоядерными клетками Тутона, в которых ядра расположены в виде кольца по периферии и окружают гомогенную эозинофильную цитоплазму в центре клетки. У взрослых ювенильная ксантогранулема встречается редко и обычно проявляется солитарными кожными образованиями. Поражение легких имеет место в $\frac{1}{6}$ случаев и проявляется двусторонними множественными мелко- или крупноузловыми изменениями, распространенными интерстициальными изменениями либо плотными круглыми изолированными опухолевидными образованиями однородной структуры без кальцинации и регионарной лимфаденопатии. Диагноз ювенильной ксантогранулемы подтверждают гистологическим исследованием биоптатов пораженных органов, в которых обнаруживают четко очерченные узелки, образованные скоплениями гистиоцитов. В 85% случаев в них присутствуют типичные для ювенильной ксантогранулемы клетки Тутона. Гистиоциты и гигантские клетки при ювенильной ксантогранулеме имеют макрофагальные маркеры CD68, но не CD1a, и лишены протеина S-100 [56].

Лечение

Отсутствие доказательной базы в силу редкости заболевания, значительная вариабельность его течения и вовлечения различных органов при ГКЛ затрудняют создание единых терапевтических рекомендаций. Попытка выработки согласительных рекомендаций по общему плану лечения взрослых пациентов с ГКЛ была предпринята в 2013 г. группой экспертов под эгидой *Euro-Histio-Net* [57]. В названных рекомендациях подчеркнуто, что лечение ГКЛ у взрослых пациентов принципиально отличается от лечения детей. Подход к лечению определяется распространенностью поражения (вовлечение одной или нескольких систем организма) и вовлечением в процесс органов риска, создающим угрозу жизни пациентов, наличием признаков активности и характером течения заболевания [58].

План лечения для пациентов с изолированным легочным ГКЛ намного скромнее, чем для больных с мультиорганными поражениями. Безусловным шагом после установления диагноза ГКЛ легких должен стать отказ пациентов от курения [26]. Наблюдение без медикаментозного лечения может быть продолжено в случаях мало- или бессимптомного течения изолированного ГКЛ легких, отсутствия падения функции легких на протяжении 3–6 мес.

Решение о назначении фармакотерапии принимают в зависимости от тяжести клинических проявлений, признаков полиорганного поражения и прогрессирования заболевания.

Предикторы неблагоприятного течения ГКЛ (за исключением ЛГ) до настоящего времени

не определены [59]. Предпринимались попытки прогнозировать течение заболевания. Так, *A. Delobbe et al.* исследовали состояние 45 пациентов с ГКЛ легких, из которых 18 (39%) человек прекратили курить после верификации диагноза. При медиане наблюдения 6 лет выживаемость составила 73% ($n = 33$). У 20% ($n = 9$) пациентов развилась терминальная дыхательная недостаточность, у 8,8% ($n = 4$) – экстрапульмональные проявления ГКЛ, у 4,4% ($n = 2$) – карцинома легких, 1 пациент (2,2%) погиб от сердечно-сосудистых осложнений [32]. Факторами неблагоприятного прогноза были: возраст > 26 лет, отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) > 0,33 и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) < 0,66 [60].

Наличие выраженных симптомов обосновывает назначение системных ГКС в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в день на 1 мес. с последующим длительным постепенным уменьшением дозы [61].

В химиотерапии ГКЛ используют различные препараты. Применяется как курсовое лечение, так и непрерывный прием. Многие рекомендации основаны на результатах лечения небольших групп пациентов, что наряду с непредсказуемым течением, в т. ч. с вероятностью спонтанных ремиссий, затрудняет интерпретацию. Стандартов лечения взрослых, в отличие от детей, пока нет, поэтому степень доказательности большинства рекомендаций – D (экспертное мнение) [62]. В лечении многоочагового ГКЛ используют несколько препаратов. С различной эффективностью применяют малые дозы метотрексата, этопозид, гидроксимочевину, циклофосфамид, интерферон- α -2a, азатиоприн, но пока мало убедительных результатов исследований, проведенных с участием достаточно крупных групп пациентов.

Ранее в качестве терапии 1-й линии применялась комбинация винбластина и преднизолона, однако ретроспективное исследование с участием 35 взрослых с ГКЛ (17 пациентов с поражением легких), получавших винбластин и ГКС, показало, что уровень ответа составил 70%, а частота рецидивов – 40% в течение 5-летнего периода наблюдения [63]. Улучшения параметров вентиляции вследствие лечения винбластином не наблюдалось ни у одного пациента [64]. По данным *M.A. Cantu et al.*, что лечение винбластином оказалось менее эффективным, чем терапия кладрибином или цитарабином, у взрослых пациентов с многоочаговым поражением костей (у 28% были поражения легких) [65]. В настоящее время именно кладрибин является препаратом выбора для лечения мультисистемного гистиоцитоза с поражением легких, продолжается мультицентровое клиническое исследование эффективности препарата.

Выявление мутаций в генах, кодирующих белки протеинкиназ МАРК-пути, открывает возможности таргетной терапии. В лечении гистиоцитозов

с успехом используют BRAF-, MEK- и ALK-ингибиторы. Из всех ингибиторов MAPK больше других применяется вемурафениб, ингибитор BRAF-киназы с активирующей мутацией в кодоне 600 (V600E). Препарат зарегистрирован в России для взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма–Честера и меланомой. В открытое исследование 2-й фазы VE-BASKET были включены 26 пациентов с гистиоцитозами ($n = 24$) и болезнью Эрдгейма–Честера ($n = 2$) с мутацией BRAF V600E. У всех испытуемых достигнуты клиническое улучшение и как минимум стабилизация по данным КТ органов грудной клетки. Частота общего ответа составила 61,5%, из них полный ответ получен у 2 (8%) больных, частичный – у 14 (54%) [63].

Траметиниб относится к ингибиторам киназ MEK1 и MEK2. По результатам лечения 2 больных с многоочаговым гистиоцитозом у всех достигнуто улучшение, которое сохранялось в течение 8 и 4 мес. наблюдения.

Высокая эффективность и приемлемая токсичность таргетных препаратов позволили экспертам Национальной сети по борьбе с раком США рекомендовать применение ингибиторов MAPK-киназ в качестве терапии 1-й линии мультисистемных и легочных форм, а иммуномодулирующие препараты – для пациентов с односистемным многоочаговым ГКЛ [66].

Предварительные результаты исследования, проведенного Обществом гистиоцитоза, свидетельствуют, что при мультисистемном заболевании лечение на протяжении 12 мес. в большей степени снижает риск рецидива, чем 6-месячный курс [67]. Помимо оценки выраженности и течения ГКЛ, следует помнить о возможных осложнениях.

Развитие спонтанного пневмоторакса требует дренирования плевральной полости и, возможно, торакоскопии. Нередки случаи рецидивирующих пневмотораксов, что безусловно является одним из неблагоприятных прогностических факторов течения ГКЛ. Плевродез, ранее активно применявшийся у пациентов, в настоящий момент проводится в исключительных случаях, так как в будущем может создавать технические сложности при трансплантации легких. С присоединением респираторной инфекции возникает потребность в антибактериальной терапии.

При нарушении бронхиальной проходимости назначают бронходилататоры. Гипоксемическая ДН является основанием для длительной оксигенотерапии. В лечении пациентов с остеолитическими очагами необходимо включать бисфосфонаты.

Тяжелая легочная артериальная гипертензия при ГКЛ требует назначения постоянной оксигенотерапии и ингибиторов эндотелина-1 или фосфодиэстеразы-5 [68, 69]. Пациенты с распространенной прогрессирующей кистозной трансформацией легких и нарастающей ЛГ являются кандидатами для трансплантации легких.

Течение и прогноз

Течение ГКЛ трудно предсказуемо. У взрослых пациентов с изолированным поражением легких заболевание может протекать относительно благоприятно. Описаны случаи длительной стабилизации и спонтанной регрессии ГКЛ. Основными причинами смерти при ГКЛ являются ДН, ЛГ и опухолевые заболевания (гемобластозы, лимфомы, рак легкого). Маркерами неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с ГКЛ легких являются ЛГ, рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, длительный прием ГКС, однако они в большей степени отражают тяжесть существующих клинических проявлений, чем служат ранними предикторами. В шестилетнем наблюдении за 45 пациентами с ГКЛ 27% умерли или нуждались в трансплантации легких [70]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза, по итогам наблюдения за 102 пациентами, составила 13 лет, и у $\frac{1}{3}$ из них сформировалась ДН [31].

У пациентов с генерализованным ГКЛ, который обычно наблюдается у детей, прогноз менее благоприятен в возрасте < 2 лет и при поражении органов риска. Тем не менее при проведении адекватного лечения 5-летняя выживаемость достигает 94,4–98,4% у пациентов без вовлечения органов риска и 77% при их вовлечении. В целом за последние годы с появлением эффективных методов лечения прогноз, даже при генерализованном ГКЛ, заметно улучшился [71–75].

Литература

1. Emile J.F., Ablu O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch. Pathol.* 1953; 56: 84–102.
3. Nezelof C., Basset F., Rousseau M.F. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973; 18: 365–371.
4. Allen C.E., Li L., Peters T.L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J. Immunol.* 2010; 184: 4557–4567.
5. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116: 1919–1923.
6. Jaffe R., Weiss L.M., Facchetti F. Tumours derived from Langerhans cells. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours; v. 2. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008. 358–360.
7. Stalemark H., Laurencikas E., Karis J. et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children:

- a population-based study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51: 76–81.
8. Baumgartner I., von Hochstetter A., Baumert B. et al. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 28: 9–14.
9. Aricò M., Girschikofsky M., Génereau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003; 39(16): 2341–2348. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00672-5.
10. Ronceray L., Pötschger U., Janka G. et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J. Pediatr.* 2012; 161: 129–133.
11. Mason R.H., Foley N.M., Branley H.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax*. 2014, 69: 766–767.
12. Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. 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: 72.
13. Travis W.D., Borok Z., Rous J.H. et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 971–986.
14. Vassallo R., Ryu J.H. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin. Chest. Med.* 2012; 33: 165–178.
15. Bubolz A.M., Weissinger S.E., Stenzinger A. et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget* 2014; 5: 4060–4070.
16. Yousem S.A., Dacic S., Nikiforov Y.E., Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 2013; 43: 1679–1684.
17. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L. et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014; 124: 1655–1658.
18. Berres M.L., Merad M., Allen C.E. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 3–13.
19. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Авдеев С.Н. и др. Рецидив лангергансоклеточного гистиоцитоза после трансплантации легких. *Практическая пульмонология* 2018; 4: 81–85.
20. Dauriat G., Mal H., Thabut G. et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81(5): 746–750. doi: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af.
21. Chakraborty R., Hampton O.A., Shen X. et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014; 124: 3007–3015.
22. Bechan G.I., Egeler R.M., Arceci R.J. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int. Rev. Cytol.* 2006; 254: 1–43.
23. Zinn D.J., Chakraborty R., Allen C.E. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30: 122–132.
24. Casolaro M.A., Bernaudin J.F., Saltini C. et al. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 406–411.
25. Vassallo R., Ryu J.H., Colby T.V. et al. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. *The New England J. Med.* 2000; 342: 1969–1978.
26. Bernstrand C., Cederlund K., Sandstedt B. et al. Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med. Pediatr. Onc.* 2001; 36: 459–468.
27. Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452–1455.
28. Routy B., Hoang J., Gruber J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis with lytic bone involvement in an adult smoker: regression following smoking cessation. *Case Rep. Hematol.* 2015; 201536.
29. Harmon M.C., Brown N. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139: 1211–1214.
30. Lahey M.E. Prognostic factors in histiocytosis X. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1981; 3: 57–60.
31. Ronceray L., Pötschger U., Janka G. et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J. Pediatr.* 2012; 161: 129–133.
32. Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 484–490.
33. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2000; 55: 405–417.
34. Suri H.S., Yi E.S., Nowakowski G.S., Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J. Rare Dis*. 2012 19; 7: 16.
35. Brauner M.W., Grenier P., Tijani K. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497–502.
36. Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Franks T.J. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Radiographics* 2004; 24: 821–841.
37. Kim H.J., Lee K.S., Johkoh T. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: High-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 1406–1415.
38. Kim J.R., Yoon H.M., Jung A.Y. et al. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans cell histiocytosis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 317. doi: 10.1038/s41598-018-36501-1
39. Campo E., Harris N.L., Pileri S.A. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.

40. Housini I., Tomashefski J.F.Jr, Cohen A. et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(5): 523–530.
41. Каменева М.Ю., Баранова О.П., Тишков А.В. и др. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных легочным лангергансоклеточным гистиоцитозом. *Практическая пульмонология* 2018; 1.
42. Tazi A., de Margerie C., Naccache J.M. et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10: 30.
43. Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991; 179: 123–132.
44. Crausman R.S., Jennings C.A., Tuder R.M. et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 153: 426–435.
45. Hamada K., Teramoto S., Narita N. et al. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans cell granulomatosis. *Eur Respir J* 2000; 15: 421–423.
46. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1272–1285.
47. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.* 2010; 17: 55–62.
48. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб. ЭЛБИ, 2003. 307–352.
49. Aquino S.L., Webb W.R., Zaloudek C.J., Stern E.J. Lung cysts associated with honeycombing: change in size on expiratory CT scans *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 583–584.
50. Richards C.J., Lynch D., Chung J.H. Cystic and nodular lung disease. *Clin. Chest Med.* 2015; 36: 299–312.
51. Chung J.H., Park M.S., Shin D.H. et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease. *Respirology*. 2005; 10: 389–392.
52. Egan A.J., Boardman L.A., Tazelaar H.D. et al. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic, and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 17–26.
53. Ali A., Mackay D. Rosai-Dorfman disease of the lung. *Thorax*. 2009; 64: 908–909.
54. Shi S.S., Sun Y.T., Guo L. Rosai-Dorfman disease of lung: a case report and review of the literatures. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2009; 122: 873–874.
55. Malik M.K., Robinson-Bostom L., Lally E.V. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin. Dermatol.* 2006; 24: 486–492.
56. Yang H.J., Ding Y.Q., Deng Y.J. Multicentric reticulohistiocytosis with lungs and liver involved. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: 183–185.
57. Pfeifer K., Mian A., Adebowale A. et al. Radiographic and pathologic manifestations of uncommon and rare pulmonary lesions. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2016; 67: 179–189.
58. Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. 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: 72.
59. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2000; 55: 405–417.
60. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Eur Respir J* 1996; 9(10): 2002–2006. doi: 10.1183/09031936.96.09102002.
61. Degar B.A., Fleming M.D., Rollins B.J., Rodriguez-Galindo C. Histiocytoses. *Hematology and oncology of infancy and childhood*, eds. Nathan and Oski's. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 2100–2122.
62. Потапенко В.Г., Байков В.Г., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. *Онкогематология*. 2022; 17(4). doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32.
63. Tazi A., Lorillon G., Haroche J. et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 95. doi: 10.1186/s13023-017-0651-z.
64. Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front. Med. Sec. Pulmonary Medicine* 2020; 7. doi: 10.3389/fmed.2020.582581
65. Cantu M.A., Lupo P.J., Bilgi M. et al. Optimal therapy for adults with langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS ONE* 2012; 7: e43257. doi: 10.1371/journal.pone.0043257.
66. Go R.S., Jacobsen E., Baiocchi R. et al. Histiocytic neoplasms, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(11): 1277–1303. doi: 10.6004/jncn.2021.0053.
67. Schonfeld N., Frank W., Wenig S. et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38–44.
68. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 39: 581–585.
69. Obert J., Tazi A. Pulmonary manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Rev. Mal. Respir.* 2015; 32: 850–866.
70. Fukuda Y, Miura S, Fujimi K. et al. Effects of treatment with a combination of cardiac rehabilitation and bosentan in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with pulmonary hypertension. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21: 1481–1483.
71. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2002–2006.

72. Maria Postini A., del Prever A.B., Pagano M. et al. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 34: 353–358.

73. Morimoto A., Ikushima S., Kinugawa N. et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhanscell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer.* 2006; 107: 613–619.

74. Golpanian S., Tashiro J., Gerth D.J. et al. Pediatric histiocytoses in the United States: incidence and outcomes. *J. Surg. Res.* 2014; 190: 221–229.

75. Kim B.E., Koh K.N., Suh J.K. et al. Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36: 125–133.

Информация об авторах

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор; ведущий научный сотрудник, советник директора по лечебной работе и издательской деятельности ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Зинченко Арина Вадимовна — зав. отделением респираторной терапии клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)

ГЛАВА 9. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Н.А. Царева

CHAPTER 9. IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Natalia A. Tsareva

Легочная гипертензия (ЛГ) — одно из наиболее серьезных хронических нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Это общий патологический синдром, куда входят состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным ростом легочного сосудистого сопротивления и неизбежно приводящий в результате к нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1]. В настоящее время гемодинамическое определение ЛГ претерпевает существенные изменения и определяется как повышение > 20 мм рт. ст. среднего давления в легочной артерии (СДЛА) в покое, измеренного во время чрезвенозной катетеризации правых отделов сердца [2, 3]. Это связано с тем, что исследования последних лет убедительно показывают стремительный рост смертности у пациентов, находящихся в т. н. серой зоне, а именно с цифрами СДЛА ≥ 19 мм рт. ст. [4]. Для определения же легочной артериальной (прекапиллярной) гипертензии (ЛАГ), кроме указанных цифр СДЛА, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) (< 15 мм рт. ст.) и повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 единиц Вуда [7–12]. Что же касается других гемодинамических типов ЛГ (посткапиллярной и комбинированной), то они характеризуют венозную и смешанную ЛГ и определяют состояние, связанное чаще всего с нарушениями в левых отделах сердца или другой патологией [2]. Подробные гемодинамические характеристики различных типов ЛГ представлены в табл. 1.

Классификация

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и особенно идиопатической ее формы (ИЛАГ) составляет 5,9–15,0 : 1 000 000 взрослого населения [1]. Уровень минимальной заболеваемости ЛАГ — 2,4–15,0 : 1 000 000 взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность этого заболевания сегодня колеблется в диапазоне 15–50 : 1 000 000 в общей популяции [5].

Современная классификация ЛГ включает в себя все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, которые распределены по 5 группам в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических механизмов развития [16]. Последняя классификация 2022 г. нашла отражение в совместных рекомендациях Европейских кардиологического и респираторного обществ (ECS и ERS) [2] (табл. 2). Что касается отечественных рекомендаций по диагностике и терапии ЛГ, то к настоящему моменту они находятся в процессе утверждения и принципиально не отличаются от европейских. Предыдущая версия Российских клинических рекомендаций по ЛГ датирована 2020 г. [6].

В большинстве случаев наблюдается ЛАГ, которая бывает идиопатической или ассоциироваться с другими патологическими процессами. Ассоциированными с ЛГ могут быть заболевания соединительной ткани (системная склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани и др.) [7], врожденные пороки

Таблица 1. Гемодинамические характеристики различных типов легочной гипертензии

Определение	Гемодинамические характеристики		
	СДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛА, мм рт. ст.	ЛСС, ед. Вуда
ЛГ	> 20		
Прекапиллярная ЛГ	> 20	≤ 15	2
Изолированная посткапиллярная ЛГ	> 20	> 15	≤ 2
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	> 20	> 15	> 2

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии Европейских кардиологического и респираторного обществ 2022 г.

Группа 1. ЛАГ
1. Идиопатическая
• у пациентов, не отвечающих на ОФП*
• у пациентов, отвечающих на ОФП*
1.2. Наследуемая
1.3. Ассоциируемая с приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная:
• с заболеваниями соединительной ткани
• ВИЧ-инфекцией
• портальной гипертензией
• врожденными пороками сердца
• шистосомозом
1.5. ЛГ с признаками поражения легочных вен / капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз)*
1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных
Группа 2. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца
2.1. Сердечная недостаточность*:
• с сохраненной фракцией выброса*
• со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса*
2.2. Клапанные пороки
2.3. Врожденные / приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной ЛГ*
Группа 3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией
3.1. Обструктивные заболевания легких или эмфизема*
3.2. Рестриктивные заболевания легких*
3.3. Заболевания легких со смешанными рестриктивными / обструктивными нарушениями
3.4. Гиповентиляционные синдромы
3.5. Гипоксия без заболевания легких (например, высокогорная болезнь)*
3.6. Аномалии развития легких
Группа 4. ЛГ, ассоциированная с обструкцией легочной артерии
4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2. Другие обструкции легочной артерии
Группа 5. ЛГ неизвестного или смешанного типа
5.1. Гематологические заболевания
5.2. Системные нарушения
5.3. Метаболические нарушения
5.4. Хроническая почечная недостаточность с гемодиализом или без него*
5.5. Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками*
5.6. Фиброзирующий медиастинит*

Примечания: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – артериальная ЛГ; ОФП – острые фармакологические пробы; * – изменения, внесенные в классификацию в 2022 г.

сердца, портальная гипертензия. Кроме того, к инициации ЛГ могут приводить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и прием некоторых лекарственных средств. Также к этому типу относят персистирующую ЛГ новорожденных и редкие виды патологии, такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [3, 7].

К другим типам относят ЛГ, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, заболеваниями легких, а также ЛГ вследствие тромбоэмболии в сосуды малого круга кровообращения [3, 7, 8]. Случаи ЛГ, возникающие в результате сложных до конца не изученных процессов, на фоне тяжелых гематологических, системных, метаболических заболеваний, а также почечной недостаточности, онкологии и фиброзирующего медиастинита, в современной классификации объединены в группе 5.

На основании классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили систему функциональных классов (ФК) ЛГ, которые выделяются в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам. Согласно этой функциональной градации, ЛГ, относящаяся к ФК I, не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. При ФК II–IV отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности различной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя) [9] (рис. 1).

Представленная классификация играет важнейшую роль не только в клиническом определении функционального статуса пациентов, но и непосредственно влияет на прогноз течения заболевания и определение тактики медикаментозной терапии [10]. Так, уже давно известно, что выживаемости пациентов с ИЛАГ в течение 5 лет зависит от исходного ФК и изменения за период наблюдения [11] (рис. 2). У пациентов с ФК I–II, сохранивших функциональный статус, 5-летняя выживаемость достигает ~ 90%. Напротив, выживаемость пациентов с ФК III–IV, не изменившимися за весь период наблюдения, составляет всего 50%. Что же касается пациентов с исходной ЛГ на уровне ФК I–II, но не сумевших сохранить этот статус, то их выживаемость гораздо ниже (~ 60%), в отличие от больных с ФК III–IV, добившихся улучшения до ФК I–II (выживаемость ~ 80%) [12].

Патогенез

Патофизиология легочной гипертензии включает ряд изменений регуляции давления, которые приводят к дисбалансу между расширением и сокращением легочных артерий (ЛА) [13]. Устойчивое повышение ЛСС вследствие ремоделирования легочной артериальной сосудистой сети делает состояние гипертензии постоянным. Эти изменения в итоге

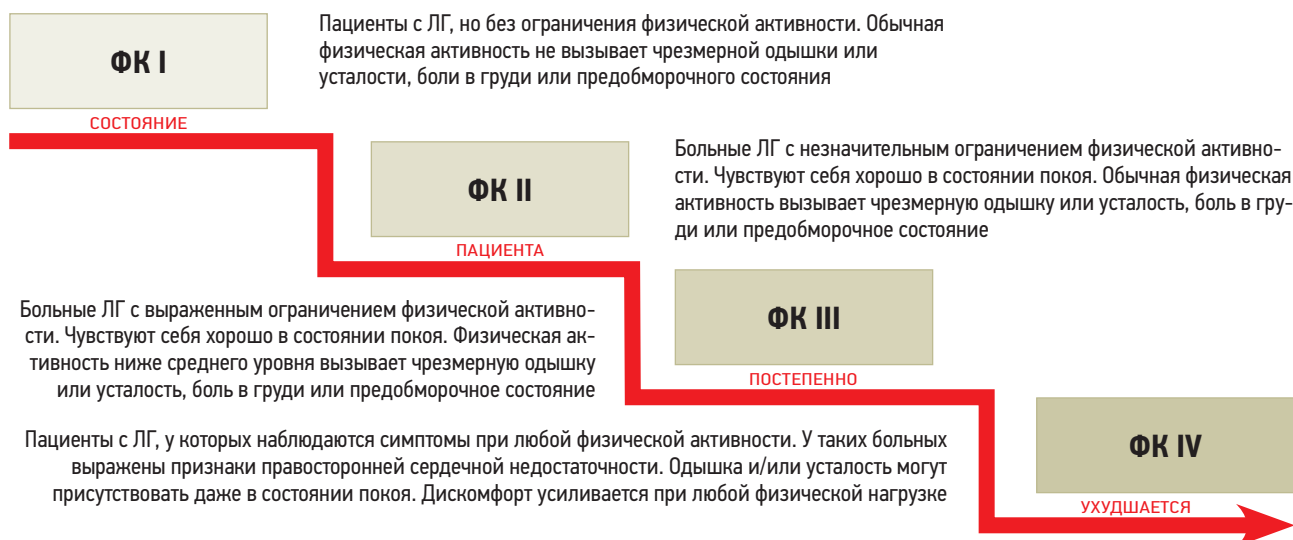


Рис. 1. Функциональная классификация легочной гипертензии по версии Всемирной организации здравоохранения
Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ФК – функциональный класс ЛГ.

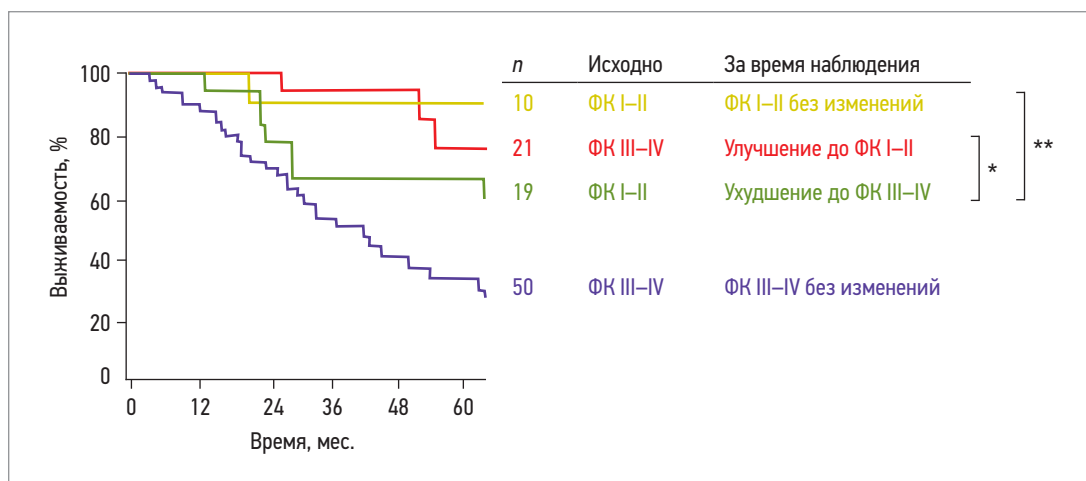


Рис. 2. Влияние функционального класса на выживаемость пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией
Примечание: * – $p = 0,01$; ** – $p = 0,02$.

приводят к тяжелой правожелудочковой недостаточности [14].

Эндотелиальные клетки являются основными регуляторами тонуса мышечного слоя ЛА. Эти клетки продуцируют множество различных медиаторов, например, оксид азота (NO) и простагландин, а также имеют рецепторы к эндотелину [15, 16]. Все вышеуказанные вещества регулируют тонус сосудов. В ряде многочисленных исследований показано, что у пациентов с ЛГ эндотелий подвергается серьезной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса [45]. Трансформация легочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоев сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций со стороны многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛГ [8, 15, 16] (рис. 3).

Диагностика

Обследование на наличие ЛГ обязательно должно проводиться в группах риска, т. е. у лиц со склеродермией, портальной гипертензией, паренхиматозными заболеваниями легких, ВИЧ-инфицированных пациентов и др. [17]. К сожалению, не существует патогномичного признака для ЛГ. Наиболее частым симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. Сочетание одышки, обморочных состояний и болей в груди значительно усиливает подозрение на наличие ЛГ, а в отсутствие четкой связи с другими заболеваниями чаще всего подразумевает идиопатическую форму патологии [18]. При физикальном обследовании у таких пациентов чаще всего выявляются усиление пульсовой волны на яремной вене (положительный венный пульс), акцент и расщепление тона II над ЛА и грубый систолический шум.

При рутинном клинико-лабораторном обследовании обычно можно получить полезные данные. Ла-

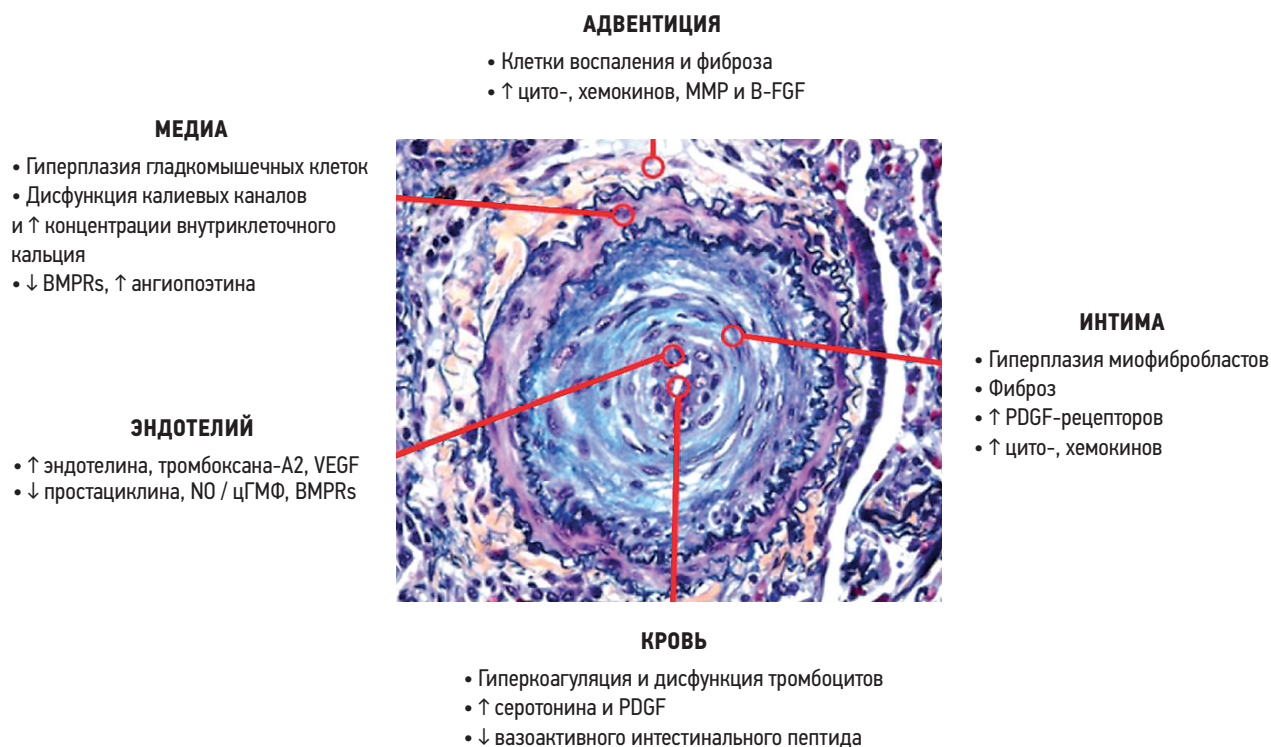


Рис. 3. Морфологические и биохимические изменения при легочной артериальной гипертензии

Примечание: MMP – матриксные металлопротеиназы; B-FGF (*Basic fibroblast growth factor*) – фактор роста фибробластов B; NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; BMPRs – рецептор костномозгового морфогенетического белка; VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) – фактор роста эндотелия сосудов; PDGF (*Platelet-derived growth factor*) – фактор роста тромбоцитов.

бораторные исследования выявляют полицитемию, гиперкоагуляцию или снижение функции тромбоцитов [50, 51]. Особая роль на современном этапе отводится мозговому натрийуретическому пептиду, показавшему в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) тесную корреляционную связь с выживаемостью пациентов с ЛАГ [19, 20].

На современном этапе возможна генетическая экспертиза наследственных и/или генетически детерминированных форм ЛАГ. Для этой цели выявляют мутации различных генов, которые отвечают за развитие ЛАГ в определенном проценте случаев [21, 22].

На рентгенограмме грудной клетки видны увеличение ЛА, дилатация ее ветвей и застойные явления в легких. При ЭКГ визуализируются признаки гипертрофии правого желудочка, однако необходимо помнить, что этот метод не является чувстви-

тельным и специфичным для данного вида патологии. Необходимо проводить тщательное исследование функционального статуса легких, с неперенным определением диффузионной способности, так как этот тест обладает высокой специфичностью при ЛГ [3]. Допплер-эхокардиография лучше коррелирует с данными катетеризации сердца и является хорошим скрининговым инструментом для выявления ЛГ [23–25]. Подробный анализ ряда ключевых показателей позволяет достаточно точно определять структуру и функцию правых отделов сердца, измерять и рассчитывать ключевые параметры сердечной гемодинамики, что позволяет судить о выраженности ЛГ (табл. 3).

Особое место в диагностике ЛГ отводится имидж-диагностике, которая в обязательном порядке включает мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких, вентиляционно-перфузионное

Таблица 3. Признаки легочной гипертензии при эхокардиографии

Желудочки сердца	Легочная артерия	НПВ и ПП
$d_{\text{ПЖ}} / d_{\text{ЛЖ}}$ (базальный отдел) > 1,0	АТ < 105 мс и/или инцизура	НПВ > 21 мм + коллабирование при вдохе < 20%
Уплощение МЖП: ИЭ _{ЛЖ} (<i>sys</i> и/или <i>dias</i>) > 1,1	$V_{\text{ЛРнд}} > 2,2$ м/с	$S_{\text{пп}} > 18$ см ²
	$d_{\text{ЛА}} > 25$ мм	

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; НПВ – нижняя полая вена; d – диаметр; S – площадь; ИЭ (*sys* и/или *dias*) – индекс эксцентричности в систоле и/или диастоле; АТ – время ускорения кровотока в выходном тракте правого желудочка; $V_{\text{ЛРнд}}$ – скорость легочной регургитации в начале диастолы.

сканирование легких, прямую ангиопульмонографию, а в ряде случаев – КТ легких с контрастированием легочных сосудов. В последнее время все больше появляется сообщений о применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для оценки его изменений при ЛГ [26, 27]. Такой объемный диагностический алгоритм продиктован многообразием форм ЛГ и необходимостью точной верификации диагноза, особенно если речь идет о подозрении на тромбоэмболическую природу заболевания [27–30].

«Золотым стандартом» правых отделов сердца остается катетеризация для точного определения уровня СДЛА и должна обязательно выполняться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с ЛАГ [31, 32]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую

степень корреляции с прогнозом пациентов при ИЛАГ [63], катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения, оценить состояние левых отделов и провести прямые острые фармакологические пробы [2, 3] для решения ключевых вопросов, связанных с тактикой лечения.

На сегодняшний день диагностический алгоритм при ЛГ хорошо отработан и включает в себя комплекс клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования [2, 3, 10, 16, 20, 24–29] (рис. 4).

Важно знать, что необходимо оценивать риск годичной летальности на этапе постановки диагноза, а также при динамическом наблюдении у всех пациентов с ЛГ. Для этих целей разработана специальная таблица стратификации, включающая в себя все аспекты клинических, лабораторных, функцио-

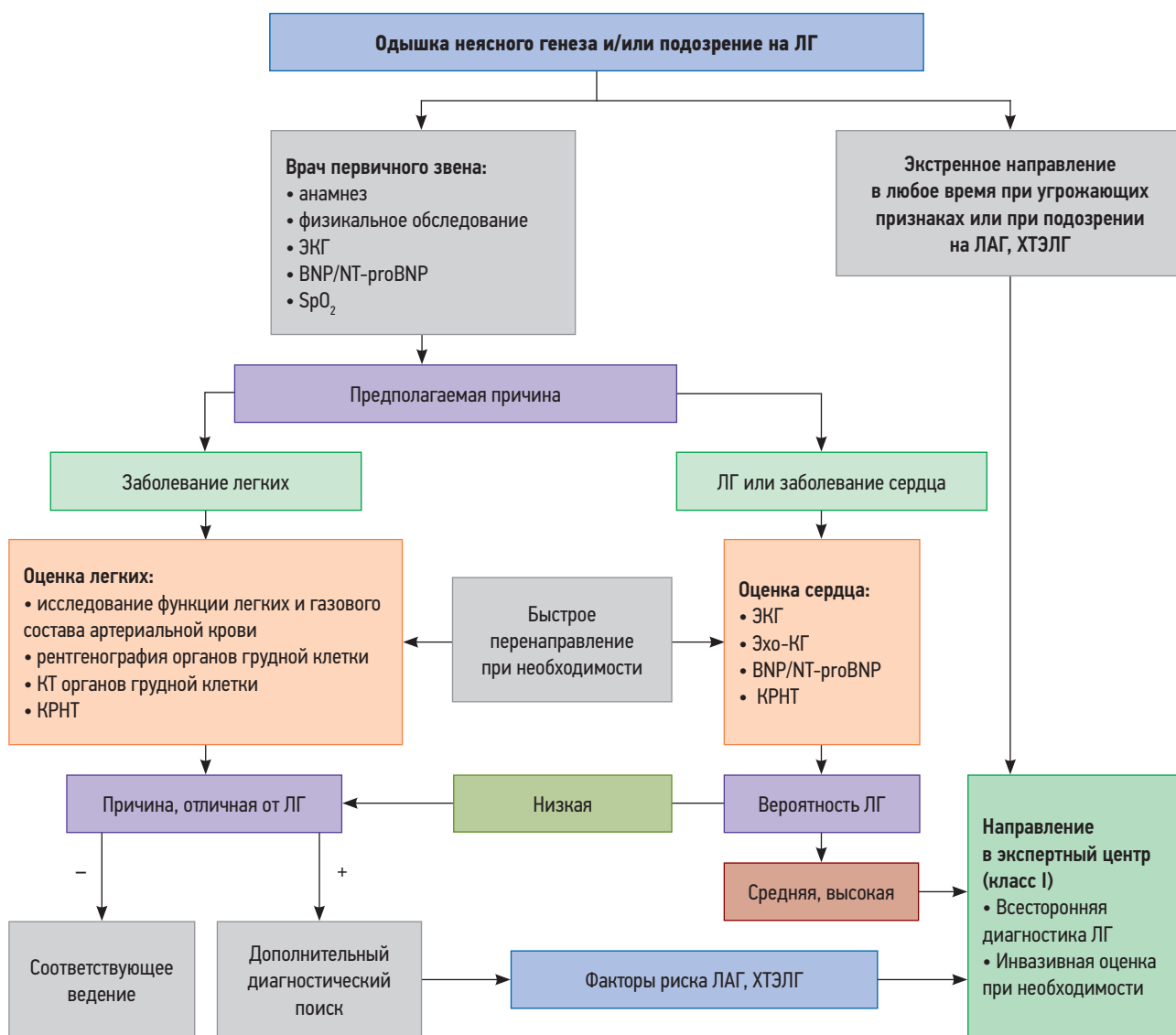


Рис. 4. Современный диагностический алгоритм легочной гипертензии в соответствии с рекомендациями Европейских кардиологического и респираторного обществ 2022 г.

Примечание: ЛГ – артериальная гипертензия; ЛАГ – артериальная ЛГ; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая ЛГ; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; BNP/NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид/профракция мозгового натрийуретического пептида; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; КТ – компьютерная томография; КРНТ – кардиореспираторный нагрузочный тест.

нальных и инструментальных методов исследования пациентов. Определение риска годичной летальности крайне важно не только для выбора тактики медикаментозной терапии, но и для прогнозирования течения заболевания и своевременного выявления момента ухудшения и прогрессирования болезни [3] (табл. 4).

Следует заметить, что у приведенной выше «трех-групповой» модели есть определенный недостаток: многих пациентов с ЛАГ (60–70%) относят к группе промежуточного риска, а это не всегда соответствует действительности. В связи с этим в последних европейских рекомендациях было предложено стратифицировать пациентов на 4 группы риска, разделяя промежуточный риск на низкий и высокий (наблю-

даемые годовые показатели смертности в 4 группах составляли 0–3, 2–7, 9–19 и > 20% соответственно). Это, по мнению европейских коллег, позволит точнее классифицировать пациентов и сделать подход к выбору тактики терапии более оправданным и индивидуализированным [3]. Тем не менее модель с 3 группами риска следует всегда учитывать при начальной комплексной оценке, так как она включает в себя важные показатели ЭхоКГ, МРТ сердца и гемодинамические параметры [3].

Лечение

Стратификация пациентов по риску годичной летальности и прогрессированию заболевания необходима для решения принципиальной задачи выбора

Таблица 4. Стратификация риска годичной летальности пациентов с легочной гипертензией

Предикторы прогноза (1-летняя летальность)	Низкий риск (< 5%)	Промежуточный риск (5–10%)	Высокий риск (> 10%)
Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Клиническое прогрессирование и нарастание симптомов	Отсутствует	Медленное	Быстрое
Обмороки	Отсутствуют	Единичные	Повторяющиеся
ФК по классификации ВОЗ	I, II	III	IV
6-МР, м	> 440	165–440	< 165
Эргоспирометрия:			
пиковое VO_2 , мл/мин/кг (% от прогнозируемого)	> 15 (> 65)	11–15 (35–65)	< 11 (< 35)
VE/VCO_2	< 36	36–44	> 44
Биомаркеры:			
BNP, нг/л	< 50	50–800	> 800
NT-proBNP, нг/л	< 300	300–1 100	> 1 100
ЭхоКГ:			
$S_{пп}$, cm^2	< 18	18–26	> 26
TAPSE/sPAP, мм рт. ст.	> 0,32	0,19–0,32	< 0,19
перикардиальный выпот	Отсутствует	Минимальный	Выраженный
МРТ сердца:			
RVEF, %	> 54	37–54	< 37
SVI, мл/ m^2	> 40	26–40	< 26
RVESVI, мл/ m^2	< 42	42–54	> 54
Гемодинамические показатели:			
ДПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
СИ, л/мин/ m^2	$\geq 2,5$	2,0–2,4	< 2,0
SVI, мл/ m^2	> 38	31–38	< 31
SvO_2 , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МР – расстояние, пройденное в ходе 6-минутного шагового теста; VO_2 – потребление кислорода; VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент по CO_2 ; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; $S_{пп}$ – площадь правого предсердия; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; sPAP – систолическое легочное артериальное давление; RVEF – фракция выброса правого желудочка; SVI – ударный индекс; RVESVI – индекс конечного систолического объема правого желудочка; СИ – сердечный индекс; МРТ – магнитно-резонансная томография; ДПП – давление в правом предсердии; SvO_2 – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

лекарственной терапии. На современном этапе стратегия лечения ЛАГ достаточно «агрессивна» и уже для пациентов, находящихся в зоне низкого риска, предусматривает назначение комбинации препаратов из разных групп, влияющих на различные пути патогенеза. Двойная и тройная комбинированная терапия на сегодняшний день — стандартная методика лечения пациентов с ЛГ. Более того, все чаще рассматривается необходимость назначения комбинированной терапии уже в дебюте ЛАГ для как можно более эффективного предотвращения прогрессирования заболевания в дальнейшем [3, 9].

Поддерживающая терапия

Несмотря на появившиеся в последние годы принципиально новые подходы к терапии ЛГ, поддерживающее или базисное лечение применяется по-прежнему широко. Речь идет о пероральных антикоагулянтах, антагонистах кальция (группы дилтиазема и нифедипина), диуретиках, кислороде, дигоксине и другой вспомогательной терапии [3, 9, 16]. Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ сводятся к постоянному и аккуратному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, который бы минимизировал прогрессирование болезни и снижал смертность [3].

Поскольку чаще болеют ЛАГ женщины детородного возраста, то необходимо настоятельно рекомендовать им избегать беременностей, так как смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56% [16]. Вообще, пациенты должны быть настроены на сохранение удовлетворительной физической активности, чтобы избежать полной детренированности, однако стоит предостеречь их от чрезмерных усилий при возникновении серьезной одышки, болей в грудной клетке или синкопе.

Кислородотерапия

Терапия кислородом у пациентов с ЛАГ должна назначаться только в случае доказанной гипоксемии в покое и при нагрузке. В «острых» тестах показано, что 100% кислород снижает СДЛА и ЛСС, а также немного увеличивает сердечный индекс [3, 9, 16]. Существует немного данных относительно долгосрочного применения кислорода при этой патологии, но при экстраполировании положительного эффекта на выживание пациентов с хронической обструктивной болезнью легких кажется разумно применение этого вида лечения у пациентов с ЛАГ при наличии доказанной гипоксемии.

Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами (варфарином) у пациентов с ЛАГ в последнее время широко обсуждается [16]. При ИЛАГ зачастую имеется большая вероятность развития тромбозов *in situ*, и применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с варфарином кажется оправданным [33, 34]. Однако в некоторых работах демонстрируется весьма сомнительный

эффект на выживаемость у пациентов, находящихся на терапии антикоагулянтами [35]. Показано, что достоверное влияние на выживаемость отсутствует. В связи с этим четкие рекомендации по обязательному приему антикоагулянтов в настоящее время касаются только пациентов с тромбозами, перенесенной тромбоэмболией ЛА и подтвержденной хронической тромбоэмболической ЛГ. Пациенты с постоянными внутривенными катетерами и внутрисердечным шунтом справа налево являются кандидатами на пожизненный прием антикоагулянтов.

Инотропная поддержка, диуретики

Дигоксин чаще всего добавляется к терапии у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. При проведении «острого» теста во время катетеризации сердца у 17 пациентов с ИЛАГ дигоксин достоверно повышал сердечный выброс (СВ) и снижал уровень норэпинефрина [9]. Однако долгосрочных исследований относительно эффективности дигоксина при ИЛАГ в настоящее время нет. Для уменьшения одышки и снижения преднагрузки на правый желудочек при ИЛГ широко используются диуретики.

При проведении острых тестов с вазодилататорами во время катетеризации правых отделов сердца показано, что вклад механизма вазоконстрикции в течение ЛГ не слишком велик [36]. Вазодилатирующие агенты, с которыми проводятся острые пробы на вазореактивность во время катетеризации правых отделов сердца, включают: ингаляционный NO, аденозин и простаглицлин. Тест считается положительным, если СДЛА снижается как минимум на 10 мм рт. ст., в идеале достигая цифры < 40 мм рт. ст., а СВ при этом повышается или остается неизменным. Проведение острой пробы на вазореактивность необходимо для рассмотрения вопроса о целесообразности применения антагонистов кальция у пациентов с ИЛАГ.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов относительно мало применяются у определенной группы больных ЛАГ, демонстрирующих в остром тесте нормализацию давления в ЛА при сохраненном СВ. Длительный клинический ответ при данном виде терапии сомнителен и требует постоянного наращивания доз антагонистов кальция. Таким образом, эти препараты имеют ограниченное применение и должны использоваться только у пациентов со значительным ответом при проведении острого теста. Также следует избегать назначения антагонистов кальция у пациентов с отрицательным ответом на терапию. Препараты группы верапамила, имеющие выраженный отрицательный инотропный эффект, вообще должны быть исключены из терапии ЛАГ [37]. Системная гипотензия и снижение ударной работы правого желудочка при использовании антагонистов кальция могут приводить к снижению кровенапол-

нения правого желудочка, приводя к синкопе, боли в грудной клетке или даже смерти пациентов.

Патогенетическая терапия

Следует отметить, что ИЛАГ включена в проект постановления Правительства Российской Федерации от 27.09.2012, утверждающего Перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим фокус медицинской науки сейчас сосредоточен на патогенетическом лечении ЛАГ – т. н. ЛАГ-специфичной терапии (рис. 5).

В настоящее время в России доступны практически все варианты лекарственной терапии ЛГ, причем все они осуществляются при помощи оригинальных лекарственных средств из всех известных классов патогенетического лечения ЛАГ: антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан,

мацитентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил), аналоги простациклина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и прямые агонисты простациклиновых рецепторов (селексипаг)

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 – это пептид, который вырабатывается эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором гладкой мускулатуры. Он реализует свои эффекты, связываясь со специфическими эндотелиновыми рецепторами двух типов А и В, которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов и в меньшей степени на фибробластах. Эндотелин-1, воздействуя на рецепторы эндотелина типа А, вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. В то же время при взаимодействии эндотелина-1 с рецепторами типа В эндотелиальных клеток

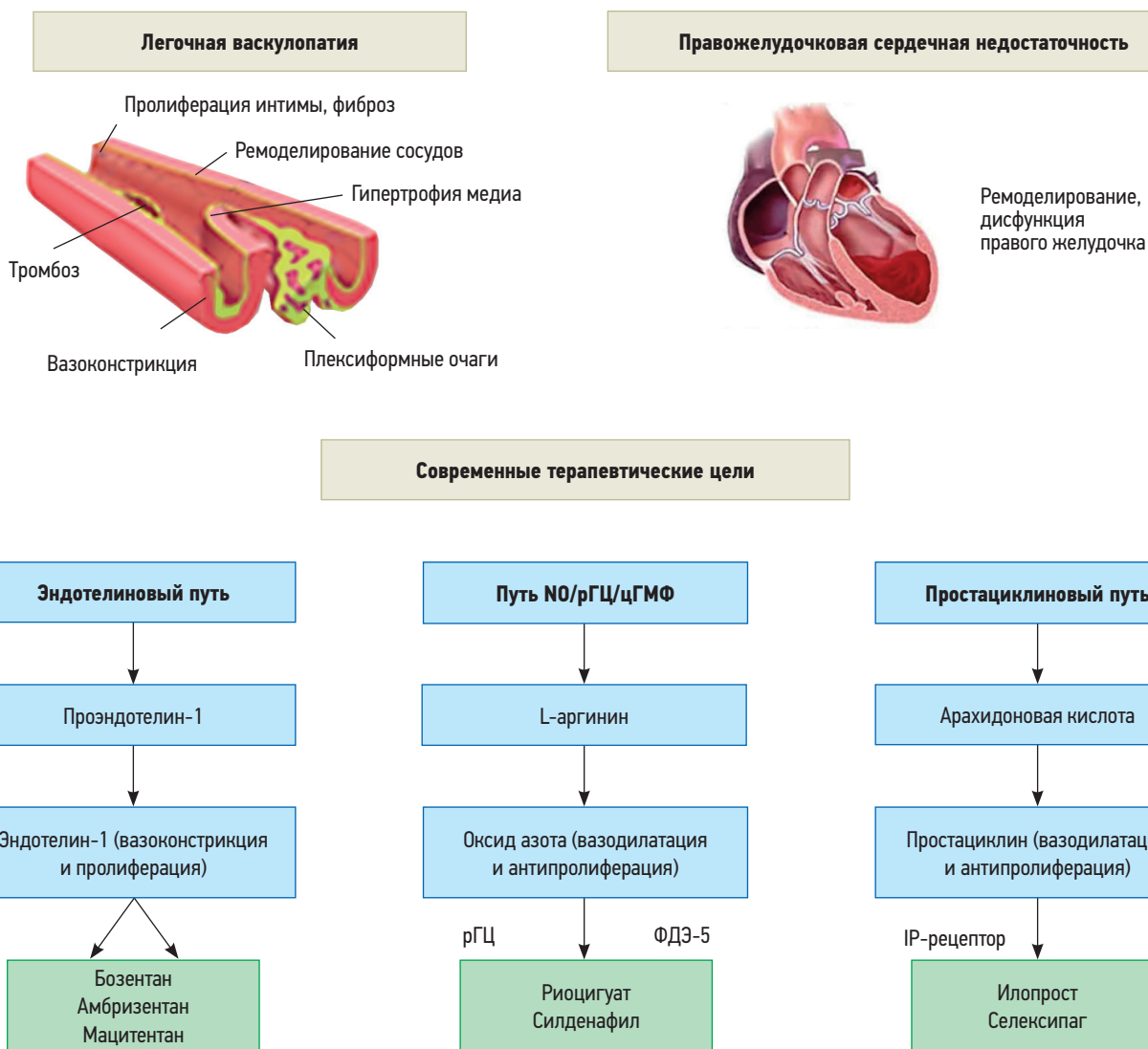


Рис. 5. Основные пути патогенеза ЛАГ и препараты патогенетической терапии
 Примечание: NO – оксид азота; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5; IP-рецептор – простациклиновый рецептор.

происходит вазодилатация — опосредованно через увеличение продукции NO и простаглицина [38].

К неселективным антагонистам рецепторов эндотелина (АРЭ) двойного действия относится препарат бозентан, тогда как амбризентан является селективным антагонистом рецептора эндотелина А. Тем не менее избирательное блокирование рецепторов эндотелина А или одновременное неселективное блокирование рецепторов А и В показали аналогичную эффективность при ЛАГ. Мацитентан является, в свою очередь, неселективным двойным антагонистом обоих типов эндотелиновых рецепторов и обладает уникальными физико-химическими свойствами, что выгодно отличает его от предшествующих препаратов. Эта особенность позволяет мацитентану надежно и длительно (> 25 ч) удерживать связь с рецепторами, обеспечивая тем самым вазодилатирующее и антипролиферативное воздействие на эндотелий легочных сосудов. Все 3 препарата одобрены в России для лечения ЛАГ [3].

Бозентан, препарат изученный в достаточном количестве РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [38, 39, 40], увеличивает время до клинического ухудшения, улучшает гемодинамические показатели и достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке [41]. Исследование EARLY с участием 168 пациентов с ЛАГ (ФК II) показало сходные с предыдущими результаты: увеличение пройденного расстояния в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) и снижение ЛСС у пациентов, принимавших бозентан в качестве монотерапии, через 6 мес. исследования по сравнению с плацебо [42]. Эта работа уникальна, так как впервые был достоверно продемонстрирован яркий положительный эффект ЛАГ-специфической терапии у относительно «легких» пациентов с ФК II. В двойном слепом исследовании

COMPASS-2 изучались преимущества последовательной комбинированной терапии, а именно добавление перорального бозентана к терапии у пациентов с ЛАГ, уже получающих силденафил в качестве монотерапии. Композитной конечной точкой было выбрано время до первого клинического события — ухудшение тяжести заболевания или смерти. Интересно, что в результате такая тактика не оказалось более эффективной, чем монотерапия силденафилом [43]. Эти очень важные данные послужили мощной предпосылкой к развитию идеи о целесообразности комбинированной ЛАГ-специфической терапии, у подавляющего большинства пациентов стартовой.

РКИ с амбризентаном ARIES-1 и ARIES-2 у пациентов с умеренной и тяжелой идиопатической ЛАГ (в основном ФК II и III по классификации ВОЗ) продемонстрировали эффективность этого препарата в отношении качества жизни пациентов, толерантности к физической нагрузке, гемодинамики легочных сосудов и времени до клинического ухудшения [44].

Особое место в исследовании антагонистов рецепторов к эндотелину занимает исследование SERAPHIN — наиболее масштабный проект по изучению лекарственных средств этого класса. Прием перорального мацитентана у 250 больных ЛАГ (от умеренной до тяжелой степени заболевания), по сравнению с плацебо, способствовал снижению риска заболеваемости и смертности на 30 и 45% соответственно. Преимущества мацитентана по влиянию на прогноз заболевания были убедительно продемонстрированы как в монотерапии, так и при комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами [45] (рис. 6).

Примечательно, что в настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое исследование UNISUS, в котором сравниваются 2 дозы мацитентана — 75 и 10 мг — у 900 пациентов с ЛАГ

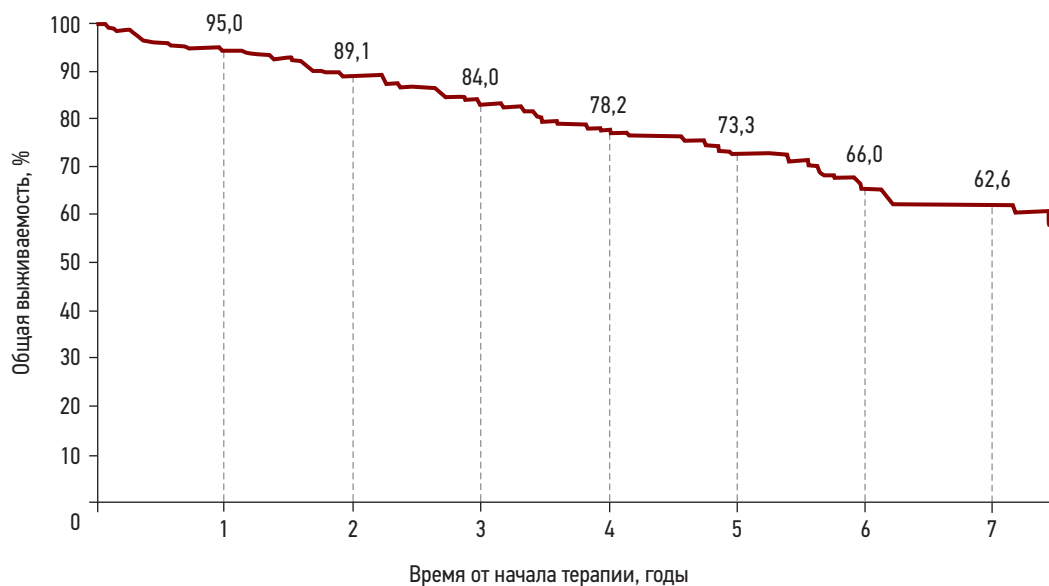


Рис. 6. Влияние мацитентана на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

ФК I и II. В качестве первичной конечной точки выбрана «заболеваемость—смертность» [46].

Важно помнить, что наиболее частые побочные эффекты АРЭ связаны с гепатотоксичностью и периферическими отеками. Согласно данным, умеренное повышение уровня аминотрансфераз происходит у 10% пациентов, принимающих бозентан (а иногда и амбризентан). Поэтому во время лечения бозентаном целесообразно ежемесячно контролировать показатели функцию печени [47]. Наименее гепатотоксичен среди АРЭ амбризентан. Низкий уровень гепатотоксичности характерен и для мацитентана [2]. Важно, что наиболее частым побочным эффектом у пациентов, принимающих амбризентан, является периферический отек выступает. Кроме того, все препараты класса АРЭ обладает тератогенным действием и не должны применяться во время беременности [48].

Одним из первых в изучении стартовой комбинированной терапии явилось исследование AMBITION с участием 500 пациентов, где была показана эффективность комбинации амбризентана и тадалафила — ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5). Оказалось, что назначение такой стартовой комбинации привело к значительному снижению частоты клинического ухудшения течения заболевания по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов [49].

Другое исследование, касающееся комбинированной терапии ЛАГ, заключалось в последовательной комбинации бозентана и тадалафила. В результате присоединение тадалафила существенно увеличилось расстояние в 6-МШТ и время до достижения контрольной точки, а также значимо улучшилось качество жизни пациентов. В неконтролируемом расширенном исследовании PHIRST-2 улучшение показателей 6-МШТ сохранялось в течение дополнительных 52 нед. [24].

Принимая во внимание результаты вышеуказанных исследований, в настоящее время у пациентов с ЛАГ низкого и промежуточного риска с отрицательным вазореактивным тестом без сопутствующих сердечных и легочных заболеваний рекомендуется начинать терапию сразу же с комбинации препаратов разных классов (АРЭ + ИФДЭ-5 или АРЭ + ИФДЭ-5 + агонисты простаглицлина у пациентов из группы высокого риска). В качестве средств монотерапии АРЭ рассматриваются, только если у пациента присутствуют другие легочные и/или сердечно-сосудистые заболевания [50].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

В основе патогенеза ЛАГ лежит недостаток продукции и обмена NO. Оксид азота активирует гуанилатциклазу и увеличивает синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток стенки сосудов микрокапиллярного русла легких, регулирует проницаемость эндотелия, а также предотвращает агрегацию тромбоцитов. Фосфодиэстераза 5-го типа

(ФДЭ-5) — фермент, разрушающий цГМФ. Соответственно, ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) осуществляют свое действие, предотвращая распад цГМФ и дополнительно повышая его уровни в клетках-мишенях [51].

Несколько РКИ (SUPER-1, SUPER-2) [36, 37], включавших пациентов с ЛАГ, которые получали силденафил, подтвердили благоприятное влияние препарата на толерантность к физической нагрузке, клиническую картину заболевания и показатели гемодинамики [52, 53]. Одобренная доза силденафила при лечении ЛАГ составляет 20 мг 3 раза в сутки [3].

В настоящее время применение иФДЭ-5 при ЛАГ в монорежиме может быть показано только пациентам с легочными и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

В исследовании PHIRST еще один препарат из класса иФДЭ-5, тадалафил (не зарегистрирован для лечения ЛАГ в РФ), при использовании в дозе 40 мг позволял увеличить расстояние 6-МШТ и время до клинического ухудшения, по сравнению с плацебо [50].

Основные побочные эффекты этой группы препаратов — головная боль, приливы, диспепсия, боли в мышцах и суставах. Необходимо помнить, что совместное применение силденафила с органическими нитратами, а также с риоцигуатом противопоказано из-за высокого риска симптомной гипотензии [51].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

На сегодняшний день этот класс представлен риоцигуатом, предназначенным для перорального приема. В отличие от ИФДЭ-5 он усиливает продукцию цГМФ путем непосредственной стимуляции растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) как в присутствии, так и в отсутствие эндогенного NO.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании риоцигуата (PATENT-1) принимали участие 443 пациента с симптоматической ЛАГ (ИЛАГ, семейной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией, приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия или амфетамина) [54]. Около 50% из них до исследования не получали лечения, остальные же принимали в первую очередь АРЭ (бозентан). Через 12 нед. перорального приема риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки достоверно увеличилось расстояние в 6-МШТ, снизились ЛСС, ФК заболевания и время до клинического ухудшения, по сравнению с плацебо. В последующем долгосрочном исследовании (PATENT-2) сообщалось об устойчивых преимуществах и аналогичном профиле безопасности риоцигуата уже при приеме в течение 2 лет [55].

В последние годы, достаточно широко обсуждается тактика перехода с одного препарата на другой в рамках одного класса. Это обусловлено тем, что, к сожалению, в ряде случаев не достигается удовлет-

ворительный клинический эффект от проводимого лечения. Особенно часто это демонстрирует силденафил, поскольку он воздействует только на молекулы NO, продуцируемые при ЛАГ, не позволяя им деградировать при блокаде фосфодиэстеразы-5. Но, давно известно, что у пациентов с ЛАГ продукция собственного эндогенного NO серьезно нарушена, а соответственно точка приложения у силденафила ускользает [56]. Риоцигуат – уникальный препарат, который стимулирует рГЦ независимо от количества собственного NO. В 24-недельном открытом неконтролируемом исследовании RESPITE изучались результаты замены иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов, не имевших адекватного ответа на терапию силденафилом [56]. Было показано улучшение ФК по ВОЗ у 54% пациентов с ЛАГ.

В 24-недельном РКИ REPLACE оценивалась стратегия переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат у 226 пациентов с ЛАГ, имеющих промежуточный риск летального исхода в течение 1 года [57]. В группе риоцигуата клиническое ухудшение произошло только в 1% случаев ($n = 1$) по сравнению с 9% ($n = 10$) в группе пациентов, получавших иФДЭ-5. Результаты работы свидетельствуют, что смена иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ с промежуточным риском летальности может быть потенциальным стратегическим вариантом для улучшения прогноза в этой группе больных.

Следует отметить, что риоцигуат обладает узким терапевтическим окном, поэтому необходима медленная (с интервалом в 2 нед.) титрация его дозы до максимально переносимой при тщательном контроле клинических проявлений ЛАГ и уровня системного артериального давления. Риоцигуат также обладает тератогенным эффектом и его применение у беременных противопоказано [3].

Аналоги простациклина и агонисты простациклиновых рецепторов

Известно, что у пациентов с ЛАГ происходит нарушение синтеза и обмена простациклина [33]. В норме, эндогенный простациклин, воздействуя на специфические рецепторы, вызывает увеличение продукции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В свою очередь, цАМФ запускает внутриклеточные метаболические процессы, приводящие к вазодилатации и ингибированию агрегации тромбоцитов [58]. Простациклин также обладает цитопротекторной и антипролиферативной активностью. Именно поэтому в клинической практике для коррекции дефицита простациклина применяются его синтетические аналоги.

Первоначально клиническое применение простациклинов начиналось с внутривенных форм (эпопростенола) и было основано на вазодилатирующих свойствах препаратов, доказанных в кратковременных исследованиях. Этот острый эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой сто-

роны, даже при отсутствии положительной реакции в остром тесте с эпопростенолом у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [59, 60]. Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Пока в РФ зарегистрирован только один препарат этой группы – илопрост, применяемый в виде ингаляций. К его основным недостаткам можно отнести необходимость частого введения вследствие короткого периода полураспада, резкие пики и спады концентрации лекарственного средства в плазме и невозможность дозирования во время сна [2].

Эффективность монотерапии ЛАГ илопростом была убедительно показана в исследовании AIR: улучшились показатели гемодинамики пациентов, повысилась толерантность к физической нагрузке, снизился ФК заболевания [61]. Однако в настоящее время ингаляционный илопрост чаще всего используется в составе комбинированной специфической терапии ЛАГ в дополнение к пероральным препаратам у больных с высоким риском прогрессирования заболевания [3] (рис. 7).

К основным побочным эффектам ингаляционного илопроста о которых следует помнить относятся головные боли, приливы, боли в нижней челюсти, кашель.

К пероральным непростаноидным селективным агонистам простаглицлиновых рецепторов относится относительно новый препарат селексипаг. По механизму действия он аналогичен илопросту, но является более селективным и активным агентом [62].

В исследовании GRIPHON, на сегодняшний день наиболее масштабным по количеству включенных пациентов (1 156 человек), пациенты с ЛАГ (ФК II или III) были рандомизированы в группы плацебо или селексипага. Около 80% участников до начала исследования получали стабильную дозу АРЭ, иФДЭ-5 или комбинацию этих препаратов, остальные 20% применяли только селексипаг. Эффект селексипага в значительной степени был обусловлен снижением частоты госпитализаций (14 vs 19%) и прогрессирования заболевания (7 vs 17%) и в незначительной степени – выживаемостью (смертность – 5 vs 3%) [63] (рис. 8).

Наиболее распространенными побочными эффектами этого препарата являются головная боль, диарея, тошнота и боль в нижней челюсти [3].

В одном из последних исследований по стартовой комбинированной терапии ЛАГ (TRITON) пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим лечения, назначалась начальная двойная (мацитентан + тадалафил) или тройная (мацитентан + тадалафил + селексипаг) комбинированная терапия [64]. Данное исследование не продемонстрировало преимущества тройной терапии, по сравнению с двойной стартовой, но подтвердило, что существенные улучшения в гемодинамических показателях и толерантности к физической нагрузке может быть получено при начальном комбинированном лечении (АРЭ + иФДЭ-5) [3].

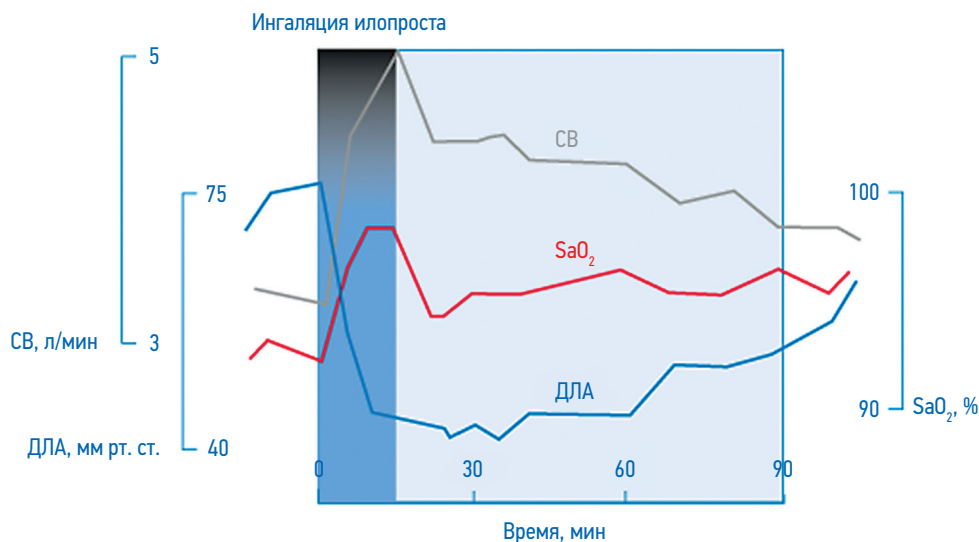


Рис. 7. Влияние ингаляционного илопроста на гемодинамику и газообмен при легочной артериальной гипертензии
Примечание: СВ – сердечный выброс; ДЛА – давление в легочной артерии; SaO₂ – сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом.

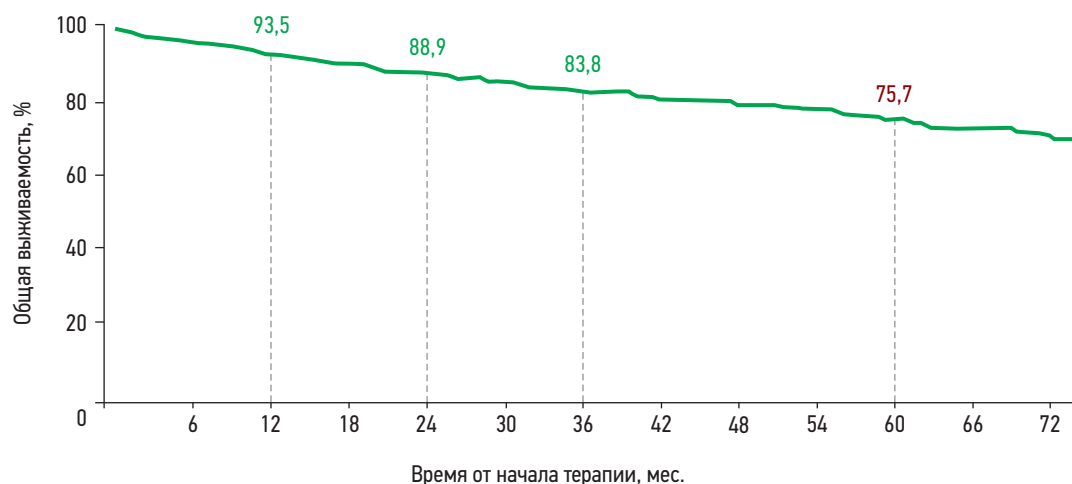


Рис. 8. Влияние селексипага на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

Заключение

Таким образом, ЛАГ остается крайне тяжелым заболеванием с драматичным прогнозом. Несмотря на появление современных диагностических программ и инновационных методов имидж-диагностики, своевременная постановка диагноза по-прежнему весьма трудна и порой бывает запоздалой. На сегодняшний день в РФ доступны все группы лекарственных препаратов для терапии пациентов с этим заболеванием. Тактика лечения на современном этапе в обязательном порядке должна включать комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, более того, в подавляющем большинстве случаев – уже на начальном этапе. Такой подход позволяет постепенно менять прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ.

Литература

1. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801913.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the Eu-

- ropean Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022; 43(38): 3618–3731.
4. B. Maron, E. Hess, T. Maddox et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the VA-CART Program. *Circulation* 2016; 133: 1240–1248.
5. Trulock E, Edwards L, Taylor D, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Lung and Heart-lung Transplant Report—2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 625.
6. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и соавт. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(12): 1–70; 4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
7. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–2086.
8. Kuhr FK, Smith KA, Song MY, Levitan I, Yuan JX. New mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of Ca^{2+} signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1546–1562.
9. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
10. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 328–337.
11. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
12. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
13. Tuber RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium*. *Clin Chest Med* 2001; 22: 405–418.
14. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 321–327.
15. Meyrick B. The pathology of pulmonary artery hypertension. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 393.
16. Galie N., Rubin L.J., et al. Pulmonary Arterial Hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *Am Coll of Cardiology J* 2004; 12: 5S–12S.
17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
18. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 493.
19. Wronski SL et al. The role of noninvasive endpoints in predicting long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020; 198(1): 65–86.
20. Montani D, Girerd B, Jais X et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J*. 2020; 58: 2004229.
21. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl.): D13–D21.
22. Eyries M, Montani D, Girerd B et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
23. López-Candales A., Dohi K., Rajagopalan N. et al. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2005; 3: 23–32.
24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
26. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(6): 605–619.
27. Ray JC, Burger C, Mergo P et al. Pulmonary arterial stiffness assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging is a predictor of mild pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(10): 1881–1892.
28. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
29. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q et al. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013; 36: 177–181.
30. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hyperten-

sion: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678.

31. Fishman AP, McGoon MD, Chazova IE et al. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. In: Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world 1998. Accessed March 4, 2002.

32. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Europ. Heart. J.* 2004; 25: 2243–2278.

33. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65.

34. Galie N, Delcroix M, Ghofrani A et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014; 35: 10.

35. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A246.

36. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126) 338–346.

37. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel K et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.

38. Denton C.P., Humbert M., Rubin L. et al. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(10): 1336–1340. doi: 10.1136/ard.2005.048967.

39. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004; 24(3): 353–359. doi: 10.1183/09031936.04.00028404.

40. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N. et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol.* 2008; 127(1): 27–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.078.

41. Simonneau G., Galie N., Jansa P. et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2): 332–339. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.179.

42. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46(2): 405–413. doi: 10.1183/13993003.02044-2014.

43. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346(12): 896–903.

44. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117(23): 3010–3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.

45. Simonneau G., Channick R.N., Delcroix M. et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: Insight from SERAPHIN. *Eur Respir J.* 2015; 46(6): 1711–1720. doi: 10.1183/13993003.00364-2015.

46. McLaughlin V., Hoepfer M., Tamura Y. et al. UNISUS study design: a phase 3 superiority study comparing the efficacy, safety, and tolerability of macitentan 75 mg vs macitentan 10 mg in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Heart J.* 2022; 43(2): ehac544.1929. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.1929.

47. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30(2): 338–344. doi: 10.1183/09031936.00138706.

48. Clozel M., Maresta A., Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 218: 199–227. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_9.

49. Vachiery J.L., Galie N., Barbera J.A. et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38(2): 194–202. doi: 10.1016/j.healun.2018.11.006.

50. Galie N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al.; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119(22): 2894–903.

51. Padda I.S., Tripp J. Phosphodiesterase Inhibitors. [Updated 2022 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

52. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148–2157. doi: 10.1056/NEJMoa050010.

53. Rubin L.J., Badesch D.B., Fleming T.R. et al.; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest.* 2011; 140(5): 1274–1283. doi: 10.1378/chest.10-0969.

54. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al.; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330–40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.

55. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arte-

rial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015; 45(5): 1303–1313. doi: 10.1183/09031936.00090614.

56. Hooper M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016.

57. Hooper M.M., Al-Hiti H., Benza R.L. et al.; REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(6): 573–584. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4).

58. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2(2): 123–137. doi: 10.1007/BF03256644.

59. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99: 1197.

60. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–491.

61. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2009; 18(111): 29–34. doi: 10.1183/09059180.00011111.

62. Kuwano K., Hashino A., Noda K. et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 326(3): 691–699. doi: 10.1124/jpet.108.138305.

63. Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26): 2522–2533. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.

64. Chin K., Sitbon O., Doelberg M. et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(14): 1393–1403. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.057.

Информация об авторе

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

РАЗДЕЛ 11

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ГЛАВА 1. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Л.В. Колобухина, Д.Г. Солдатов

CHAPTER 1. VIRAL INFECTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT

Liudmila V. Kolobukhina, Dmitry G. Soldatov

Памяти профессора Святослава Георгиевича Чешика

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенные инфекционные заболевания человека. Основаниями для объединения их в группу служат воздушно-капельный путь передачи возбудителя и развитие ключевого патологического процесса в дыхательных путях со сходной клинической симптоматикой. Высокая заболеваемость обусловлена широким генетическим разнообразием возбудителей, непродолжительным иммунитетом и способностью ряда вирусов персистировать в организме человека.

Респираторные вирусы играют значительную роль в формировании, а в дальнейшем могут выступать важнейшими триггерами обострений бронхиальной астмы (БА), аллергических заболеваний, хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания. Существует прямая связь обострений БА с ОРВИ, отмечается корреляция между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализаций в связи с обострением бронхиальной астмы. Наиболее ярко это проявляется у детей, но также характерно для взрослых. До 80% всех обострений БА имеют вирусную этиологию. С другой стороны, дети и подростки с аллергическими заболеваниями склонны к частым ОРВИ. Респираторные вирусы вызывают не только обострения обструктивных заболеваний бронхолегочной системы, но и могут способствовать развитию аллергии. Отмечено четкое совпадение перенесенной в раннем детском возрасте респираторной инфекции и дебюта сенсibilизации к аэроаллергенам. Не менее важна роль респираторных вирусов и в обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): респираторная вирусная инфекция приводит к наиболее серьезному и длительному обострению болезни, а также с большей вероятностью – к госпитализации. Изучение патофизиологических механизмов формирования вирус-индуцированных заболеваний легких остается актуальной задачей современной медицины.

Вирусы, вызывающие заболевания респираторного тракта, относятся к разным таксономическим группам, отличаются по структуре и биологиче-

ской характеристике и входят в 7 семейств: РНК-содержащие *Orthomyxoviridae* (*Influenza {A, B, C} virus*), *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*, *Metapneumovirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picobirnaviridae* (*Rhinovirus*, *Enterovirus*), *Coronaviridae* (*Coronavirus*), а также ДНК-содержащие *Adenoviridae* (*Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*) [1]. В настоящее время насчитывается более 200 вирусов, способных вызвать заболевания дыхательных путей, особенности клинической картины которых обусловлены тропизмом возбудителей к определенным участкам респираторного тракта (табл. 1).

Особое место в этиологической структуре ОРВИ занимает грипп, ежегодные эпидемии которого наносят значительный социально-экономический ущерб обществу – около 14,6 млрд долл. в год расходуется в мире на лечение вызванного этим вирусом заболевания и осложнений [2]. По данным Академии труда и социальных отношений, потери российской экономики от эпидемии гриппа в 2020 г. оценивались в 700 млрд руб. [3]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 60% случаев летальности от гриппа связаны с вирус-ассоциированными осложнениями (пневмонией, сепсисом, поражением центральной нервной системы [ЦНС]). В группе риска по тяжелому течению гриппа находятся дети раннего возраста, беременные и лица старше 60 лет, имеющие сопутствующие заболевания. Многократно возрастает риск смерти от гриппа и пневмонии при сочетании с хронической патологией сердечно-сосудистой системы и легких (870 : 100 000 населения), с сахарным диабетом (481 : 100 000) [4]. Пандемия 2009–2010 гг., вызванная вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 свиного происхождения, была объявлена ВОЗ 11 июня 2009 г., когда заболеваемость регистрировалась уже в 73 странах мира. В РФ 1-й случай гриппа А(H1N1)pdm09, подтвержденный изоляцией вируса, был зарегистрирован 21.05.2009 у пациента, прибывшего из США [5]. Пандемический вирус, в отличие от эпидемических штаммов гриппа, обладал способностью инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать тяжелое вирусное повреждение лег-

Таблица 1. Вирусы и основные симптомы поражения дыхательных путей

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирусы	Семейство (род)
Ринит, фарингит	Риновирусы	<i>Picornaviridae (Rhinovirus)</i>
Ринофарингит	Энтеровирусы (Коксаки А21; В1, 3, 4, 5; ЕСНО-вирусы 4, 8, 20 и др.)	<i>Picornaviridae (Enterovirus)</i>
Геморрагический конъюнктивит	Энтеровирус 70, Коксаки А24, ЕСНО-вирус 7	<i>Picornaviridae (Enterovirus)</i>
Трахеит, ринофарингит	Вирусы гриппа А, В, С	<i>Orthomyxoviridae (Influenzavirus A, B, C)</i>
Геморрагический отек легких	Грипп А, В, вирус гриппа А птиц H5N1	<i>Orthomyxoviridae (Influenzavirus A, B)</i>
Ларингит	Вирусы парагриппа, серотипы 1–4	<i>Paramyxoviridae (Paramyxovirus)</i>
Бронхит, бронхолит, пневмония	Респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, бокавирус	<i>Paramyxoviridae (Pneumovirus, Metapneumovirus); Parvaviridae (Bocavirus)</i>
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	HAdV-A12, 18, 31; HAdV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; HAdV-C1, 2, 5, 6; HAdV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51; HAdV-E4; HAdV-F40, 41	<i>Adenoviridae (Adenovirus)</i>
Фарингит, гастроэнтерит, первичная вирусная пневмония	Коронавирус человека (HCoV –NL 63, 229E NKU1); ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV-SARS coronavirus), БВРС-ассоциированный коронавирус (MERS-CoV-MERS coronavirus), коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2)	<i>Coronaviridae (Alphacoronavirus, Betacoronavirus)</i>
Кардиопульмональный синдром	Вирусы Син-Номбре, Байо, Блэк-Крик-Кэнал, Нью-Йорк	<i>Bunyaviridae (Hantavirus)</i>

Примечание: ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром; БВРС – ближневосточный респираторный синдром.

ких вследствие смешанной $\alpha 2$ -3/ $\alpha 2$ -6-рецепторной специфичности [6]. За короткий период времени вирус с новыми антигенными свойствами распространился среди неиммунного населения 211 стран мира. Пандемический грипп ассоциировался с ростом тяжелых форм заболевания и летальности, особенно у лиц в возрасте < 40 лет и беременных [6–11]. Согласно официальным статистическим данным, в РФ с августа 2009 г. по ноябрь 2010 г. заболели гриппом 58 276 816 чел., из них в среднетяжелой форме 67,1%, в тяжелой – 12%. Подавляющее большинство заболевших относились к возрастной группе < 50 лет (97,6%), из них < 39 лет – 82,6% [12].

В настоящее время высокий уровень эпидемической опасности в мире определяют заболевания, связанные с коронавиральными инфекциями, такие как новая коронавирусная болезнь-2019 (*CoronaVirus Disease 2019 – COVID-19*) и ближневосточный респираторный синдром (*Middle East respiratory syndrome – MERS*), а также заболевания, вызванные вирусами гриппа птиц А(H5N1) и А(H7N9) [13].

Грипп

Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, которое включает 3 рода: *Influenza A virus*, *Influenza B virus* и *C virus*. Эпидемическую и медицинскую значимость имеют вирусы гриппа А и В, в то время как вирус гриппа С вызывает спорадическую заболеваемость. Антигенное многообразие свойственно только вирусу гриппа А: различные его варианты по-

ражают птиц, млекопитающих и человека, регулярно вызывают эпидемии и пандемии с огромным охватом населения многих стран мира. Медленное накопление точечных мутаций в поверхностных белках вируса соответствует генетическому дрейфу, на скорость которого влияет популяционный иммунитет в системе «вирус–хозяин». Постепенно вирусная популяция выходит из-под контроля коллективного иммунитета, в результате с определенной периодичностью возникает доминирующий дрейф-вариант, что является основанием для замен в составе гриппозных вакцин. Скачкообразное изменение антигенных и других свойств вируса происходит в результате процесса реассортации, когда возникают высококонтагиозные штаммы, действие которых характеризуется быстрым вовлечением неиммунного населения многих стран мира за короткий промежуток времени. Природный резервуар вирусов гриппа А – птицы водного и околоводного комплекса [14].

Вирусы гриппа А и В имеют сферическую форму и липопротеиновую оболочку, включающую 3 вирусных белка у вируса гриппа А и 4 – у вируса гриппа В. Гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА) – основные поверхностные гликопротеины оболочки вирусов гриппа, обеспечивающие его проникновение и распространение в клетках. В настоящее время известны 17 подтипов НА (в человеческой популяции циркулируют Н1, Н2, Н3) и 9 подтипов NA (у вирусов гриппа человека – N1, N2). Согласно международной номенклатуре, обозначение штамма вируса включает род, место, номер и год изоляции, серотип НА и NA. Например: А/Калифорния/7/2009(Н1N1)

pdm09, А/Виктория/361/1/(H3N2), В/Массачусетс/02/2012. HA является высокоспецифичным белком, к которому вырабатываются типоспецифические антитела. В структуре нуклеокапсида содержатся рибонуклеопротеиновые тяжи, включающие сегментированную РНК и 4 белка, что позволяет каждому сегменту вирусной РНК реплицироваться в клетке самостоятельно. Этот процесс лежит в основе образования вирусов-реассортантов внутри одного рода. Вирусы гриппа А, циркулирующие среди людей, млекопитающих и птиц, способны обмениваться генетическим материалом, в результате образуются штаммы с новыми антигенными свойствами. Все известные пандемии были вызваны штаммами-реассортантами вирусов гриппа А человека, млекопитающих и птиц.

Инфекционный процесс начинается с момента взаимодействия вируса с клеточной мембраной, когда рецепторный остаток HA1 связывается с остатком сиаловой кислоты. Характер связи между сиаловой кислотой и галактозой определяет видовую и тканевую специфичность клеточных рецепторов хозяина [15]. Этиологическим агентом пандемии 2009 г. являлся вирус-реассортант 2 генотипов вируса гриппа свиней (H1N1) – американского и евразийского, содержащий, кроме того, генетический материал от эпидемических и птичьих штаммов-предшественников. Эпидемическая ситуация в мире остается напряженной в связи с тем, что высоковирулентные вирусы гриппа птиц А(H5N1) оказались способны вызывать у людей заболевания, неуклонный рост которых наблюдается уже > 20 лет. В настоящее время заболевание регистрируется в 21 стране, общее число случаев составляет 868, из них 457 (52,6%) – с летальным исходом. Кроме того, начиная с 2013 г. у 1 568 заболевших, с летальным исходом – у 616 (39,3%), установлена этиологическая роль вируса птичьего гриппа А(H7N9) после контакта с зараженной птицей. Убедительных и документированных случаев передачи вирусов гриппа птиц от человека к человеку в настоящее время не установлено.

Эпидемиология

Вирусы гриппа А, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. Пандемия гриппа 1918–1920 гг., в короткий срок охватившая весь мир, была самой тяжелой из четырех, возникших в XX в., по уточненным данным, умерли > 100 млн человек [16]. Результаты ретроспективного анализа серологических исследований показали принадлежность возбудителя к субтипу вируса гриппа А (H1N1), который в последующие годы (до 1952 г.) циркулировал в человеческой популяции и в последующем послужил этиологическим фактором нескольких эпидемий [17]. Пандемия 1957 г. была вызвана вирусом гриппа А(H2N2), пандемия 1968 г. – субтипом H3N2. Установлено, что в обоих случаях вирусы появились в результате реассортации

генов вируса человека и птиц. В межпандемические периоды циркулируют штаммы, появившиеся в результате антигенного дрейфа с тем же подтипом гемагглютинаина. Особенности циркуляции вирусов гриппа А в биосфере и формирование природного резервуара в популяции птиц водного и околоводного комплекса, отражающие основные положения зооантропонозной теории, позволили отнести грипп, вызванный вирусом гриппа А, к типичным зооантропонозам. Вирусы гриппа В и С вызывают заболевания только у человека. Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимнее время, спорадическая заболеваемость может выявляться и в другие месяцы. Пути передачи гриппозной инфекции – воздушно-капельный и контактно-бытовой с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Основным источником инфекции – больной человек; кроме того, эпидемическую опасность представляют больные с легкими формами гриппа, имеющие множественные контакты со здоровыми людьми.

Вирус гриппа А(H1N1)pdm09, вызвавший пандемию, являлся реассортантом 2 генетических линий вируса гриппа А(H1N1) свиней – американской и евразийской [18]. Установлено, что в формировании пандемического варианта вируса гриппа А(H1N1)pdm09 приняли участие и «птичьи» предшественники [19]. Вирус получил возможность распространяться в человеческой популяции в следствие смены рецепторной специфичности с $\alpha 2-3$ на $\alpha 2-6$. В результате масштабных молекулярно-генетических исследований, проведенных под руководством акад. РАН Д.К. Львова, показано, что при условиях способствующих мутации аспарагиновой кислоты на аспарагин или глицин в позиции 222 рецептор-связывающего сайта субъединицы HA1 гемагглютинаина вирус меняет специфичность с $\alpha 2-6$ на $\alpha 2-3$ и поражает нижние дыхательные пути, вызывая вирусное повреждение легких [20].

В Российской Федерации с мая по август 2009 г. регистрировали в основном «завозные» случаи заболевания, вызванные пандемическим штаммом А(H1N1)pdm09, а с сентября 2009 г. вирус активно распространился по административным территориям страны. В эпидемический процесс были вовлечены прежде всего люди молодого и среднего возраста. Высокий риск летального исхода имели беременные, дети, основная летальность регистрировалась в возрастной категории до 50 лет. К факторам серьезного риска тяжелого течения относились лица с сопутствующими заболеваниями.

Характерной особенностью последних десятилетий является одновременная циркуляция 3 вирусов гриппа – А(H1N1), А(H3N2) и В, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости с разной долей их активности.

Патогенез

Вирусы гриппа обладают тропностью к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных

путей, имеющих рецепторы с $\alpha 2-6$ -аффинностью. Инфекционный процесс развивается быстро: показано, что заражение культуры клеток вирусом приводит к изменениям их ультраструктуры уже через 6 ч после инфицирования, а через 20 ч цитодеструкция достигает максимума и определяются выраженные признаки цитотоксического действия, цитоплазма клеток содержит множество вакуолей с вирионами гриппа [21].

Поражение эпителия трахеи и бронхов характеризуется процессами дегенерации, некроза и десквамацией пораженных клеток. Морфологические особенности с очагами инфильтрации в области трахеи определяются уже в первые дни болезни с максимальной выраженностью на 3–5-е сутки [22]. Вирусемия развивается вслед за репродукцией вируса к концу 1-х суток болезни. Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение сосудистой системы, возникающее вследствие токсического действия вируса.

Одним из основных механизмов влияния вируса гриппа на сосудистую систему является образование свободных радикалов кислорода (O_2). С генерированием активных форм кислорода (АФК) связаны процессы протеолитической активности вируса гриппа, деструкцией стенок капилляров и развития отека легких. Образующиеся в процессе генерации АФК гидроперекиси взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции. Лизосомальные ферменты – эластаза, катепсины, коллагеназа, секретируемые нейтрофилами, – повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что способствует распространению гриппозной инфекции и вирусемии.

Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение микроциркуляции является причиной возникновения геморрагических проявлений – от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Основной чертой репаративного процесса слизистой оболочки трахеи и бронхов является метаплазия цилиндрического эпителия с вовлечением в патологический процесс подслизистой ткани и сосудистой сети. Эти изменения более интенсивны в трахее и крупных бронхах, при гриппе А(Н1N1)pdm09 – в средних, мелких бронхах, бронхиолах и альвеолах. Степень выраженности морфологических изменений зависит от сроков болезни: дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов с небольшими очагами инфильтрации в верхней части трахеи имеются уже на 1–2-й день болезни, к 3–5-му дню нарастают по интенсивности и сохраняются до 7-го дня, а нередко и позже. Гнойный, фиброзно-геморрагический трахеобронхит связан с активацией бактериальной флоры, что нередко наблюдается уже в первые дни болезни.

Выделяют 4 фазы изменений в легких [23].

1. Фаза сосудистого полнокровия: на рентгенограмме определяется двухстороннее усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудистых теней.
2. Фаза интерстициального отека: присоединяется параваскулярный отек с вовлечением междольковых и альвеолярных перегородок.
3. Фаза альвеолярного отека: происходит пропотевание форменных элементов крови в альвеолы. Клинически этот период характеризуется одышкой, развитием гипоксемии, низкими показателями сатурации крови кислородом (SpO_2) и высоким риском развития вирусного повреждения легких. Как правило, картина соответствует 3–4-м суткам болезни.
4. Фаза диффузного альвеолярного отека: при рентгенографии определяются зоны отека, часто свидетельствующие о тотальном поражении легких.

Тяжелая дыхательная недостаточность при гриппе А(Н1N1)pdm09 связана с образованием блока альвеолокапиллярной мембраны, не позволяющей осуществлять транспорт O_2 [24]. Смешанная рецепторная специфичность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 приводит к селекции вируса с выраженным пневмотропным действием. Установлена корреляционная связь между тяжестью заболевания и превышением $\alpha 2-3$ -рецепторной специфичностью по отношению к $\alpha 2-6$ [25]. Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) выявляется в подавляющем большинстве летальных случаев в ранние сроки болезни. Фиброз ткани легких как исход ДАП определяется в более поздние сроки [22].

В основе повреждения миокарда и нервной системы лежит изменение сосудистой стенки с ее высокой проницаемостью. По мнению большинства исследователей, процесс носит инфекционно-аллергический характер, однако не исключена возможность тяжелейших летальных гриппозных миокардитов и менингоэнцефалитов [26].

Тяжелая системная воспалительная реакция при гриппе А(Н1N1)pdm09 характеризуется чрезмерной активацией иммунокомпетентных клеток с выбросом большого количества воспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ . В результате усугубляется повреждение сосудистой стенки, развиваются системное нарушение микроциркуляции, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и полиорганная недостаточность. Ряд авторов подчеркивают роль Toll-подобных рецепторов (TLR)-3 в активации цитокинового профиля [27]. У пациентов с тяжелой формой гриппа высокий уровень IL-8, -10 и -15 может наблюдаться на протяжении всего заболевания [28].

Переболевший человек приобретает типоспецифический устойчивый иммунитет, который сохраняется в течение многих лет. Повторные заболевания

обусловлены вирусами гриппа с измененными антигенными свойствами.

Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе короткий — от нескольких часов до суток. Клиническая картина характеризуется интоксикацией и симптомами поражения дыхательных путей. Начало острое (в ряде случаев возможен короткий продром) с ознобом, ломотой, общим недомоганием. Температура быстро достигает максимальных значений (39,5–40,0 °С) в течение нескольких часов в 1-е сутки болезни и, как правило, сопровождается нарастающей головной болью с локализацией в лобно-височной области. Характерны светобоязнь и ретроорбитальная боль, усиливающаяся при движении глазных яблок. Гриппу, в отличие от других ОРВИ, свойственно быстрое нарастание клинических симптомов. К началу 2-х суток, как правило, наблюдается развернутая картина болезни, в которой доминируют симптомы интоксикации: резкая головная боль, головокружение, боль в мышцах и суставах, выраженная слабость и сонливость. Могут наблюдаться ортостатические коллапсы, тошнота, рвота, менингеальные симптомы без изменения клеточного состава в спинномозговой жидкости, но всегда с признаками повышения внутричерепного давления вследствие гиперпродукции ликвора. В первые дни болезни характерен цианотичный оттенок губ, слизистых оболочек мягкого неба, задней стенки глотки, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции и выраженной интоксикации. Температура остается высокой в течение первых 2–3 суток, затем снижается ускоренным лизисом. Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном течении гриппа не превышает 5 суток. Как правило, в это время появляются признаки геморрагического синдрома: носовые кровотечения, петехиальные элементы на слизистой оболочке ротоглотки и коже.

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля в той или иной степени возникают у всех больных — как правило, к концу 1-х суток болезни. Характерны сухость слизистой оболочки глотки и набухание слизистой раковины носа, нередко с кровоточивостью. С первых дней болезни наблюдается яркая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с точечными кровоизлияниями на мягком небе. Цианотичный оттенок и зернистость в области мягкого неба, язычка и дужек являются важными диагностическими критериями в первые дни болезни, отличающими грипп от других ОРВИ. Характерен внешний вид больного: лицо гиперемировано, одутловато, определяется инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив. Кашель сухой, болезненный из-за трахеита. Аускультативно в легких нередко выслушиваются сухие хрипы.

Изменение сердечно-сосудистой системы при гриппе проявляется диффузным поражением миокарда вследствие токсического действия вируса. При

аускультации сердца определяются приглушенность тонов и мягкий систолический шум на верхушке, который исчезает после нормализации температуры. Частота сердечных сокращений соответствует температуре, у части больных может выявляться брадикардия. Стойкая тахикардия, как правило, встречается у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и является прогностически неблагоприятной. Артериальное давление чаще нормальное или умеренно сниженное. Электрокардиографические изменения (диффузное изменение миокарда, удлинение интервала *PQ*, снижение зубца *T*) имеют транзиторный характер.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широк: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы поражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-й день заболевания, когда на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) появляются клонико-тонические судороги и изменение сознания от заторможенности до глубокой комы. Выявляются очаговая симптоматика, стволовые симптомы с парезами черепных нервов, двигательными нарушениями по проводниковому типу. В отдельных случаях возможны миелитические симптомы и явления полирадикулонейропатии.

В клинической картине гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09, доминируют симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако часть пациентов за 1,0–1,5 суток отмечали недомогание, першение в горле и покашливание. Повышение температуры сопровождается ознобом в 96,5%. Головная боль (82,5%) локализуется в лобно-височной области и часто сопровождается головокружением (63,2%). Ведущими симптомами являются слабость (100%), боли в суставах и мышцах (82,5%), нередко наблюдаются тошнота (40,4%) и рвота (19,3%), при осмотре — цианоз губ и слизистой оболочки мягкого неба ротоглотки (100%). Диарея в первые 2 суток отмечается у 10–60% больных. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа, проявляется болезненным из-за трахеита (77,2%) непродуктивным кашлем (96,5%).

В клинической картине гриппа, осложненного ранней пневмонией (вирусная пневмония первых 2 дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирус-индуцированного острого повреждения легких (ОПЛ) с последующим развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При КТ-легких выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. Мультидолевое поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность (ДН) являются при-

знаками тяжелой вирусной пневмонии с высокой — в 80–100% случаев — потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальностью. В клинической картине на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливаются приступообразный кашель (в скудной мокроте определяются прожилки крови), одышка, артериальная гипотензия и развивается тяжелая гипоксемия. При аускультации легких дыхание ослаблено, прослушиваются множественные крепитирующие хрипы, $SpO_2 < 90\%$. Прогрессирующая гипоксемия вызывает необходимость в ИВЛ (70–100%) уже через 24–48 ч от начала болезни. Глубокая лейкопения, тромбоцитопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины являются маркерами неблагоприятного прогноза заболевания [29].

Вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония, бактериальными возбудителями которой являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и др., как правило, развивается после 5–7-го дня болезни и значительно ухудшает состояние пациентов. Присоединение бактериальной флоры в период еще активной гриппозной инфекции требует экстренной госпитализации из-за высокого риска быстрого прогрессирования болезни и перехода в тяжелую и крайне тяжелую форму. Пневмония, вызванная *S. aureus*, характеризуется высоким риском абсцедирования и летальностью до 70%.

Развитие вирусно-бактериальной пневмонии сопровождается новым подъемом температуры тела до фебрильных значений, кашель усиливается, приобретает влажный характер, часто появляются боль в грудной клетке при дыхании, образуется слизисто-гнойная мокрота с примесью крови, нарастают одышка и цианоз. При обследовании определяются укорочение перкуторного звука, ослабленное или жесткое дыхание, влажные или мелкопузырчатые хрипы. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в легких выявляются пневмонические очаги с участками консолидации. Пневмонии чаще бывают очаговыми или очагово-сливными. При выявлении небольшого пневмонического очага в клинической картине преобладают симптомы, присущие гриппу, в то время как при массивном поражении легочной ткани в клинической картине доминируют признаки, характерные для пневмонии. При пневмонии у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями сердца и легких тяжесть состояния зависит не только от выраженности общинфекционных проявлений, но и — в большей степени — от сердечно-сосудистой недостаточности. Гриппозная пневмония (третичная), развивающаяся на 3-й нед. от начала заболевания, как правило, связана с активацией грамотрицательной флоры.

Тяжелые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями и мультиорганным поражением, развитием полиорганной недостаточности и грубыми геморрагическими изменениями внутренних органов (геморрагический панкреатит,

геморрагический энтероколит, синдром почечной недостаточности, миокардит). Нарастающая дыхательная недостаточность, гипоксемия, острая почечная недостаточность, изменение сознания являются показаниями для лечения пациентов в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ).

Факторами риска тяжелого течения и летальности являются ожирение, беременность, особенно во 2–3-м триместрах, сопутствующие заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет.

Грипп, вызванный вирусом гриппа птиц А(Н5N1)

В мае 1997 г. в Гонконге от 3-летнего ребенка, умершего от пневмонии, осложненной синдромом Рея, был выделен вирус, идентифицированный как вирус А (Hong Kong/97/Н5N1). В этот период заболели всего 18 чел., 6 из них умерли. Вспышка заболевания среди населения в Гонконге по времени совпала с эпизоотией среди домашней птицы, вызванной вирусом гриппа птиц А(Н5N1) с 75% гибели поголовья. Установлено, что во всех случаях заражения произошли в результате контакта людей с инфицированной птицей или контаминации окружающих предметов. Вспышка 1997 г. послужила тревожным сигналом о возможности новой пандемии гриппа. В 2004 г. в ряде стран Юго-Восточной Азии стали вновь регистрироваться вспышки гриппа, вызванного вирусом Н5N1, с высоким процентом случаев смерти больных.

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, ранним поражением нижних дыхательных путей, развитием ОРДС и полиорганной недостаточности (поражения мозга, печени, почек). Продолжительность инкубационного периода колеблется от 1 до 7 дней, в среднем составляя 2–3 дня. Повышение температуры, кашель являются ранними и постоянными симптомами заболевания. Температура тела часто достигает гипертермических значений. Примерно у 1/2 больных наблюдается дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде повторной рвоты и диареи. Катаральные симптомы — ринит, боль в горле, как правило, умеренные. На 2–3-й день болезни появляется одышка, кашель приобретает влажный характер, мокрота с примесью крови. В этот период на рентгенограмме имеются диффузные изменения легочного рисунка, могут определяться отдельные инфильтраты с тенденцией к слиянию. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются ОРДС, почечная недостаточность, у детей младшего возраста описан менингоэнцефалит. В периферической крови характерны лейко-, лимфо- и тромбоцитопения. Летальность достигает 60%.

Продолжающиеся эпизоотии с проникновением вируса в свиньи популяции, рост случаев заболевания людей с высоким риском смертельных исходов свидетельствуют о реальной возможности появления нового штамма вируса с высокой пандемической потенциальностью [30].

Диагностика

Программа обследования больного гриппом должна включать в себя: клинический (развернутый) анализ крови, анализ мокроты, биохимический анализ крови, электрокардиографическое обследование, газовый состав и рН артериальной крови (при осложненном течении). Всем больным гриппом в ранние сроки показана рентгенография грудной клетки.

Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов методами флюоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментного анализа (ИФА), на выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток МДСК и куриных эмбрионах с последующим подтверждением в реакции гемагглютинации (РГА) и их идентификации в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА). Широко применяется метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с целью выявления специфической РНК для вирусов гриппа типа А с последующим субтипированием в отношении А(Н1N1), А(Н1N1) pdm09, А(Н3N2), А(Н5N1) и В. Активное внедрение в практическое здравоохранение метода ОТ-ПЦР в реальном времени позволяет верифицировать диагноз гриппа в течение нескольких часов. Индикация специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед., проводится в РТГА.

Лечение

В конце 2022 г. Министерство здравоохранения РФ утвердило последнюю версию клинических рекомендаций «Грипп у взрослых», разработанную Национальной ассоциацией специалистов по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского (НАСИБ) и Общероссийской общественной организацией «Российское научное медицинское общество терапевтов» [31]. Лечебный алгоритм включает в себя базисную (противовирусную), патогенетическую терапию, все способы респираторной поддержки и по показаниям — антибактериальные препараты.

Противовирусную терапию следует назначать не позднее 48 ч (оптимально — 24–36 ч), что обусловлено коротким инфекционным циклом вируса гриппа и быстрым развитием патологического процесса в респираторном тракте. Химиопрепараты прямого действия — осельтамивир (Тамифлю®) и занамивир (Реленза®) — являются высокоэффективными при пандемическом гриппе (150 мг в сутки *per os* и 10 мг в сутки ингаляционно *per os* в течение 5 суток соответственно). Кроме того, для лечения гриппа успешно применяется Номидес®, зарегистрированный в РФ препарат с антинейроминидазной активностью (действующее вещество — осельтамивир), в дозировке 150 мг в сутки на 2 приема. При тяжелых формах гриппа суточные и курсовые дозы удваиваются.

Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство, которое в процессе гидролиза преобразуется в активный метаболит балоксавир марбоксил, обладающий действием в отношении вируса гриппа. Балоксавир марбоксил воздействует на эп-зависимую эндонуклеазу (СЕН) — специфичный для вируса гриппа фермент в полимеразной кислой субъединице комплекса вирусной РНК-полимеразы. Тем самым балоксавир марбоксил ингибирует транскрипцию генома вируса гриппа, приводя к подавлению его репликации и прекращению выделения в течение 1 суток после приема у больных без факторов риска.

IFN-α-2b и IFN-γ человеческий рекомбинантный, вводимые интраназально, а также кагоцел обладают опосредованным противовирусным эффектом в отношении вирусов гриппа и не входят в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями.

Не рекомендуются для лечения гриппа производные адамантана и циклические амины (амантадин, римантадин) [32].

Методы лечения тяжелых форм гриппа подробно изложены в Клинических рекомендациях Российского респираторного общества [33] и методических рекомендациях «Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А(Н1N1): от диагностики до методов респираторной поддержки» [34, 35]. Помимо медикаментозного лечения, включающего в себя противовирусную, антибактериальную (по показаниям), глюкокортикостероидную (ГКС), муколитическую и кислородотерапию, лечение тяжелых форм гриппа, осложненных развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), может включать в себя различные методы респираторной поддержки (неинвазивную и инвазивную ИВЛ, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), дополнительные методы оксигенации — маневры рекрутирования, прональную позицию, высокочастотную осцилляционную вентиляцию, ингаляционный оксид азота и др.).

Проведение терапии антибактериальными препаратами системного действия (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота или ампициллин + сульбактам, цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), альтернативы — фторхинолоны) рекомендовано пациентам при подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии в соответствии с утвержденными рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией.

Задачами респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом, являются:

- коррекция нарушений газообмена (достижение парциального давления кислорода (P_aO_2) 55–80 мм рт. ст., SpO_2 88–95%);
- минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- оптимизация рекрутирования альвеол;
- раннее отлучение больного от респиратора;

- проведение комплекса специальных мероприятий, направленных на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Для инициации респираторной поддержки при отсутствии показаний к интубации обеспечивается ингаляция O_2 через носовые катетеры или ротоносовую маску. Скорость потока 5–10 л/мин позволяет поддерживать уровень $SpO_2 > 90\%$. Необходимым условием при НИВЛ является постоянный мониторинг сатурации крови. В то же время, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, НИВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией и/или ОРДС, вызванными вирусом гриппа А(Н1N1)09, то есть при тяжелой гипоксемической ОДН. В период пандемии большинство пациентов с ОДН нуждались в интубации и ИВЛ. Нарушение сознания, частота дыхания (ЧД) $> 35 \text{ мин}^{-1}$, $P_aO_2 < 60 \text{ мм рт.ст.}$, уровень $SpO_2 \leq 80\text{--}90\%$ являются показанием к переходу НИВЛ на ИВЛ с использованием дыхательного объема (V_T) 6 мл/кг [18]. Рассматриваются дополнительные методы улучшения оксигенации, такие как ЭКМО, рекрутирование — приемы, направленные на расширение альвеол [36]. Вопрос применения ГКС при осложненном гриппе остается дискуссионным. По мнению большинства исследователей, назначение ГКС целесообразно лишь при тяжелой пневмонии, осложненной септическим шоком.

Рекомендуются высокие дозы N-ацетилцистеина — препарата, влияющего на звенья патогенеза ОРДС. Антимикробная терапия проводится по показаниям, согласно методическим рекомендациям по интенсивной терапии больных гриппом А(Н1N1) pdm09.

Профилактика

Принципы профилактики гриппа следующие:

- специфическая иммунопрофилактика с использованием противогриппозных вакцин;
- избирательное проведение курсов сезонной профилактики с помощью специфических и неспецифических препаратов;
- экстренная профилактика заболеваний в период эпидемии гриппа;
- санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

Вакцинопрофилактике против гриппа в предэпидемический период подлежат в первую очередь лица из группы высокого риска развития осложнений: дети раннего и дошкольного возраста, люди в возрасте ≥ 65 лет и лица, имеющие в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, хроническую почечную недостаточность.

Вакцинопрофилактика позволяет не только снизить сезонную заболеваемость (с эффективностью 50–75%), но и уменьшить риск тяжелого и осложненного течения болезни [33].

Парагрипп

Вирусы парагриппа (*Paramyxoviridae*, род *Rubulavirus* HPIV-2, HPIV-4), род *Respirovirus* (HPIV-1, HPIV-3) [37]. Эти вирусы инфицируют человека, млекопитающих, птиц и рептилий [38].

Эпидемиология

Парагрипп распространен повсеместно. Подъем заболеваемости наблюдается в осенне-весенний период, спорадические случаи регистрируются в течение года. Источником инфекции является больной человек в первые дни болезни, когда (кашель, ринит) катаральные симптомы наиболее выражены. Путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Болеют люди всех возрастов, но больше подвержены инфицированию дети. HPIV-2 изолируется чаще в случае неосложненного течения, HPIV-3 — при осложненной форме (бронхит, пневмония) [39].

Патогенез

Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типичным является поражение слизистой оболочки гортани. Сужение просвета гортани обусловлено отеком слизистой оболочки, воспалительной клеточной инфильтрацией, гиперсекрецией слизистых желез и скоплением экссудата. Характер воспаления может быть катаральным, катарально-гнойным, фибринозно-гнойным и язвенно-некротическим. Следствиями возникшей обструкции являются гипоксия, гиперкапния, в тяжелых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения, возникает угроза отека мозга [40].

Клиническая картина

Инкубационный период длится 2–7 дней (чаще 3–4 дня). Заболевание начинается постепенно с катаральных симптомов и характеризуется медленным (в течение 2–3 дней) повышением температуры тела, не превышающей субфебрильных значений. Особенности лихорадочного периода заключается в более длительной и менее высокой, чем при гриппе, температуре. Длительность лихорадки у детей колеблется от 1 до 14 дней, у взрослых — от 1 до 8 дней. Головная боль и слабость наблюдаются у большинства больных, но выражены умеренно.

Разные отделы респираторного тракта вовлекаются в патологический процесс не в одинаковой степени. Ринит — наиболее частый симптом заболевания. Носовое дыхание затруднено из-за набухания слизистой оболочки носовых раковин; выделения серозные или слизисто-серозные. Фарингит отмечается примерно у каждого второго больного. Ларингит — типичное проявление парагриппозной инфекции. Боль в горле, сухой грубый кашель, охриплость голоса — основные признаки поражения слизистой оболочки гортани. У детей (чаще в возрасте 1–2 лет)

возможен стеноз гортани (круп). При вовлечении слизистой оболочки трахеи вероятен стенозирующий ларинготрахеит. Круп может развиваться в различные сроки от начала болезни — от первых часов заболевания до 2–3 суток и позднее. Характеризуется триадой симптомов — изменением тембра голоса (охриплостью), «лающим» кашлем, шумным стенотическим дыханием [41, 42].

В зависимости от выраженности клинических проявлений крупа и затруднения дыхания выделяют 4 степени стеноза гортани, степень тяжести которого определяет выраженность отека (табл. 2). У детей раннего возраста тяжелый стеноз гортани (II–III степени) может развиваться на ранних стадиях заболевания.

У взрослых течение болезни, как правило, благоприятное. Затянувшиеся бронхиты, особенно при наличии слизисто-гнойной мокроты, связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Пневмония относится к частым и серьезным осложнениям. Для раннего ее возникновения характерны выраженный токсикоз и нередко тяжелое течение.

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусных антигенов методами ПЦР, МФА, выделением вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток *Hep-2* с последующим подтверждением в РГА (реакция гемагглютинации с эритроцитами морской свинки) и их идентификации в РТГА, реакции связывания комплемента (РСК) и реакции нейтрализации (РН). Оценку динамики специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 дня, проводят в РТГА и РСК.

Лечение

Противовирусная терапия включает Ингавирин[®], Арбидол[®]. При высокой температуре тела рекомендуются жаропонижающие средства — парацетамол, ибупрофен в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Широко применяются препараты, стимулирующие мукоцилиарный клиренс: амброксол, а также флуимуцил, обладающий антиоксидантными и антитоксическими свойствами.

Таблица 2. Классификация синдрома крупа

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
I степень (компенсированная стадия)	Охриплость голоса, сухой «лающий» кашель. Затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке. Цианоза нет. Гипоксемии нет или она незначительна ($P_aO_2 > 70$ мм рт. ст.). Гиперкапнии нет. Продолжительность стеноза — от нескольких часов до 1–2 суток
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	Дыхание шумное с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Беспокойство. Периоральный цианоз. Гипоксемия ($P_aO_2 < 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Явления стеноза гортани сохраняются до 3–4 дней
III степень (декомпенсированная стадия)	Дыхание шумное с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины. Ослабление дыхательных шумов в легких. Парадоксальный пульс. Цианоз губ, акроцианоз. Беспокойство выраженное. Гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст.). Гиперкапния ($P_aCO_2 > 45$ мм рт. ст.). Комбинированный или только респираторный ацидоз
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	Выраженные признаки дыхательной недостаточности. Дыхание поверхностное с нарушением ритма. Общий цианоз. Явления капилляростаза. Температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр. Дыхание в легких едва прослушивается. Тенденция к брадикардии. Кома. Гипоксемия ($P_aO_2 < 50$ мм рт. ст.). Гиперкапния ($P_aCO_2 > 70$ мм рт. ст.)

Примечание: P_aO_2 — парциальное давление кислорода; P_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

ми, и др. В случаях осложнения парагриппа крупом у детей лечебную помощь оказывают в специализированном отделении, оборудованном парокислородными камерами. Существенное место в лечении крупа принадлежит ГКС (ингаляционно в виде аэрозоля или парентерально у тяжелых больных), оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие.

Коронавирусная инфекция

Этиология

Первый коронавирус человека HCoV-B814 (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Bynoe от больных с гриппоподобными симптомами. Согласно современной токсонимической классификации, все известные коронавирусы человека и животных разделены на 4 рода: *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- и *Delta-coronavirus*. Коронавирусы человека – HCoV-229E (*Alphacoronavirus*) и HCoV-OC43 (*BetaCoV-1-Betacoronavirus 1*) широко распространены и вызывают легкие и среднетяжелые заболевания. Особое место занимает род *Betacoronavirus*, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний – SARS-CoV и MERS-CoV [43, 44].

Эпидемиология

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъем заболеваемости – зимой и ранней весной, когда эпидемическая значимость ее колеблется от 15 до 33,7%. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путем. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стертой формой заболевания [45–47]. В структуре ОРВИ коронавирусная инфекция среди госпитализированных пациентов в среднем составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы от 6,8 до 28,6%). Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Иммуитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции [48].

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун впервые было выявлено и описано Карлом Урбани ранее неизвестное заболевание – тяжелый острый респираторный синдром (*Severe acute respiratory syndrome* – SARS). Весной 2003 г. был установлен этиологический агент – вирус SARS, относящийся к семейству коронавирусов [49]. Его природный резервуар – летучие мыши [50]. Предполагается, что в человеческую популяцию SARS-CoV проник от мелких диких млекопитающих (гималайских циветт), мясо которых жители Юго-Восточной Азии употребляют в пищу [51]. По данным ВОЗ, на август 2003 г. в 30 странах мира было зарегистрировано 8 422 случая заболевания.

Наиболее широкое распространение SARS-ассоциированное заболевание получило в странах

Юго-Восточной Азии (Китае, Гонконге, Тайване, Сингапуре, Вьетнаме) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания SARS зарегистрированы также в странах Европы (Франции, Германии, Италии, Ирландии, Румынии, Испании, Швейцарии, Великобритании), Южной Америки (Бразилии), в Японии, Малайзии, Таиланде и Южной Африке. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре и Канаде [43].

Первый случай MERS был зарегистрирован в конце марта 2012 г. в Иордании – больной вернулся после посещения Саудовской Аравии [10]. Летальность составила 36,4%, к началу 2013 г. повысившись до 41,2%, а в мае того же года – уже до 64,4%. Основная заболеваемость (95% всех подтвержденных случаев) наблюдалась в восточной части Саудовской Аравии. «Завозные» случаи были выявлены и в других странах Ближнего Востока (Иордании, Катаре, ОАЭ), а также Северной Африки (Тунисе), в странах Европы (Франции, Германии, Италии, Великобритании). По заключению экспертов Международного комитета по таксономии вирусов, возбудитель MERS получил название MERS-CoV и место в таксономической системе вирусов [52, 53].

В мае 2015 г. в Республике Корея возникла вспышка, началом которой считают случай заболевания мужчины 68 лет, прибывшего из Бахрейна и Саудовской Аравии, где он находился с 18 апреля по 8 мая того же года. Вспышка развивалась как внутрибольничная, что объясняется особенностями системы здравоохранения в стране [52]. Быстрому распространению MERS-CoV способствовали такие факторы, как тесный и длительный контакт с другими пациентами отделений и медицинским персоналом, что создавало условия для вторичного инфицирования.

Природный резервуар MERS-CoV – летучие мыши, которые выделяют вирус со слюной, мочой, фекалиями. Механизм передачи – воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, также возбудитель может присутствовать не только в слюне, но и в рвотных массах, моче и других биологических материалах. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в период, наиболее опасный эпидемиологически. Вирус стабилен в фекалиях при комнатной температуре, чувствителен к современным дезинфицирующим средствам. Летальность составляет 4–10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников.

31 декабря 2019 г. ВОЗ была проинформирована об обнаружении случаев пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем, а 3 января 2020 г. китайские службы сообщили о 44 случаях пневмонии в городе Ухань провинции Хубэй. Патоген оказался новым коронавирусом (ныне известным как SARS-CoV-2), который ранее не обнаруживался среди человеческой популяции. Новый возбудитель проявил высокую контагиозность и патогенность, в связи

с чем уже в начале марта 2020 г. ВОЗ признала пандемию новой коронавирусной болезни (COVID-19). Особенности SARS-CoV-2 и вызываемого им заболевания будут рассмотрены в главах 3.1–3.6 данного раздела.

Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путями. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и ЖКТ. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении его из мозга больных рассеянным склерозом. Основными клетками — мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса [43].

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) возбудитель вызывает диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеолокапиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов. Клинически это соответствует картине ОРДС [56]. Характерной особенностью в первые дни развития ОРДС является наличие гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов I типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего альвеолы и бронхиолы, приводит к спадению альвеол, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, ОРДС.

Основной патогенетический механизм развития остро повреждения легких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких. Возникающая воспалительная инфильтрация в легких носит мультифокальный характер с тенденцией к слиянию и приводит к формированию фиброзных рубцов в легочной ткани.

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 чаще всего являются дыхательные пути человека и эпителиоциты желудка и кишечника, где возбудитель прикрепляется к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)-2. Повреждение эпителия дыхательных путей сопровождается развитием клиники ОРВИ, а последующее распространение вируса в организме сопряжено с повреждением многочисленных органов и тканей, несущих на своей поверхности аналогичные рецепторы (альвеолоциты II типа, эндотелиоциты сосудов, сердце, головной мозг и другие). Патологический каскад развития вирусного воспаления сопровождается выраженной цитокиновой реакцией, которая может становиться самостоятельной причиной дальнейшего повреждения органов и тканей. Т. н. цитокиновый шторм представляет собой опасный для жизни системный воспалительный синдром, проявляющийся в виде повышения уровня циркулирующих цитокинов и гиперактивации иммунных клеток. Таким обра-

зом, ведущими клиническими синдромами заболевания становятся инфекционный (ОРВИ, пневмония и др.), иммуновоспалительный (цитокиновая реакция) и синдром гиперкоагуляции вследствие развития эндотелиита. Более подробно особенности новой коронавирусной болезни рассматриваются в соответствующей главе настоящего руководства.

Клиническая картина

При коронавирусном заболевании, протекающем как ОРВИ, инкубационный период составляет 2–3 дня. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. Основным симптомом является ринит с обильным серозным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, першением в горле, сухой кашлем. При объективном обследовании отмечается гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой задней стенки глотки.

Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни составляет 5–7 дней. У части больных (9–24%) наблюдается лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в легких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, наиболее тяжелой у детей раннего возраста [55, 56] и пожилых людей. Особое значение имеют факторы риска развития тяжелых форм заболевания, среди которых на первое место выходят артериальная гипертензия и сахарный диабет.

COVID-19 протекает наиболее часто в виде ОРВИ легкого течения (> 80% наблюдений), а также пневмонии, ОРДС, сепсиса, септического шока, ДВС-синдрома, тромбозов, тромбоэмболии [57]. Ее клинической особенностью является полиорганность поражения ввиду прямого цитопатического действия вируса на многочисленные органы и ткани, имеющие рецепторы к рецептору АПФ-2, частое развитие выраженной цитокиновой реакции (цитокинового шторма), эндотелиита с увеличением риска микротромбозов и тромбоэмболических осложнений, формирование длительного постковидного состояния. Особенности клинической симптоматики новой коронавирусной болезни описаны в соответствующей главе данного руководства.

Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию РНК вируса посредством ОТ-ПЦР-теста в биологическом материале (крови, моче, назальном секрете). Этот метод особенно важен для ранней диагностики MERS и SARS. Изоляция вируса проводится методом биопробы на моделях клеточных культур VERO или MDCK. Тестирование антител проводится методом иммуно-

ферментного анализа (ELISA), используются также РСК и РНГА, позволяющие определить диагностические титры антител уже на 5-е сутки после инфицирования (РНГА).

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

Этиология

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ; HRSV – *human respiratory syncytial virus*) относится к семейству *Paramyxoviridae* (подсемейство *Paramyxovirinae*), роду *Pneumovirus*. Цикл репродукции происходит в цитоплазме с прикрепления вируса к клеточной поверхности и слиянии вирусной оболочки с плазматической мембраной. Наружная липопротеиновая оболочка вириона содержит белок F, который несет функцию белка при прикрепления вирусной оболочки к клеточной мембраной. Эффективное распространение вируса от клетки к клетке обеспечивает связывание белков F и HN с остатками сиаловой кислоты в олигосахаридах, входящих в состав поверхностных гликопротеинов и гликолипидов [58].

Эпидемиология

В мире ежегодно регистрируются 64 млн случаев РСВ-инфекции [59]. РСВ-заболевание встречается повсеместно, регистрируется в течение всего года с наиболее высокими показателями заболеваемости в холодное время. Как правило, отмечается двухволновый подъем с пиком в начале зимы и весной, часто совпадающий с эпидемией гриппа, что приводит к формированию смешанных форм инфекции. Продолжительность эпидемического подъема составляет 3–5 мес.

Источником заражения является больной с клинически выраженной или стертой формой болезни, реже – вирусоносители. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем при близком общении и через инфицированные предметы обихода, игрушки, а также при контаминации рук назальным секретом. На поверхности предметов вирус сохраняется до 10–12 ч. Пациент заразен в течение 5–7 дней. Болеют в основном дети, большинство из которых инфицируются РСВ уже к 2–4 годам; в возрасте 5–10 лет специфические антитела обнаруживаются у 63–75% обследованных [60–63].

Факторами риска тяжелого течения РСВ-инфекции являются недоношенность при рождении (≤ 35 нед.), бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, а также возраст до 6 мес. К эпидемиологическим рискам относятся многодетная семья, посещение детских учреждений, отсутствие грудного вскармливания [64]. РСВ-инфекция является одной из самых опасных для детей в возрасте до 5 лет (данные ВОЗ на 16.04.2010). В семейных очагах РСВ-инфекция развивается у 30% взрослых. Риск развития тяжелой формы заболевания повышен

у лиц старшего возраста, отягощенных хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Патогенез

Вирус реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, поражая практически все его отделы. Созревание вирионов осуществляется на цитоплазматической мембране (освобождение их происходит через почкование), вызывая гибель клеток. Ведущим звеном в патогенезе синдрома острой бронхиальной обструкции является нарушение дренажной функции бронхиального дерева из-за отека, утолщения стенки бронха, обусловленной воспалительной клеточной инфильтрацией, а также закупорки просвета бронхов клетками слущенного эпителия и слизью. Особенно быстро этот процесс развивается у детей раннего возраста. Все это приводит к ателектазам и эмфиземе легких. Нарушение бронхиальной проходимости затрудняет процессы газообмена в легких, развивается гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз. В возникновении пневмонии важную роль играет активизация бактериальной флоры. Примерно у каждого 5-го ребенка в раннем возрасте РСВ-заболевание протекает с явлениями бронхолита и пневмонией, из которых у 50% выражен астматический компонент [65, 66].

РСВ является основным этиологическим фактором развития бронхолита у детей раннего возраста [67]. Предшествующими исследованиями [68] продемонстрировано, что бронхолит является самым существенным фактором риска развития не только БА, но и атопии вообще у детей в возрасте до 3 лет. Риск оказывается максимальным в случае отягощенного аллергологического семейного анамнеза, при наличии в роду БА, курении матери, повышенном уровне общего IgE в сыворотке крови. У взрослых пациентов РСВ может влиять на формирование длительно сохраняющейся гиперреактивности бронхов, угнетение системы интерферона (IFN)- γ , усиление синтеза IL-4 и иммуноглобулина (Ig) E [69]. В 2020 г. академиком РАН А.В. Караулову и М.Р. Хаитову, также изучавшим иммунопатологические реакции на фоне РСВ и предложившим использовать механизм интерференции РНК для их коррекции, была вручена Премия им. И.И. Мечникова [70].

При патоморфологическом исследовании в средних и мелких бронхах выявляются сосочкообразные разрастания эпителия, группирование их в многоядерные конгломераты, утолщение межальвеолярных перегородок. Антигены РСВ обнаруживаются в циркулирующих мононуклеарных лейкоцитах. В тяжелых случаях у больных с выраженной иммуносупрессией антиген вируса определяется в печени, почках, миокарде.

Большое значение в патогенезе хронизации РСВ-инфекции имеют состояние иммунитета и цитокиновый статус больных. РСВ обладает иммуносупрес-

сивным действием, вызывает иммунопатологические реакции за счет длительной циркуляции иммунных комплексов [71]. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное, > 10 дней, определение специфических IgM, низкий уровень IgG к концу 3–4 нед. заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции. Тяжелое течение инфекции у пожилых связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием иммунного Т-хелперного ответа (Th) 2-го типа. У детей на фоне иммунопатологических реакций содержание специфических IgG снижено, что препятствует элиминации вируса и способствует длительному течению болезни. Высокая активность Th2-опосредованных реакций (высокий уровень IgE, IgA в крови) у детей раннего возраста является прогностически неблагоприятным из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и БА. Сывороточные и секреторные антитела продуцируются в ответ на инфекцию, как правило, в низких титрах и не защищают от реинфекции.

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем составляет 4–5 дней, с колебаниями от 2 до 8 дней. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Клиническая форма зависит от возраста больного и его иммунологического статуса. Риск развития тяжелых бронхитов и дыхательной недостаточности высок у детей раннего возраста, у лиц с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной системы и иммунодефицитным состоянием, включая пациентов после трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных и стариков. У взрослых заболевание протекает относительно легко и ограничивается областью верхних отделов респираторного тракта с преобладанием катаральных симптомов (назофарингита, ларингита). Наиболее частым симптомом является кашель – непродуктивный в первые дни болезни, затем приобретающий влажный характер, появляется мокрота.

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: бронхолиты и пневмонии. Заболевание начинается с ринофарингита, на 2–3-й день появляются признаки поражения нижних дыхательных путей с развитием бронхита и бронхолита. Возникает синдром острой бронхиальной обструкции. Тяжесть состояния больного в этот период определяет нарастающая дыхательная недостаточность. Появляются одышка и цианоз. В легких при бронхите на фоне жесткого дыхания при аускультации выслушиваются сухие свистящие хрипы, у части больных – множество рассеянных мелких и среднепузырчатых влажных хрипов; для бронхолита характерно обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

Одышка (при ЧД 60–80 мин⁻¹), как правило, может быть отнесена к смешанному типу с преоб-

ладанием экспирации и с втяжением мышц эпигастральной области и межреберных промежутков. Кашель приступообразный, мучительный. Может регистрироваться апноэ, существует угроза развития крупа, особенно у детей первых лет жизни (10%) [72]. Рентгенологическое обследование выявляет резкое вздутие легких, повышение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудов и обогащения его мелкими линейными тенями. Могут наблюдаться очаговые тени и ателектазы [73].

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается: повышается температура до фебрильных цифр, нарастают ДН и цианоз, увеличиваются печень и селезенка, в периферической крови определяются лейкоцитоз и высокая СОЭ. Частым осложнением (в 40% случаев) является острый средний отит, развивающийся в результате обструкции евстахиевой трубы. Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести. Летальность среди госпитализированных составляет 0,5–1,5%. При синдроме внезапной детской смертности в легких на аутопсии обнаруживается РСВ.

У детей старшего возраста РСВ-заболевание часто протекает в стертой форме, без лихорадочной реакции, у взрослых – в виде обострения хронического бронхита.

Диагностика

Лабораторная диагностика РСВ-инфекции включает изоляцию возбудителя на культуре клеток, индикацию антигена или РНК в назофарингеальных смывах или аспирата методами флюоресценции, ПЦР, ИФА. Серологическим подтверждением перенесенного заболевания является 4-кратное нарастание титров антител в непрямом МФА.

Лечение

Этиотропная терапия включает в себя противовирусные препараты. У детей раннего возраста применяется рибавирин в ингаляционной форме; широкое его использование ограничено из-за серьезных побочных эффектов. При отсутствии обструктивного синдрома проводится симптоматическое лечение, включая прием муколитических и отхаркивающих средств у больных с вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Важной задачей лечения является обеспечение адекватной оксигенации крови посредством прямой ингаляции O₂, а также мероприятий, направленных на улучшение проходимости дыхательных путей. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции предполагают:

- борьбу с отеком и воспалительным процессом в бронхах;
- купирование бронхоспазма и улучшение кровообращения;
- разжижение и удаление секрета из дыхательных путей;

- восстановление дренажной функции бронхов;
- уменьшение гипоксемии.

При тяжелом обструктивном синдроме в качестве неотложной терапии показаны ГКС, оказывающие противовоспалительное и противоотечное действие. ГКС применяют в сочетании с бронхолитиками. В период наиболее тяжелого состояния преднизолон или дексаметазон вводят внутривенно, затем переходят на прием внутрь или в виде ингаляции. Продолжительность ГКС-терапии определяется состоянием больного и стойкостью обструктивного синдрома. Патогенетически обосновано применение диуретиков быстрого действия с целью уменьшения отека слизистой оболочки бронхов и улучшения бронхиальной проходимости.

Оптимальным вариантом поддержания функционального состояния слизистой оболочки дыхательных путей и разжижения секрета является пребывание ребенка в камере в условиях кислородного аэрозоля и применения медикаментозных аэрозольных ингаляций с 50–60%-ным содержанием O_2 и 100%-ной влажностью. Продолжительность 1 ингаляции – 30–60 мин, повторяется 3 раза в день. Проводится инфузионная терапия (10%-ный раствор глюкозы с электролитами). Кроме того, вводят внутривенно эуфиллин, сердечные гликозиды, преднизолон или дексаметазон, фуросемид за 30 мин до инфузионной терапии. Лечение тяжелых форм, осложненных пневмонией, включает в себя антибактериальную терапию.

Дети, перенесшие РСВ-заболевание с обструктивным синдромом, нуждаются в диспансерном наблюдении. Выздоровление наступает в 72% случаев, в 15% – развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10% – БА [73].

Профилактика

Для иммунопрофилактики рекомендуется Синагис® у детей из групп высокого риска. Препарат вводят внутримышечно в дозировке 15мг/кг. Проводятся 5 инъекций с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости. Для лечения РСВ-инфекции не используется.

Метапневмовирусная инфекция

Этиология

HMPV – *human metapneumovirus* относится к роду *metapneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*, был идентифицирован как новый тип метапневмовируса человека в 2001 г. в Нидерландах [74]. Известны 2 эволюционные линии (А и В), близкие по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям [75]. В период одного эпидсезона оба генотипа, как правило, циркулируют одновременно.

Эпидемиология

В настоящее время получены данные о циркуляции HMPV в человеческой популяции не менее

50 лет [76]. В Италии 3-летний госпитальный мониторинг в когорте пациентов с гриппоподобным заболеванием показал, что доля метапневмовирусной инфекции варьировала от 7 до 43% [77]. Наиболее восприимчивы дети раннего возраста: у детей до 3 лет антитела выявлены у 60%, а к 5 годам – у 100% [78].

Патогенез

Патогенез HMPV-инфекции у человека изучен недостаточно. При экспериментальной инфекции у хомяков и хлопковых крыс в ответ на репликацию вируса продуцируются HMPV-нейтрализующие антитела в высоких титрах. Показана персистенция вируса в легких мышей линии BALB/c в течение нескольких недель после инфицирования на фоне циркулирующих антител [79]. Исчезновение вируса из легких отмечалось к концу 2-го мес., однако РНК определялась в легочной ткани в течении 6 мес. Специфические антитела в сыворотке крови людей появляются на 14-й день, максимальные значения – на 28-й день.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 1–3 дня, может удлиняться до 5–6 дней. Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений от иннаппарантных и легких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта в виде тяжелых бронхитов и пневмоний. Быстрое появление одышки, развитие гипоксии у детей требует срочной госпитализации. Развивающаяся дыхательная недостаточность в ряде случаев требует искусственной вентиляции легких. HMPV играет определяющую роль в развитии БА [77, 80]. Кроме того, описан случай тяжелого энцефалита у ребенка с HMPV-инфекцией [81].

У взрослых больных HMPV-инфекция, как правило, протекает в виде ОРВИ. Однако у пожилых возможны бронхиты и пневмонии, осложненные дыхательной недостаточностью.

Диагностика

Высокоточным методом детекции HMPV в биологическом материале (носоглоточные смывы, бронхоальвеолярный лаваж) является ОТ-ПЦР. Описаны количественные методы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие провести амплификацию и детекцию агента менее чем за 2 ч [82]. Серологическим подтверждением перенесенного заболевания (ретроспективный метод) является 4-кратное и более повышение титров антител при непрямом иммунофлюоресцентном анализе с использованием HMPV-инфицированных клеток. В последнее время разработаны варианты иммуноферментного метода (ELISA) для детекции антител к HMPV.

Лечение и профилактика

Лечение патогенетическое и симптоматическое (см. раздел о лечении РСВ-инфекции).

Риновирусная инфекция

Этиология

Риновирусы HRV-(A–C) принадлежат к роду *Rhinovirus* сем. *Picornaviridae*, содержат более 100 серотипов [83]. Впервые выделены в 1960 г. *D.A. Tyrrell* из назальных смывов больных ОРВИ [84].

Эпидемиология

Риновирусы распространены повсеместно. Подъем заболеваемости регистрируется ранней осенью и поздней весной. Источник инфекции – больной человек, который заразен в период максимальных проявлений катарального синдрома. Заражению особенно подвержены дети в дошкольных учреждениях. Пути передачи возбудителя – воздушно-капельный и контактный (например, через игрушки и другие предметы обихода).

Патогенез

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка носа. Патологический процесс ограничивается верхними отделами дыхательных путей. В отличие от других ОРВИ, при риновирусной инфекции страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы. Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, они же выполняют адсорбционную функцию. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты – муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, и лактоферрин, имеющий бактериостатический эффект, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза. На внедрение патогена быстро активируется механизм неспецифического иммунитета: мукоцилиарной клиренс, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие к воротам инфекции [85].

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины IL-1, -6 и -8. Однако главная роль в развитии местного иммунитета принадлежит иммунным механизмам – Т- и В-клеткам. Т-клетки опосредуют цитотоксические и хелперные функции, а В-клетки продуцируют секреторные иммуноглобулины А (sIgA), которые локализуются под эпителиальной мембраной и представляют собой 1-ю линию защиты организма; sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Патогены, нейтрализованные sIgA, легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса [85, 86].

При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается: уменьшается мукоцилиарный транспорт, снижается продукция sIgA, т. е. создаются условия, позволяющие вирусу противостоять мукоцилиарному клиренсу и активизироваться. Нарушаются мукоцилиарная регуляция и состав слизи, что приводит к застою и нарушению ее эвакуации и, как следствие, к скоплению в полостях придаточных пазух носа и среднем ухе. В этот пе-

риод назальный секрет приобретает слизистый или слизисто-гнойный характер. К числу бактериальных патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *S. aureus*, *H. influenzae*, различные штаммы *S. pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Moraxella sp.*, *Neisseria sp.*

Клиническая картина

Инкубационный период длится 1–3 дня, реже до 6 дней. Заболевание начинается с недомогания и легкого познабливания. С первых часов появляются заложенность носа, многократное чихание и обильное серозное отделяемое, нарушается обоняние и вкус, снижается слух.

Общее состояние больного страдает мало. Температура тела, как правило, субфебрильная или остается нормальной. Через 2–3 дня ринит достигает максимальных проявлений, в области крыльев и преддверья носа определяется мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиваться подчелюстные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания редко превышает 7 дней, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14-го дня. При затяжном рините (> 2 нед.) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите. В ряде случаев, особенно у детей, заболевание может осложняться пневмонией [87], БА [88], описано течение с летальным исходом [89]. На смену традиционному восприятию риновирусной инфекции как достаточно легкой и быстротечной приходит новое понимание ее роли в этиопатогенезе бронхолегочных заболеваний. Известно, что ~ 50% обострений БА у детей и взрослых связаны с риновирусной инфекцией. По данным *L. Ren et al.*, риновирусная инфекция диагностировалась методом ПЦР бронхоальвеолярных смывов у 10% взрослых больных с внебольничной пневмонией и ОРВИ, причем в 83% случаев определялся тип А, а наиболее тяжело клинически протекал тип А21, при котором 2 пациента с тяжелой пневмонией скончались [90]. В исследовании *М.А. Бичуриной и др.* было продемонстрировано, что среди 1 013 взрослых пациентов, госпитализированных в эпидемиологический сезон в инфекционный стационар, у 51 больного методом ПЦР была подтверждена риновирусная инфекция, протекавшая в большинстве случаев в среднетяжелой форме и имевшая осложненное, в т. ч. пневмонией, течение [91]. При этом риновирусная инфекция занимала 1-е место (40%) среди негриппозных причин вирусного поражения респираторного тракта у обследованных пациентов.

Диагностика

Высококочувствительным методом, позволяющим быстро получить результат при исследовании назальных смывов, является ПЦР. Риновирус может

быть изолирован в клеточной культуре *Vero* через 2–7 дней после заражения с последующим определением специфических антител к выделенному штамму.

Лечение и профилактика

Лечение проводится с применением противовирусных препаратов и симптоматических средств. Специфическая профилактика не разработана.

Аденовирусные инфекции

Этиология

Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства *Adenoviridae*. У человека они вызывают острую, хроническую и латентную инфекцию. Аденовирусы HAdV-A и HAdVB обладают онкогенным потенциалом [92].

Семейство *Adenoviridae* включает 101 вирус и состоит из 4 родов: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Aviadenovirus* и *Siadenovirus*. В зависимости от гемагглютинирующей активности аденовирусы человека (*Mastadenovirus*) делятся на 7 групп – А, В, С, D, Е, F и G, включающие 68 серотипов.

Аденовирусы, изолированные от человека, играют различные роли в инфекционной патологии. Так, аденовирусы группы В (серотипы 3, 7, 14, 21, 34, 35), группы С (серотипы 4, 2, 1) вызывают острую инфекцию респираторного тракта и глаз (бронхит, пневмония, конъюнктивит). Аденовирус серотипа 8 связан с поражением роговицы – эпидемическим кератоконъюнктивитом. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 и 7 (группа С), вызывая острое заболевание, имеют склонность к персистенции в лимфоидной ткани миндалин глоточного кольца, а также в лимфоидных образованиях кишечника. В развитии тяжелых пневмоний, бронхитов и бронхолитов установлена роль аденовирусов серотипов 34, 35, 7, 11 (подгруппа В), 1, 2, 5, 21 (подгруппа С), 31 (подгруппа А) у больных с хроническими заболеваниями и иммунодефицитным состоянием, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у последних изолированы аденовирусы подгруппы D (субтипы 8, 22, 29, 30, 37, 43–47) [92, 98].

Эпидемиология

Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъемом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивной лихорадки в летнее время при передаче инфекции через воду. Болеют преимущественно дети и молодые люди. Наблюдаются спорадические случаи, локальные вспышки в закрытых коллективах детей и взрослых.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения воздушно-капельный, контактный и алиментарный. Передача аденовирусов между детьми в детских коллективах и семей-

ных очагах происходит главным образом фекально-оральным путем, при передаче же вируса среди военнослужащих основным является респираторный путь [93, 99].

Для аденовирусной инфекции характерно медленное развитие эпидемического процесса и высокий процент латентных форм, что определяется серотипом вируса: эпидемические относятся к подгруппе В, латентные – к подгруппе С. В детских коллективах, где восприимчивость к инфекции наиболее высокая, чаще наблюдаются вспышки фарингоконъюнктивной лихорадки (3, 7, 14 серотипы), у детей младшего возраста – острый фарингит (серотипы 1, 2, 3, 5, 6, 7). Среди новобранцев нередко вспышки ринофарингитов, вызванных серотипами аденовирусов 3, 4, 7, 14, 21 и кератоконъюнктивита, связанного с серотипами 8, 11 и 19. Коклюшеподобный синдром детей раннего возраста вызван серотипом 5, острый геморрагический синдром – серотипом 11.

Латентные вирусы изолируют, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом [93, 99]. Многие аденовирусы вызывают гастроэнтерит [94, 96]. Аденовирус HAdV-B7 выделен из мозга ребенка, умершего от пневмонии [92, 98], доля его в этиологической структуре составляет 6,9% у детей, 2,9% – у взрослых (моноинфекция).

Патогенез

Аденовирусы обладают эпителиотропностью, что проявляется изменениями эпителиальных клеток по всей протяженности респираторного тракта: от слизистой оболочки носа до альвеол. Характерен экссудативный тип поражения. Вирусемия является важным звеном в развитии заболевания, вирус можно выделить из крови на 8-й день болезни при острой инфекции и на 21–35-й день – при латентной [95].

В результате цитопатического действия аденовируса в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы: клетки округляются, отмечается пикноз и рексис ядра с образованием внутриядерных включений; в тяжелых случаях наблюдается некроз эпителия. Скорость прогрессирования изменений в клетках пропорциональна длительности инкубационного периода [98].

Отличительной особенностью патологического процесса при аденовирусной инфекции является его «ползучий» характер. В начале болезни поражается слизистая оболочка носа, задней стенки глотки и миндалин. Вследствие выраженного экссудативного компонента резко выражен отек слизистых оболочек и лимфоидной ткани (миндалин, регионарных лимфатических узлов). В ряде случаев в области миндалин и задней стенки глотки появляется выпот с нежными фибринозными наложениями. Бронхогенным путем вирус проникает в нижние отделы респираторного тракта. У детей раннего возраста существует высокий риск развития тяжелой пневмонии. В клетках цилиндрического эпителия, подслизистом слое трахеи, бронхов, в альвеолярных

и мононуклеарных клетках развиваются процессы дегенерации, некроза, вызывающие гибель клеток. При этом отягощающую роль играет активизация бактериальной флоры.

По лимфатическим путям аденовирусы проникают в регионарные лимфатические узлы, вызывая гиперплазию бронхопальмональных и мезентериальных лимфоузлов. Особенностью аденовирусной инфекции является способность вируса размножаться в кишечнике, куда возбудитель попадает с заглатываемой слизью, у детей — мезадениты [99].

В последние годы зарегистрированы вспышки аденовирусной инфекции в закрытых коллективах взрослых, этиологически связанных с аденовирусом серотипа 7. Отмечается его роль в развитии тяжелых пневмоний с летальным исходом [98].

Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений весьма широк — от ринофарингита до пневмоний, обусловлен способностью аденовируса вызывать поражение эпителиальных клеток на всем протяжении респираторного тракта и его лимфотропности. В целом аденовирусному заболеванию свойственно длительное волнообразное течение. Инкубационный период составляет в среднем 6 дней, при фарингоконъюнктивальной лихорадке — 2–3 дня, при эпидемическом кератоконъюнктивите — в среднем 9 дней (3–22 дня).

Основными клиническими формами являются ринофаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, вирусная пневмония, эпидемический кератоконъюнктивит. К особенностям течения аденовирусной инфекции относятся выраженный экссудативный компонент и последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания, которое, как правило, характеризуется длительной субфебрильной температурой, наличием симптомов фарингита, трахита и бронхита. Кроме того, развивается ринит с обильным серозным отделяемым. Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и отека, продолжительного по времени, у детей возможна обструкция евстахиевой трубы и воспаление среднего уха. У взрослых назофарингит сочетается с охриплостью голоса и сухим кашлем. Как правило, увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка характеризуется триадой симптомов — лихорадкой, конъюнктивитом, фарингитом — и этиологически связана, как правило, с серотипами 3, 4, 7. Однако типичная триада наблюдается не всегда, чаще отмечаются первые 2 симптома. Конъюнктивит во всех случаях начинается как односторонний, в дальнейшем, особенно у взрослых, может возникнуть и с другой стороны. Процесс бывает катаральным, фолликулярным и пленчатым [94, 99].

Начало болезни внезапное, у части пациентов температура тела повышается до 39–40 °С, в других случаях бывает невысокой или нормальной. В целом

заболевание протекает доброкачественно, лихорадочный период в среднем длится 5–6 дней. С первого дня болезни пациенты отмечают ощущение «песка» в глазу, слезотечение, определяются сужение глазной щели, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы очагами кровоизлияний. Характерны зернистость конъюнктивы за счет увеличения фолликулов в подслизистой лимфоидной ткани, а также симптомы фарингита: боль в горле, инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных образований (гранулезный, боковой фарингит), увеличение регионарных лимфатических узлов. Симптомы токсикоза выражены слабо даже при наличии высокой лихорадки. Сочетание фарингоконъюнктивальной лихорадки и пневмонии у детей раннего возраста характеризуется тяжелым течением.

При любой форме аденовирусной инфекции развивается поражение носоглотки: слизистая оболочка носовых ходов набухшая и отечная, особенно в области нижних носовых раковин. Длительность ринита — от 1 до 4 нед., отделяемое серозное и слизисто-серозного характера. Острые тонзиллиты при аденовирусном заболевании у большинства пациентов возникают с первых дне болезни, причем лакунарная и фолликулярная ангины могут протекать в сочетании с респираторным синдромом или быть единственным проявлением обострения хронической аденовирусной инфекции.

Одним из основных симптомов болезни является кашель, как правило, влажный. Бронхиты развиваются преимущественно у детей младшего возраста и часто усугубляются присоединением вторичной бактериальной флоры. При рентгенологическом исследовании легких отчетливо видны расширенные корни, перибронхиальные и интерстициальные изменения, усиление бронхососудистого рисунка, очаги пневмонической инфильтрации, иногда с тенденцией к слиянию. Пневмонии чаще развиваются у детей, наиболее тяжело болеют дети раннего возраста.

Осложнениями являются синусит, отит, острый тонзиллит, пневмония, миокардит.

Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусного антигена методом флюоресцирующих антител, изоляции вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток Her-2 и HeLa с последующим подтверждением в РСК и РН. Оценку динамики специфических антител проводят в парных сыворотках крови, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед.

Лечение

Противовирусное лечение включает Ингавирин® и Арбидол® в возрастной дозировке, проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, при осложнениях применяют антибактериальные препараты [100].

Бокавирусная инфекция

Бокавирус человека (*Human bocavirus* – HBoV) впервые изолирован в Швеции в 2005 г. у детей с заболеваниями дыхательных путей [101]. Вирус ДНК-содержащий, относится к семейству *Parvaviridae*, подсемейству *Parvavirinae*, роду *Bocavirus*. Является вторым парвовирусом, патогенным для человека, и распространен повсеместно [102].

Пики заболеваемости регистрируются весной и осенью. Источник заражения – больной человек. Бокавирусная инфекция чаще наблюдается у детей в возрасте до 3 лет (как правило, смешанная) [103, 104]. Заболевание характеризуется развитием острого обструктивного бронхита. Течение болезни, как правило, среднетяжелое (83,8%), тяжелая форма регистрируется в 4,3% случаев [103]. В литературе описан случай выделения HBoV из бронхоальвеолярного лаважа взрослой пациентки с тяжелой пневмонией [102, 105].

Клиническая картина

Начало болезни острое, температура тела достигает 38–40 °С, сопровождается симптомами интоксикации (озноб, резкая головная боль, рвота, слабость). Основными симптомами заболевания являются кашель (78%), лихорадка (67%), головная боль (22%), миалгия (11%) [106]. Диапазон катаральных проявлений широкий – от небольшого ринита при легких формах до стенозирующего ларинготрахеита и острого обструктивного бронхита, являющихся причиной госпитализации детей [107–109].

Осложнениями выступают пневмония, обструктивный бронхит, бронхиолит, ангина, инфекция мочевыводящих путей.

Диагностика

Высокоспецифичной является ПЦР, на основе которой разработан количественный метод, позволяющий контролировать эффективность лечения [110].

Лечение

Лечение включает в себя противовирусные препараты, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Литература

1. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Вирусные инфекции дыхательных путей // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 531–542.
2. <http://23.rosпотреbnadzor.ru/content/427/12501>.
3. <https://www.pravda.ru/news/economics/1320333-flu>.
4. Neuzil K.M., Reed Z.W., Mitchel F.F., Grittin M.R. Influenza – associated morbidity in young and middle – aged vomeu. JAMA 1999; 281: 901–907.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ от 24.05. 2009

№ 2452) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) sw1 подобного свиному A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве. Вопр. вирусол. 2009; 54(6): 10–14.

6. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический грипп A(H1N1) pdm09 // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 542–554.

7. Al Hajjr S. McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. Ann. Saudi Med. 2010; 30: 1–10.

8. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России. Вопросы вирусологии. 2010; 55(3): 4–9.

9. Fisman D.N., Savage R., Gubbay J. et al. Older age and reduced likelihood of 2009 H1N1 virus infection. N. Engl. Med. 2009; 361(20): 2000–2001.

10. Hancock K., Veguilla V., Lu X. et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1945–1952.

11. Свистунова Н.В., Баранова И.П., Зыкова О.А. и др. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа A(H1N1) и гриппа B у госпитализированных больных. Инфекционные болезни. 2013; 11(1): 27–32.

12. <http://www.minzdravsoc.ru/health/flu/37> от 03/02/2011.

13. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)).

14. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 307–314.

15. Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И. Грипп // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 532–541.

16. Oxford J.S., Hockley D.J. Orthomyxoviridae. In: Animal virus structure. London, 1987. 213–232.

17. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. 184–214.

18. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 sw1: клиника, диагностика, лечение: метод. рек. М.: Департамент здравоохранения Москвы, 2009.

19. Zimmer S.M., Bueke D.S. Historical perspective – emergence of influenza A(H1N1) viruses. New Engl. J. Med. 2009; 361: 279–285.

20. Львов Д.К. Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии – глобальные последствия // Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций Материалы научной конференции. М., 2011. 5–16.

21. Зарубаев В.В. и др. Этиотропное действие препарата Ингавирин® при экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)2009. Пульмонология. 2010; Приложение. Грипп А/Н1N1: уроки пандемии: 26–31.
22. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова В.М. Пандемия гриппа А(Н1N1)2009г.: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия. Пульмонология. 2010; Приложение. Грипп А/Н1N1: уроки пандемии: 47–52.
23. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 18–19.
24. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий. Пульмонология 2010; 1: 5–11.
25. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Пандемический грипп А(Н1N1) pdm09 // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 542–554.
26. Богомоллов Б.П., Молькова Т.Н., Девяткин А.В. Сердечно-сосудистая система при гриппе. Острые респираторные заболевания и сердце. Москва.
27. Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2002.
28. Голохвастова Н.О. Особенности современного течения гриппа А(Н1N1)pdm09. Клиническая медицина 2012; 6.
29. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп Н1N1swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения // Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций. Материалы научной конференции (24 февраля 2011г.). М., 2011. 17–30.
30. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Птичий грипп А(Н5N1) // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 552–577.
31. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». Министерство здравоохранения РФ, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1.
32. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А(Н1N1). Пульмонология 2010; приложение: 32–46.
33. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Пульмонология 2014; 5: 11–19. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19.
34. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Власенко А.В. и др. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией (мет. рекомендации № 37) / под ред. Е.А. Евдокимова и др. М., 2009.
35. Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Жданов К.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А/Н1N1: от диагностики до методов респираторной поддержки. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 843–850. doi: 10.26442/20751753.2022.12.202015.
36. Kasmarek R.M. Strategies to optimize alveolar recruitment. Curr. Opin. Crit. Care Med. 2001; 7: 15–20.
37. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Парамиксовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 192–197.
38. Venn-Watson S., Rivera R., Smith C.R. et al. Exposure to novel Pfrainflueuza virus and clinical relevance in 2 Bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) populations Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(3): 397–405.
39. Karron R.A., Collins P.R. Parainfluenza virus. In: Fields Virology / eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 1449–1496.
40. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 1991. 52–67.
41. Диагностика и лечение острых стенозирующих ларингитов и ларинготрахеобронхитов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: методические рекомендации. М., 1987.
42. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Парагрипп // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 571–580.
43. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013; 10: 49–54.
44. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Отряд Nidovirales // Вирусы и вирусные инфекции. Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 205–208.
45. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Коронавирусы (Coronaviridae) // Вирусы и вирусные инфекции. Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 211–218.
46. Румель Н.Б., Мурадян А.Я., Осидак Л.В. и др. Сероэпидемиологическое изучение коронавирусной инфекции у детей и взрослых Санкт-Петербурга. Журн. микробиол. 2004; 4: 26–31.
47. Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J., et al. Outbreaks of human Coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. Emerg. J. Pediatr. 2008; 167: 1427–1434.
48. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of Coronavirus infections in children. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16(2): 183–188.
49. Coronavirus never before seen in humans in the cause SARS. www.who.int/mediacentre/release/2003/pr31/en/print.html.
50. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus – like virus in Chinese horseshoe bats. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 2005; 102: 14040–14045.
51. Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. et al. Clinical manifestations, laboratory findings and treatment aut-

- comes of SARS patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(5): 818–824.
52. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S. et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred the United Kingdom from the Middle East, September, 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(40): 1–9.
53. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка ближневосточного респираторного синдрома в республике Корея (май – июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015; 3: 25–29.
54. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015; 2: 94–98.
55. Talbot H.K., Crowe J.E., Edwards K.M. et al. Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness on young children. *J. Med. Virol.* 2009; 81: 853–856.
56. Chan J.F., Lau S.K., Woo P.C. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. The ‘knows’ and ‘unknowns’. *J. Formos. Med. Assoc.* 2013; 112(7): 372–381.
57. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 17 от 14.12.2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf.
58. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 192–197.
59. www.who.int/vaccine-research/diseases/ari/en/print.html.
60. Everard M.L. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2006; 6(1): 56–61.
61. Нотарио Дж., Таточенко В., Учайкин В. и др. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте ≤ 2 лет, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации. *EuroPaediatrics – 2009, Moscow*, 3–6 July, 2009, R 410.
62. Black C.P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209–231.
63. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 191. 52–67.
64. Arnold S.R., Wang E.E., Law B.J. et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatr. Infect. Dis J.* 1999; 18: 866–869.
65. Gottschalk J., Zbinden R., Kacmp J.L. et al. Dissermination of respiratory syncytial virus subgroup A u B by reverse transcription – PCK. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34(1): 41–43.
66. Pollack F., Teng M., Collins P. et al. A role for immune complex in enhanced PSV Disease. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 859–865.
67. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме. *PMЖ.* 2009; 2: 136.
68. Sigurs N., Vjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at the 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1501–1507.
69. Солдатов Д.Г. Вирусиндуцированная бронхиальная астма // Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар, 1997. Т. 2. 83–117.
70. Хаитов М.Р., Акимов В.С., Файзулов Е.Б. и др. Разработка новых подходов к созданию анти-вирусных препаратов. Сообщение №1: подавление репродукции респираторно-синцитиального вируса методом siRNA. *Физиология и патология иммунной системы* 2007; 9: 8–13.
71. Durbin J., Ionson T., Durbin R.K. et al. The role of IFN in RSV pathogenesis. *J. Immunol.* 2002; 10: 2944–2952.
72. Gorbach N., Bartlett S., Blacklock J. *Infection diseases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
73. Чешик С.Г., Вартанян Р.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Детские инфекции.* 2004; 1: 43–46.
74. Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7: 719–724.
75. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Метапневмовирусная инфекция // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 584–586.
76. Казулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Метапневмовирусные инфекции у детей. *Педиатр. журн.* 2009; 88(5): 58–62.
77. Namelin M.E., Aded Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983–990.
78. Albuguerge M.C.M., Pena G., Varella R.B. et al. Novel respiratory virus infections in Children, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(5): 806–808.
79. Kuypers J., Wright N., Corey L. et al. Detection and quantification of human Metapneumovirus in pediatric specimens by real-time RT-PCR. *J. Clin. Virol.* 2005; 33: 290–305.
80. Englund J.A., Boeckh M., Kuypers J. et al. Fatal human Metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 344–349.
81. Schildgen O., Glatzel T., Geikowshi T. et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 467–470.
82. Henrickson K.J. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23(Suppl.1): 6–10.

83. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 586–588.
84. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания. М.: Медицина, 1991. 52–67.
85. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактики ринофарингитов. Леч. вр. 2002; 7–8: 68–70.
86. Mackay I.M. Human Rhinoviruses: the cold wars resume. *J. Clin. Virol.* 2008; 42: 297–320.
87. Xiang Z., Ionzalez R., Xie Z. et al. Human rhinovirus group C infection in children with lower respiratory tract infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(10): 1665–1667.
88. Khetsuriani N., Lu X., Teagru W.Z. et al. Fatal respiratory infections associated with Rhinovirus ant break Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(11): 1793–1796.
89. Kiang D., Yagi S., Kantardjieff K.A. et al. Molecular characterization of a variant Rhinovirus from an outbreak associated with uncommonly high mortality. *J. Clin. Virol.* 2007; 38: 227–237.
90. Ren L., Yang D., Ren X., Li M. et al. Genotyping of human rhinovirus in adult patients with acute respiratory infections identified predominant infections of genotype A 21. *Sci Rep.* 2017; 7: 41601. doi: 10.1038/srep41601.
91. Бичурина М.А., Волощук Л.В., Го А. и др. Особенности клинического течения риновирусной инфекции у госпитализированных взрослых больных в эпидемический сезон 2017–2018 гг. *Журнал инфектологии.* 2020; 12(4): 19–22. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-19-22.
92. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Аденовирусы // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 144–150.
93. Дрейзин Р.С., Жданов В.М. Аденовирусная инфекция. М., 1962.
94. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Аденовирусная инфекция // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 592–595.
95. Benko M. Adenoviruss. Pathogenesis. In: *Encyclopedia of virology* / eds. B.W.J. Mahy, M.H.V. van Regenmortel. 3rd ed. Oxford: Elsevier, 2008. V. 1. 24–29.
96. Jones M.S., Harrach B., Ganac R.D. et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* 2007; 81: 5978–5984.
97. Simila S., Ylikorkala O., Wasz-Hockert O. Tyre 7 adenovirus pneumonia. *J. Pediatr.* 1971; 79: 605–611.
98. Яцьшина С.Б., Агеева М.Р., Воробьева Н.С. и др. Арбовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004–2014 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2015; 5: 50–57.
99. Кетиладзе Е.С. Аденовирусные заболевания // Вирусные болезни человека / под ред. А.Ф. Билибина. М.: Медицина, 1967. 120–138.
100. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача.* 2010; 9: 1–6.
101. Allander T., Taani M.T., Bjerkner A. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. 848–850.
102. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 172–179.
103. Горелов А.В., Швец Е.С., Кондратьева Е.А. и др. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2008; 6(4): 11–15.
104. Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.А. и др. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни.* 2008; 2(6): 10–16.
105. Capfer B., Vehreschild I., Corsely O. et al. Severe pneumonia and human Bocavirus in adult. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(10): 1614–1616.
106. Bastaien N., Brandt K.L., Dust K. et al. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(5): 848–850.
107. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Бокавирусы в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста. *Дет. инф.* 2009; 8 (3): 13–16.
108. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте. *Педиатрия.* 2009; 88(6): 31–54.
109. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В. и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Дет. инф.* 2010; 3: 10–14.
110. Au X.W., Duan Z.J., Qi Z.Y. et al. Human bocavirus infection. Peoples Republic of China. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 165–168.

Информация об авторах

Колобухина Людмила Васильевна – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 193-04-68; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>)

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

ГЛАВА 2. ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ГРИППА

А.А. Зайцев, С.Н. Авдеев

CHAPTER 2. SEVERE FORMS OF INFLUENZA

Andrey A. Zaitsev, Sergey N. Avdeev

Одним из наиболее опасных осложнений гриппозной инфекции у взрослых является развитие вирусного поражения легких [1–3]. В настоящее время известно, что данное течение заболевания диагностируется у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% с гриппом В [1–3]. В последние годы значительную проблему представляют респираторные вирусы, которые вследствие мутаций с образованием новых высокопатогенных подтипов смогли преодолеть межвидовой барьер. Так, в 1997 г. возникла проблема т. н. птичьего гриппа А(Н5N1), а в 2009, 2016 и 2022 г. – т. н. свиного А(Н1N1).

К особенностям поражения легких при тяжелой гриппозной инфекции относят быстро прогрессирующее развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1–2]. Поражение легких при гриппе А(Н1N1)09 развивается в 50–96% случаев [1–6].

К другим часто встречающимся осложнениям гриппа А (Н1N1) относят вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, в т. ч. с развитием септического шока, почечную недостаточность, полиорганную недостаточность, миокардит, энцефалит и развитие обострений бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), декомпенсацию застойной сердечной недостаточности [1–4].

Клиническая картина

Типичная гриппозная инфекция начинается обычно с резкого подъема температуры тела (38–40 °С), которая сопровождается ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью. Температура достигает максимума к концу 1-х – началу 2-х суток болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены. Ринорея, как правило, не наблюдается, напротив, больные часто жалуются на чувство сухости в носу и глотке. В ряде случаев появляется сухой, напряженный кашель, сопровождающийся болью за грудиной. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3–5 дней, общая продолжительность заболевания – 7–10 дней. Снижение температуры тела сопровождается улучшением состояния пациента, однако явления постинфекционной астении могут сохраняться в течение 2–3 нед., чаще всего у пожи-

лых больных. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания. Степень тяжести определяют выраженностью симптома общей интоксикации – показатели гипертермии, наличием неврологических симптомов, геморрагического синдрома и пр. В случае легкой формы гриппа температура тела может оставаться нормальной или повышаться до ≤ 38 °С, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют. Среднетяжелая степень характеризуется повышением температуры тела в пределах 38,5–39,0 °С, умеренно выраженным инфекционным токсикозом, слабостью, головной болью. Для тяжелой степени характерны повышение температуры тела ≥ 40 °С, головокружение, бред, судороги, галлюцинации, рвота.

Резюмируя, можно выделить основные клинические признаки гриппозной инфекции:

- острейшее начало;
- повышение температуры > 38 °С;
- выраженный синдром общей инфекционной интоксикации (вялость, слабость, недомогание и др.);
- заложенность носа, сухость слизистых оболочек, незначительный ринит, гиперемия конъюнктив;
- головная боль, боли при движении глазных яблок, миалгия (мышцы ног);
- признаки трахеита (саднение, «жжение» за грудиной, сухой кашель);
- геморрагический синдром (носовые кровотечения, геморрагическая сыпь).

К факторам риска, обуславливающим тяжелое течение гриппа, относят [1, 7]:

- хронические заболевания легких (БА, ХОБЛ) у пациентов любого возраста;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность) у пациентов любого возраста;
- нарушения обмена веществ (сахарный диабет);
- хронические заболевания почек и печени;
- определенные неврологические состояния (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию);
- гемоглобинопатию или иммунодефицит (первичный – вследствие ВИЧ-инфекции, вторичный – вследствие приема лекарств, подавляющих

иммунитет, или наличия злокачественных образований);

- лечение аспирином по поводу хронических заболеваний;
- возраст ≥ 65 лет;
- морбидное ожирение.

В числе прочих стоит отметить нередкое развитие тяжелых случаев вирусного поражения легких у молодых лиц из призываемого контингента, что, вероятно, связано с физической и психологической дезадаптацией призывников, снижением общей иммунорезистентности организма, активизацией механизма передачи вирусов при их размещении в казарменных помещениях [8].

Диагностика

Типичная клиническая картина, свидетельствующая о первичном вирусном поражении легких при гриппе следующая: через 2–5 дней после типичного начала гриппа внезапно усиливаются кашель (как правило, сухой, надсадный) и боли в груди, появляется одышка. При аускультации легких выслушиваются сухие и влажные хрипы, однако признаки уплотнения легочной ткани зачастую отсутствуют. В тяжелых случаях появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье [1, 2]. Апогеем проявления первичного вирусного поражения легких является развитие ОРДС.

При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может имитировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких.

На компьютерной томографии (КТ) выявляют двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких, что в настоящее время нередко принимается за поражение легких в рамках новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Выделяют такие критерии прогрессирования заболевания, как:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней;
- появление одышки в покое или при физической нагрузке;
- цианоз;
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота;
- боли в груди при дыхании и кашле;
- артериальная гипотония;
- изменение психического статуса.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях приемного отделения необходимы комплексная оценка его состояния (частота дыхания, пульс, артериальное давление, диурез и пр.), рентгенография органов грудной клетки с целью уточнения характера пора-

жения легких (клинические варианты гриппозной инфекции – бронхит, бронхолит, ОРДС), по возможности проведение КТ, обязательное проведение пульсоксиметрии (насыщение крови кислородом – SpO_2), электрокардиография (ЭКГ), лабораторное обследование для идентификации возбудителя (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) и/или экспресс-диагностика (обнаружение антигена в носоглоточном мазке) [2].

Больных с признаками ОДН при частоте дыхательных движений (ЧДД) > 25 мин⁻¹ и $SpO_2 < 92\%$, а также органной недостаточности (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.) незамедлительно направляют в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В объем обследования пациентов с тяжелыми формами гриппа входят:

- обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях, при наличии диагностических возможностей – КТ;
- пульсоксиметрия, а при $SpO_2 < 90\%$ – исследование газов артериальной крови (парциальное давление кислорода и углекислого газа – PO_2 и PCO_2 , рН, бикарбонаты);
- развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин), дополнительно – определение миоглобина, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- исследование биомаркеров воспалительного ответа – С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ);
- ЭКГ в стандартных отведениях;
- исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп и другие респираторные вирусы методом ПЦР и/или проведение экспресс-теста на определение антигена вируса гриппа А и В в носоглоточном мазке;
- культуральное исследование 2 образцов венозной крови;
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
- бактериологическое исследование респираторного образца – мокроты или трахеального аспирата (у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких – ИВЛ).

По показаниям проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в т. ч. коагулограмма с определением D-димера, фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости и др.

Лабораторно при тяжелом гриппе отмечается повышение уровня ЛДГ, печеночных трансаминаз

(АСТ, АЛТ), КФК, миоглобина, в общеклиническом анализе крови – лейкопения или нормальное содержание лейкоцитов, но нередко с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов, лимфопения.

Пример формулировки диагноза: грипп А (H1N1), тяжелое течение, период разгара, 5-й день болезни. Вирусное поражение легких. ОРДС. ОДН.

Противовирусная терапия

Препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы – осельтамивир и занамивир [1–2], а также ингибитор транскрипции генома вируса гриппа – балоксавир марбоксил. Их назначение должно быть неотложным у пациентов с тяжелым течением гриппа.

Осельтамивир применяется по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Для тяжелых форм пандемического гриппа А(H1N1) и развития вирусного ОРДС характерны повышенная интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. В связи с этим у больных, находящихся в критическом состоянии, возможно увеличение дозы противовирусных препаратов: осельтамивир применяется по 150 мг 2 раза в сутки (300 мг в сутки), курс лечения увеличивается до 7–10 дней [1–2].

Занамивир применяется по 2 ингаляции (5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!).

Новым препаратом для лечения гриппа является балоксавир марбоксил, который обладает активностью в отношении штаммов, резистентных к ингибитору нейраминидазы, включая мутации для вируса подтипа А(H1N1). Режим дозирования – однократный прием 40 мг в сутки у лиц с массой тела 40–80 кг, 80 мг в сутки – при массе тела ≥ 80 кг.

Осельтамивир, занамивир или балоксавир марбоксил целесообразно эмпирически назначать всем пациентам, поступившим в ОРИТ с признаками поражения легких в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (осенне-зимний период). При получении отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом ПЦР эмпирическую терапию целесообразно отменить.

В связи с устойчивостью вируса гриппа А(H1N1) к блокаторам M_2 -каналов применение амантадина и римантадина нецелесообразно [9].

Другие препараты имеют ограниченную ценность, и их применение не рекомендовано.

Антимикробная терапия

При развитии осложнений, таких как бактериальная пневмония (критерии – повышение СРБ > 100 мг/л, гнойная мокрота, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитация при аускультации легких, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом, рентгенологические данные и др.), у пациентов с гриппом наиболее целесообразно стартовое

применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов (не менее 2,5–3 г в перерасчете на амоксициллин), цефтаролина, цефепима в силу их более высокой антистафилококковой активности [10]. Указанные препараты должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения. Альтернативным режимом эмпирической антибиотикотерапии является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацина, левофлоксацина) с амоксициллином + клавуланатом, или цефтаролином, или линезолидом [11].

Дальнейшая модификация антимикробной терапии должна осуществляться по принципам ведения пациента с нозокомиальной инфекцией, таким как анализ «микробного пейзажа» ОРИТ, получение результатов микробиологической диагностики.

Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) при гриппе не рекомендовано [1, 2, 12, 13]. До настоящего времени обсуждается вопрос применения малых доз метилпреднизолона (1 мг/кг в сутки) на ранней стадии ОРДС [12], однако в ретроспективных исследованиях пациенты, получавшие такую терапию, продемонстрировали разнонаправленные результаты, в т. ч. ухудшение выживаемости в ряде работ [13]. Также было отмечено учащение нежелательных явлений, связанных с применением ГКС, включая кровотечения и бактериальную суперинфекцию, которая и является основной причиной смерти пациентов.

Показанием для ГКС (гидрокортизона) является развитие рефрактерного септического шока, связанного с присоединением бактериальной суперинфекции [10–11].

При гриппе следует избегать назначения салицилатов (аспирина и содержащих его продуктов). Предпочтение отдают ацетаминофену (парацетамол) и ибупрофену или комбинированным препаратам (ибупрофен + парацетамол) [9]. Режим дозирования парацетамола – 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 500 мг), ибупрофена – 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 200 мг), комбинированных лекарственных форм – с содержанием парацетамола и ибупрофена в вышеуказанных дозировках.

Мукоактивная и противокашлевая терапия

На раннем сроке гриппозной инфекции нередко наблюдается сухой (непродуктивный) надсадный кашель. В данном случае достаточно оральной гидратации и лекарственных форм для рассасывания, содержащих антисептик. В случае кашля, значительно нарушающего качество жизни (сопровождается болевым синдромом, расстройством сна), рекомендовано назначение противокашлевого средства с симптоматической целью (бутамира, леводропропизина, комбинации антител к брадикинину, морфину и гистамину) [14].

При наличии продуктивного кашля, напротив, рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. К таким лекарственным средствам относятся амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, эрдостеин, комбинированные препараты, содержащие амброксол или бромгексин + сальбутамол + гвайфенезин, комбинированные растительные лекарственные средства, содержащие плющ, тимьян, первоцвет [14].

Стоит отметить, что одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в т. ч. вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т. е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). В числе лекарственных препаратов, способных увеличивать пул эндогенного глутатиона, препятствующего оксидативному повреждению, рассматриваются муколитики с плеiotропным эффектом: N-ацетилцистеин и эрдостеин. В ряде клинических исследований было показано, что назначение больным с ОРДС высоких доз N-ацетилцистеина (40–150 мг/кг в сутки внутривенно) ускоряет разрешение синдрома, повышает индекс оксигенации и позволяет уменьшить длительность респираторной поддержки [15–16].

Антикоагулянтная терапия

Всем пациентам с тяжелой формой гриппа и поражением легких рекомендуется назначение парентеральных антикоагулянтов с целью снижения риска системных тромбоемболий. В связи с этим на весь период ограниченной двигательной активности (постельный режим) могут быть назначены низкомолекулярные гепарины (или нефракционированный гепарин) в профилактических дозировках [10].

Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

Интенсивная терапия ОДН имеет важнейшее значение при ведении больных с тяжелым поражением легких в рамках гриппозной инфекции [1–2]. При появлении первых признаков дыхательной недостаточности необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин), при необходимости увеличивая его до 10 л/мин, чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови (парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_aO_2) > 60 мм рт. ст., SpO_2 > 90%).

При отсутствии показаний в немедленной интубации целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) через ротоносовую маску или шлем. Проводимая НВЛ неэффективна, если в течение 1–2 ч после ее инициации не уменьшается ЧДД, не улучшается оксигенация, а у пациентов с исходной гиперкапнией – не снижается парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2). При наличии показаний необходим безотлагательный перевод на ИВЛ.

Выделяют абсолютные и относительные показания к ИВЛ. К абсолютным относятся остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 50 мин⁻¹). Абсолютные показания: ЧДД > 35 мин⁻¹, индекс оксигенации (P_aO_2/FiO_2) < 150 мм рт. ст., повышение P_aCO_2 > 20%_{исх.}, изменение ментального статуса [2].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов с ОДН, развившейся вследствие поражения легких в рамках тяжелой гриппозной инфекции, нуждаются в проведении интубации трахеи и ИВЛ. В отличие от COVID-19, во время пандемии вируса гриппа А(Н1N1)09 был накоплен опыт применения протективной вентиляции легких с использованием малых фиксированных дыхательных объемов (V_T) и подхода «открытого легкого» [1].

Режимы вентиляции. Так как ни один режим респираторной поддержки не продемонстрировал свое преимущество при ОРДС, рекомендован выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим (VAC). Данный режим – наиболее распространенный в современных ОРИТ и наиболее простой. Также рекомендованы выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль), 50–60 л/мин и использование инспираторной паузы 0,2–0,3 с (для возможности проведения мониторинга давления плато).

Дыхательный объем. Следует придерживаться V_T из расчета 6 мл на 1 кг должной массы тела. Должная масса тела рассчитывается по формуле: $X + 0,91$ (рост в см – 152,4), где X для женщин – 45,5; для мужчин – 50. Рекомендуемый V_T в зависимости от пола и роста пациента представлен в таблице.

ЧДД. Рекомендуемая ЧДД составляет 20–35 мин⁻¹ и регулируется для достижения P_aCO_2 , при котором рН находится в диапазоне от 7,30 до 7,45. Изначально выбирается ЧДД, позволяющая добиться той же

Таблица. Дыхательный объем при искусственной вентиляции легких в зависимости от пола и роста пациентов

Рост, см	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
V_T , мл:											
женщины	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
мужчины	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560

Примечание: V_T – дыхательный объем.

минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с V_T 6 мл/кг).

Положительное конечно-эспираторное давление (РЕЕР). Рекомендован выбор такого уровня РЕЕР, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28–30 см вод. ст., и при этом общее РЕЕР (РЕЕР + РЕЕР_i) находилось бы пределах 5–20 см вод. ст. Изначально РЕЕР выставляется на 8–10 см вод. ст., затем повышается на 2 см вод. ст. каждые 3–5 мин для достижения нужного давления плато (28–30 см вод. ст.). При использовании V_T 6 мл/кг такой уровень РЕЕР обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня РЕЕР рекомендована временная отсрочка данного маневра до восполнения объема циркулирующей жидкости.

Фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂). Рекомендовано использование FiO₂ 30–100%, которая регулируется для достижения следующих показателей оксигенации: $88 \leq SpO_2 \leq 95\%$ и $55 \leq PaO_2 \leq 80$ мм рт. ст.

Седация и миорелаксация. При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 ч рекомендованы глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходимо адаптировать седацию для достижения ЧДД ≤ 35 мин⁻¹ и хорошей синхронизации больного с респиратором.

Маневры рекрутирования. Не могут быть рекомендованы для всех больных ОРДС. Маневры рекрутирования возможны при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета. С учетом вероятности осложнений – гемодинамических нарушений и баротравмы – процедуру должен проводить врач (не медсестра!) при тщательном клиническом контроле параметров больного. Методика выполнения маневра следующая: постоянное положительное давление (CPAP) 40 см вод. ст. в течение 40 с или транзитное повышение РЕЕР (для достижения плато 40 см вод. ст.).

Трахеальная аспирация. Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендовано проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала следует использовать закрытую систему аспирации.

Увлажнение вдыхаемой смеси. Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – тепловлагообменник (ТВО). При развитии респираторного ацидоза необходимо заменить ТВО на увлажнитель-подогреватель (для уменьшения инструментального мертвого пространства).

Фильтрация выдыхаемой смеси. Фильтр между эспираторным контуром и эспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр абсолютно необходим, если используется увлажнитель-подогреватель. Установка фильтра в эспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей

среды, независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя-подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, так как происходит его заполнение влагой.

Прональная позиция. Предполагает сеансы от 6 до 18 ч. Для оценки эффективности замеряют P_aO_2 через 1 и 4 ч. Во время смены позиции фиксируют интубационную трубку и катетеры. Необходимы профилактика пролежней, изменение положения головы и рук каждый час.

Ингаляционный оксид азота (NO). Подается в инспираторный контур в начальной дозе 5 ppm с ежедневными попытками ее снижения (2,5; 1,0; 0,5 ppm). Используются привычные системы доставки для отделения. Оптимальна синхронизация с инсуффляцией.

Отлучение от респиратора. Рекомендовано ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, которые соответствуют следующим критериям: отсутствие потребности в вазопрессорах; отсутствие седации; способность выполнять простые команды.

Рекомендовано проводить сеанс спонтанной вентиляции в режиме: PS 7 см вод. ст., РЕЕР = 0, FiO₂ 21–40%. Максимальная продолжительность сеанса – 2 ч, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо немедленное ее прекращение. При хорошей переносимости сеанса больному показана экстубация.

Дополнительные методы улучшения оксигенации

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых описанные выше методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимого уровня оксигенации или альвеолярной вентиляции либо ограничить риск баро- и волюмотравмы, предполагает индивидуальный анализ каждой клинической ситуации [1]. При доступности технического оборудования и достаточном опыте персонала у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией помимо респираторной поддержки может использоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Потенциальными показаниями к ЭКМО являются [1, 2]:

- рефрактерная гипоксемия с $P_aO_2/FiO_2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая, несмотря на $FiO_2 > 80\%$ + РЕЕР (≤ 20 см H₂O) при P_{plat} 32 см вод. ст. + прональная позиция ± ингаляционный NO;
- давление плато ≥ 35 см вод. ст., несмотря на снижение РЕЕР до 5 см вод. ст. и снижение V_T до минимального значения (4 мл/кг) и $pH \geq 7,15$.

Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).

Противопоказания к ЭКМО:

- тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного ≤ 5 лет;

- полиорганная недостаточность и > 90 баллов по Упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (*Simplified acute physiological score II – SAPS II*) или > 15 баллов по Шкале оценки органной недостаточности (*Sequential organ failure assessment – SOFA*);
- немедикаментозная кома (вследствие инсульта);
- техническая невозможность венозного или артериального доступа;
- индекс массы тела > 40 кг/м².

Дополнительная терапия

Инфузионная «дезинтоксикационная» терапия при тяжелых формах гриппа с поражением легких не рекомендована. Ограниченный объем данных свидетельствует о положительном влиянии на течение заболевания методов плазмафереза и плазмообмена, а также селективной или каскадной плазмофильтрации. В числе показаний к применению данного метода рассматриваются: сохраняющаяся в течение 5–7 дней лихорадка > 38–39 °С; нарастание признаков дыхательной недостаточности на фоне проводимой терапии; быстро прогрессирующее поражение легких, определяемое при КТ; нарастание уровня миоглобина, СРБ и D-димера; уровень фибриногена > 8 г/л; появление или нарастание полиорганной недостаточности.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. URL: www.pulmonology.ru.
2. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(Н1N1/09): практические рекомендации. Военно-медицинский журнал. 2016; 337(3): 39–46.
3. Nicholson K. Managing influenza in primary care. Blackwell Science. 1999. 106.
4. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией. М., 2009.
5. Offenstadt G., Bonmarin I., Guidet B. et al. Severity of pH1N1 influenza A. Crit Care Med. 2011; 39(4): 925–926.
6. Rello J., Rodríguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. Crit Care. 2009; 13(5): 148.
7. Van Kerkhove M., Vandemaële K. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med. 2011; 8(7): e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.
8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Анализ состояния пульмонологической помощи в Вооруженных Силах и пути ее улучшения. Военно-медицинский журнал. 2008; 329(8): 31–40.
9. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирус-

ных инфекций. Consilium Medicum. 2008; 10(10): 80–86.

10. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. клинические рекомендации федерации анестезиологов и реаниматологов России. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2022. 1: 6–35.

11. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. Методические указания. М., 2010.

12. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М., 2021. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20грипп.pdf?ysclid=lb0odqbjju6776995957>.

13. Brun-Buisson C., Richard J., Mercat A. et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183 (9): 1200–1206. doi: 10.1164/rccm.201101-0135OC.

14. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015.

15. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. Пульмонология. 2010; 3: 31–38.

16. Lai K., Ng W., Osburga Chan P. et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. Ann Intern Med. 2010; 152(10): 687–688.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

ГЛАВА 3. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

CHAPTER 3. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-449-454>

3.1. Новая коронавирусная болезнь

А.В. Горелов, С.В. Николаева

3.1. Coronavirus disease 2019

Aleksandr V. Gorelov, Svetlana V. Nikolaeva

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии. За время пандемии накоплены данные об особенностях течения заболевания *COronaVIrus Disease-2019* (COVID-19), клинические проявления которого варьируемы: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Из-за мутаций штамма вируса SARS-CoV-2 болезнь может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у людей любого возраста, включая детей. За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъемов заболеваемости, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, характеризующихся вариативностью клинико-лабораторных данных и показателей летальности.

Этиология и эпидемиология

SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к роду *Betacoronavirus*. Генетические последовательности SARS-CoV-2 и SARS-CoV сходны на 79%. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время насчитывает > 1 000 различных генетических линий, но лишь некоторые из них имеют выраженное эпидемиологическое значение. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили подразделять варианты SARS-CoV-2 на вызывающие беспокойство (*variant of concern – VOC*) и вызывающие интерес (*variant of interest – VOI*). VOC не только способны мутировать, но и обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность и патогенность, а также снижающими нейтрализующую активность антител.

Первая значимая мутация вируса была выявлена в декабре 2020 г. – появился геновариант B.1.1.7

(альфа, британский) [1], который занимал доминирующие позиции в мире до появления геноварианта дельта. Альфа-вариант был более трансмиссивным, чем циркулирующий до этого уханьский штамм, и вызывал более тяжелое течение болезни. В конце 2020 г. в Южной Африке был идентифицирован и циркулировал бета-вариант (B.1.351), который в последующем распространился и по другим странам, но доминирующим в мире не стал. Отличительная особенность этого геноварианта заключалась в более тяжелом течении болезни и отклонении от иммунного ответа. В декабре 2020 г. в Японии был выделен гамма-вариант (P.1), который также распространился в мире, но доминирующим не стал. В апреле 2021 г. исследователи обнаружили геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 (дельта/каппа, индийский), который был связан с высоким риском тяжелого течения и необходимостью госпитализации пациентов. В ноябре того же года стало известно о новом геноварианте B.1.1.529 (омикрон), который отличает наличие множества сублиний, различающиеся несколькими мутациями в шиповидном белке [2]. Геноварианты дельта и омикрон имеют в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, а также сродство S-белка вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами [3–5].

Всего в мире было выявлено > 782 млн заболевших, из них > 6,9 млн человек умерло (по данным на 03.05.2023). В Российской Федерации в 2021 г. было выявлено 9 054 041 случай коронавирусной инфекции (в 2020 г. – 3,159 млн) в 85 регионах, показатель заболеваемости составил 6 181,93 : 100 000 населения. Доля детей среди всех заболевших составила 10,1%. Заболеваемость населения от 0 до 17 лет в 2021 г. составила 2 999,3 на 100 тыс. населения [2].

Основным источником инфекции является больной человек, в т. ч. находящийся в инкубационном периоде, особенно в последние 2 суток инкубационного периода и первые дни болезни. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи вируса SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (< 2 м) расстоянии. В дебюте инфекции отмечается поражение дыхательных путей (области носа, носоглотки или ротоглотки), которые служат «входными воротами» инфекции [6]. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом. Возможен фекально-оральный механизм передачи: РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий больных. Кроме того, вирус SARS-CoV-2, находящийся на руках, может легко попадать на разные поверхности при прикосновении к ним больного человека. При этом время выживания штаммов вируса SARS-CoV-2 на коже человека составляет 9–21 ч [7]. На различных поверхностях выживаемость коронавируса разная (наибольшая – у полипропилена, наименьшая – у меди) и может быть ранжирована следующим образом: полипропилен (16 ч); пластик, стекло, нержавеющая сталь (13 ч); свиная кожа, картон, денежная купюра, хлопок, дерево, бумага, ткань, медь [8–12]. Различные варианты коронавируса SARS-CoV-2 жизнеспособны в питьевой хлорированной воде на протяжении как минимум 48 ч, а родительский (уханьский) штамм и британский – в течение 72 ч [13].

Средний инкубационный период болезни до появления симптомов составляет от нескольких часов до 4–5 дней, у 97,5% пациентов симптомы развиваются в течение 11,5 дня [14].

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт. Существует высокий риск формирования эпидемических очагов COVID-19 в случае нарушения санитарно-противоэпидемического режима в организованных коллективах (воинские коллективы, образовательные учреждения, дома престарелых, психоневрологические диспансеры, общежития, медицинские организации). У лиц, инфицированных SARS-CoV-2, были выявлены специфические антитела.

Клиническая картина

Спектр клинических проявлений COVID-19 может варьироваться от бессимптомных и малосимптомных форм до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу. По некоторым данным, бес-

симптомное течение болезни может регистрироваться до 40% случаев. COVID-19 может протекать как типичная респираторная инфекция с легким насморком и покашливанием, субфебрильной или нормальной температурой тела, состояние пациента остается удовлетворительным (малосимптомные формы) или без внешних признаков респираторной патологии (бессимптомные формы).

Типичными клиническими симптомами у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией являются: лихорадка (35,4%); озноб и усталость (47%); непродуктивный кашель (57%); боль и чувство заложенности в грудной клетке при дыхании, одышка (36,9%). Также могут отмечаться: боль в горле, потеря обоняния, насморк, признаки конъюнктивита, миалгия (11%); спутанность сознания (9%); головные боли (8%); кровохарканье (2–3%); диарея (3%); тошнота, рвота, сердцебиение и кожная сыпь. Время от появления первых симптомов до развития одышки составляет в среднем 5 дней, до госпитализации – 7 дней, а до формирования ОРДС – 3–8 дней [15, 16]. Тахипноэ, гипоксия возникают у 14% инфицированных SARS-CoV-2, а дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция или недостаточность – у 5% [17]. Чаще всего у пациентов с COVID-19 встречается поражение органов дыхания, однако вирус может атаковать и другие системы органов. Симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта может быть изолированной и сопровождаться симптомами поражения дыхательных путей. Кожные проявления также являются неспецифическими.

Продолжительность заболевания может изменяться от нескольких дней до 3–12 нед. в зависимости от формы тяжести. У части пациентов симптомы заболевания могут сохраняться > 12 нед. – в этом случае можно говорить о *Long COVID* (или постковидном синдроме). К наиболее частым симптомам этого состояния относят слабость, нарушение памяти, одышку, боль в грудной клетке, кашель, снижение когнитивных функций.

Рентгенологическая картина

При поражении легких изменения на компьютерной томографии (КТ) грудной клетки появляются в течение первых 5 дней болезни и достигают пика к 10-му дню. Преобладают двусторонние поражения легких, при этом, если они изначально были односторонними, то быстро переходят в двусторонние [18]. Наиболее частые рентгенологические отклонения у больных COVID-19 при проведении КТ грудной клетки – понижение прозрачности по типу «матового стекла» и пятнистые затенения [19]. Опубликованный обзор с включением в исследование 2 814 пациентов показал, что наиболее частым обнаружением при проведении КТ грудной клетки у пациентов с COVID-19 было понижение прозрачности по типу «матового стекла» с последующей консолидацией, причем результаты у разных

пациентов и на разных стадиях заболевания отличались. Прочие изменения на КТ включают утолщение межлобулярной перегородки, ретикулярный узор, возможны атипичные результаты, такие как воздушная бронхограмма, утолщение стенки бронхов, узелки, плевральный выпот и лимфаденопатия [20]. Потребность в кислородотерапии возникает у 70,9% пациентов с пневмонией, в механической вентиляции – у 28,8%, в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) – у 3,1%, а общая смертность может составлять 8,2% [21].

Морфологическая картина

Морфологическая картина характеризуется микроангиопатией с выраженным поражением микроциркуляторного русла с ярким альвеолярно-геморрагическим синдромом. Для экссудативной стадии (до 7–8 суток от начала заболевания) характерны внутриальвеолярный отек, наличие слущенного эпителия в просвете альвеол, формирование гиалиновых мембран, десквамация альвеолярного и бронхиолярного эпителия, деструктивно-продуктивный тромбоваскулит с инфильтрацией межальвеолярных перегородок, многочисленные внутрибронхиальные, внутриальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния, а также т. н. мегакариоцитарная эмболия, характерная для шоковых легких, в т. ч. при септическом шоке. На пролиферативной стадии (после 7–8 суток от начала заболевания) обнаруживают накопления в просвете альвеол фибрина, формирование грануляций, сливные поля облитерирующего бронхиолита, участки рыхлого фиброза с метаплазированным эпителием. Характерно выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отеком

межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы [22]. Иммуноокрашивание, специфичное для SARS-CoV-2, выявляет в альвеолярном эпителии вирусные частицы, которые практически не обнаруживались в интерстиции и стенках сосудов [23]. Кроме того, в мелких сосудах легких обнаруживаются мегакариоциты [24], а в пневмоцитах – вирусные цитопатические изменения [25].

Терапия и прогноз

Этиотропные препараты

Целесообразно назначение этиотропных препаратов. В настоящее время следует выделить несколько лекарственных средств, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК; двуцепочечная), препараты моноклональных антител, умифеновир и интерферон- α . В табл. 1 приведен перечень препаратов для этиотропной терапии COVID-19, которые могут быть назначены амбулаторным пациентам.

В стационаре вышеизложенная противовирусная терапия может быть дополнена внутривенным введением ремдесивира или фавипиравира.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового

Таблица 1. Схема применения противовирусных препаратов для лечения на амбулаторном этапе

Препараты	Терапевтическая схема	Форма выпуска
Молнупиравир	Рекомендуемая доза – 800 мг (4 капсулы по 200 мг или 2 капсулы по 400 мг) перорально каждые 12 ч. Прием следует начать как можно раньше после подтверждения диагноза COVID-19 и в течение 5 дней с момента появления симптомов. Общий курс \leq 5 дней	Капсулы
Фавипиравир	Таблетки: пациентам с массой тела < 75 кг – по 1 600 мг 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза в сутки во 2–10-й дни; с массой тела \geq 75 кг – по 1 800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки во 2–10-й дни	Таблетки
Нирматрелвир + ритонавир	Рекомендуемая доза – 300 мг нирматрелвира + 100 мг ритонавира (1 таблетка перорально каждые 12 ч). Суточная доза – 600 мг нирматрелвира + 200 мг ритонавира. Продолжительность курса лечения – 5 суток	Таблетки
Рекомбинантный интерферон- α	В соответствии с инструкцией по применению препарата	Интраназальные формы: спрей, капли, раствор, гель или мазь
Умифеновир	По 200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней	Капсулы; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	По 180 мг 1 раз в сутки первые 3 дня заболевания и далее в дозировке 90 мг 1 раз в сутки в последующие 4 дня	Капсулы, сироп

шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Поэтому антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышении прокальцитонина $> 0,5$ нг/мл, появлении гнойной мокроты, лейкоцитозе $> 12 \times 10^9 / л$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикостероидов – ГКС), повы-

шении числа палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$. При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии [26] (табл. 2).

С целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал в стационаре следует использовать пероральные формы антибиотиков, ступенчатую терапию

Таблица 2. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Группа	Препараты выбора
Антибактериальная терапия нетяжелой ВП на амбулаторном этапе	
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска	Амоксициллин внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и/или принимавших в последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин с клавулановой кислотой и другие ИЗП
Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре	
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска	Амоксициллин с клавулановой кислотой и другие ИЗП в/в, в/м или ампициллин в/в, в/м
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших в последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин с клавулановой кислотой и другие ИЗП в/в, в/м, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам, цефотаксим/сульбактам) в/в и в/м, или респираторный хинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или цефтаролин в/в, или эртапенем в/в, в/м, или биапенем в/в
Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) внебольничной пневмонии	
Пациенты без дополнительных факторов риска	Рекомендованный режим: амоксициллин с клавулановой кислотой, или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин/азитромицин, или кларитромицин. Альтернативный режим: амоксициллин с клавулановой кислотой, или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин, или цефотаксим/сульбактам, или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин
Пациенты с факторами риска инфицирования ПРП	Рекомендованный режим: цефтаролин, или цефотаксим, или цефтриаксон + азитромицин или кларитромицин. Альтернативный режим: цефтаролин, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтриаксон/сульбактам, или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Рекомендованный режим: пиперациллин/тазобактам, или цефепим, или меропенем, или имипенем + ципрофлоксацин или левофлоксацин, или цефепим/сульбактам, или цефоперазон/сульбактам. Альтернативный режим: пиперациллин/тазобактам, или цефепим, или меропенем, или имипенем + азитромицин или кларитромицин \pm амикацин, или цефепим/сульбактам, или цефоперазон/сульбактам
Пациенты с факторами риска инфицирования метициллино-резистентными <i>Staphylococcus aureus</i>	Рекомендованный режим: 1) амоксициллин с клавулановой кислотой, или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефепим + азитромицин или кларитромицин + линезолид или ванкомицин; 2) цефтаролин + азитромицин или кларитромицин. Альтернативный режим: 1) амоксициллин с клавулановой кислотой, или ампициллин/сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтриаксон/сульбактам, или цефотаксим/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин + линезолид или ванкомицин; 2) цефтаролин + моксифлоксацин или левофлоксацин

Таблица 2. Окончание

Группа	Препараты выбора
Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, β -лактамазы расширенного спектра (+)	Рекомендованный режим: имипенем, или меропенем, или эртапенем, или биапенем, или цефепим/сульбактам, или цефоперазон/сульбактам + азитромицин или кларитромицин. Альтернативный режим: имипенем, или меропенем, или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Рекомендованный режим: ампициллин/сульбактам, амоксициллин с клавулановой кислотой, пиперациллин/тазобактам, эртапенем или биапенем + азитромицин или кларитромицин. Альтернативный режим: ампициллин/сульбактам, амоксициллин с клавулановой кислотой, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины; ОРПТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПРП – пенициллинорезистентный *Streptococcus pneumoniae*.

(например, амоксициллин с клавулановой кислотой внутривенно, затем переход на прием амоксициллина с клавулановой кислотой внутрь, цефтриаксона, цефотаксима, цефтриаксона/сульбактама внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на цефдиторен внутрь).

Патогенетическая и симптоматическая терапия

Патогенетическая и симптоматическая терапия показаны на всех стадиях инфекционного процесса и направлены на восстановление нарушенных функций организма и профилактику осложнений.

Патогенетическая терапия включает назначение блокаторов янус-киназ, генно-инженерных биологических препаратов и/или ГКС.

На амбулаторном этапе *противовирусные препараты* и/или *препараты моноклональных антител* могут сочетаться с *ингибиторами янус-киназ*, такими как: барицитиниб в таблетках 4 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней; тофацитиниб в таблетках 10 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней; упадацитиниб в таблетках 15 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней. Необходимым условием для этого является наличие ≥ 2 признаков из следующих:

- сатурация крови кислородом $\geq 97\%$ без признаков одышки;
- $3N \leq$ уровень С-реактивного белка $\leq 6N$;
- температура тела $37,5\text{--}37,9^\circ\text{C}$ в течение 3–5 дней;
- число лейкоцитов $3,5\text{--}4,0 \times 10^9 / \text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов $1,5\text{--}2,0 \times 10^9 / \text{л}$.

Пациентам с легким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии возможно назначение *ингаляционного будесонида* (порошок для ингаляций дозированный) в дозировке 800 мкг 2 раза в сутки до момента выздоровления, но не более 14 суток.

На этапе стационарного лечения в течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2 патогенетическая терапия применяется в сочетании с препаратами для этиотропного лечения (молнупиравир или нирматрелвир в сочетании с ритонавиром, или ремдесивир, или фавипиравир) и/или моноклональ-

ными антителами к SARS-CoV-2, или иммуноглобулином человека против COVID-19, а также с антикоагулянтами.

Жаропонижающие средства показаны при повышении температуры тела $> 38,5^\circ\text{C}$. Препаратами выбора являются парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен. Оптимальная продолжительность приема – 3 дня в качестве жаропонижающего и до 5–7 дней – в качестве болеутоляющего средства.

Антитромботическая терапия рекомендуется только пациентам, госпитализированным в стационар. Находящимся на амбулаторном лечении пациентам со среднетяжелой формой COVID-19 анти тромботическая терапия рекомендуется по индивидуальным показаниям, среди которых высокий риск венозных тромбоземболических осложнений, низкий риск кровотечений, отсутствие антикоагулянтного лечения по другим показаниям.

При легком и среднетяжелом течении инфекции прогноз благоприятный. В тяжелых случаях инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, требующих применения искусственной вентиляции легких, летальность высокая. У пациентов, перенесших болезнь, возможен фиброз легких.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022.
3. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>.
4. Abbott S., Hellewell J., Thompson R.N. et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts.

Wellcome Open Res. 2020; 5: 112. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16006.2.

5. World Health Organization. Update on Omicron 2021. URL: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.

6. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1. Инфекционные болезни. 2020; 18(3): 7–14.

7. Hirose R., Itoh Y., Ikegaya H., Miyazaki H. et al. Differences in environmental stability among SARS-CoV-2 variants of concern: Omicron has higher stability. bioRxiv. 2022. doi: 10.1101/2022.01.18.476607.

8. Riddell S., Goldie S., Hill A., Eagles D., Drew T.W. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. Virol J. 2020; 17(1):145. doi: 10.1186/s12985-020-01418-7.

9. Chin A.W.H., Chu J.T.S., Perera M.R.A. et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. Lancet Microbe. 2020; 1(1): e10. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3.

10. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N. Engl. J. Med. 2020; 382(16): 1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.

11. Liu Y., Li T., Deng Y., Liu S. et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. J. Hosp. Infect. 2021; 107: 105–107. doi: 10.1016/j.jhin.2020.10.021.

12. Harbourt D., Haddow A., Piper A. et al. Modeling the stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on skin, currency, and clothing. PLoS Negl. Trop. Dis. 2020; 14(11): e0008831. doi: 10.1371/journal.pntd.0008831.

13. Золин В.В., Оськина О.П., Солодкий В.В. и др. Жизнеспособность штаммов коронавируса SARS-CoV-2 на различных типах тест-поверхностей, в питьевой воде, а также их устойчивость к дезинфицирующим средствам. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; 2: 86–93.

14. Li Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1199–1207.

15. Yazdanpanah F, Garg A, Shadman S, Asmarz HY. Literature review of COVID-19, pulmonary and extrapulmonary disease. Am J Med Sci. 2021; 361(5): 567–574. doi: 10.1016/j.amjms.2021.01.023.

16. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. и др. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. Современные проблемы науки и образования. 2020; 3: 134.

17. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. Radiology. 2021; 10: 211396. doi: 10.1148/radiol.2021211396.

18. Aljondi R, Alghamdi S, Tajaldeen A et al. Chest radiological findings and clinical characteristics of laboratory-confirmed COVID-19 patients from Saudi Arabia. Med Sci Monit. 2021; 27: e932441. doi: 10.12659/MSM.932441.

19. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

20. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol. 2020; 30: 4381–4389. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.

21. Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. J Microbiol Immunol Infect. 2020; 53(3): 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.

22. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. М.: ДЗМ, 2020.

23. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. Histopathology. 2020; 77(2): 186–197. doi: 10.1111/his.14160.

24. Li G., Fox S.E., Summa B. et al. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. BioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.11.037473.

25. Петриков С.С., Годков М.А., Каниболоцкий А.А. и др. Результаты ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 материала из различных органов пациентов, умерших в постковидный период от причин, непосредственно не связанных с COVID-19. Инфекционные болезни. 2022; 20(1): 5–15. doi: 10.20953/1729-9225-2022-1-5-15.

26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022).

Информация об авторах

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; тел.: (495) 672-11-58; e-mail: zdn@pcr.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9257-0171>)

Николаева Светлана Викторовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; тел.: (495) 672-11-58; e-mail: nikolaeva008@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-8112>)

3.2. Режимы фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции

А.А. Зайцев, С.Н. Авдеев

3.2. Drug therapy regimens for coronavirus disease 2019

Andrey A. Zaitsev, Sergey N. Avdeev

В основе *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1–3]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В связи с этим целесообразно выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа-мишени – легких, используя при этом не термин «пневмония», а понятия «повреждение» или «вирусное поражение» [2–4]. Это дает возможность дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, тромбозы и тромбоэмболии, стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае нозокомиальная бактериальная пневмония находит свое законное место среди осложнений заболевания, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии. Вследствие присоединения бактериальной инфекции, развивается сепсис и септический шок. В итоге сформулированный диагноз в полной мере отражает клиническое представление о больном, становится основой для обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Выделяют следующие **клинические варианты COVID-19**:

- инаппарантную (субклиническую) форму;
- острую респираторную вирусную инфекцию легкого течения;
- вирусное поражение легких;
- вирусное поражение других органов и систем.

Осложнениями заболевания являются: острая дыхательная недостаточность (ОДН), ОРДС, нозокомиальная пневмония, тромбозы и тромбоэмболии артерий и/или вен, ДВС-синдром и др.

Наиболее полное представление о заболевании дает, например, следующая **формулировка диагноза**: «Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1. Осложнения: ОРДС, ОДН, нозокомиальная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, тяжелое течение». Благодаря такому описанию специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартового лечения. Оно складывается из нескольких направлений: противовирусного лечения, если сроки заболевания не превышают 5 суток, а также противовоспалительной, антикоагулянтной и симптоматической терапии.

Подтверждением случая COVID-19 служит положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2) с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

Фармакотерапия COVID-19

Противовирусные препараты

Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются: молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир и ремдесивир [1]. Молнупиравир в рамках исследований продемонстрировал достоверное снижение риска госпитализации или смерти по сравнению с группой плацебо [5], а также благоприятный профиль безопасности. В основе механизма действия нирматрелвира лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях. Результаты исследований демонстрируют, что применение комбинации нирматрелвира с ритонавиром снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней

от появления симптомов), по сравнению с плацебо [6]. При его применении, в сопоставлении с плацебо, не были зарегистрированы случаи смерти у госпитализированных пациентов группы высокого риска с COVID-19. Лечение противовирусными препаратами – молнупиравиром, нирматрелвиром + ритонавиром – должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза COVID-19 и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Ремдесивир доступен в форме для внутривенного введения, в связи с чем может использоваться в стационарных условиях. Курс лечения – 5 дней по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум 4 дополнительных дней [7]. В клинических исследованиях ремдесивир характеризовался снижением частоты привлечения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [8] и снижением смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ [7].

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения (пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.) рекомендуется как можно раньше, в течение 5 дней после появления первых симптомов, назначить противовирусную терапию молнупиравиром или нирматрелвиром + ритонавиром.

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, как можно раньше, в течение 7 дней после появления первых симптомов заболевания, рекомендуется назначение ремдесивира.

Патогенетическая противовоспалительная терапия

Глюкокортикостероиды

Госпитализированным больным COVID-19 с поражением легких и явлениями ОДН (сатурация крови кислородом < 90%) рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС): дексаметазона, метилпреднизолона.

ГКС являются препаратами 1-го выбора при «цитокиновом шторме»: они угнетают все фазы воспаления и синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках данной реакции ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания и риском развития ОРДС [9–13].

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19, в т. ч. в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 суток заболевания при отсутствии показаний) также не рекомендовано.

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с поражением легких и ДН могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозировке 6–20 мг в сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения; метилпреднизолон в дозировке 125 мг за 1 введение внутривенно каждые 12 ч или 250–500 мг за 1 введение внутривенно одномоментно.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы сыворотки крови) на 20–25% в первые 2 суток, далее – на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены. Терапия ГКС > 10 суток не рекомендована.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения побочных эффектов. К ним относятся: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ГКС необходимо применять с осторожностью:

- при сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гиперовоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». По современным представлениям, этот процесс является ведущей причиной развития тяжелых поражений легких с прогрессирующей ДН.

Важная роль в развитии патологического воспаления при коронавирусной инфекции принадлежит интерлейкину (IL)-6. Это плейотропный цитокин, который является одним из лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при COVID-19. С учетом этого ряд авторов указывают препараты, воздействующие на систему IL-6, как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции.

В настоящее время известны результаты многочисленных сравнительных исследований, в которых применение тоцилизумаба – ингибитора рецепторов IL-6 – сопровождалось снижением потребности в ИВЛ и лучшей выживаемостью больных с тяжелым течением COVID-19 [14–17]. В исследовании STOP-COVID у с участием 3 924 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), изучалась эффективность тоци-

лизумаба, который 433 больных получали в течение первых 2 дней после госпитализации [17]. Общая летальность во всех группах составила 39,3%, а в группах тоцилизумаба и сравнения показатели смертности равнялись 28,9 и 40,6%. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем. В плацебо-контролируемом исследовании ЕМРАСТА, включавшем 379 больных с тяжелым течением COVID-19, отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44%, по сравнению с группой плацебо. В то же время летальность через 28 дней существенно не различалась между группами (10,4 и 8,6% соответственно) [18]. Таким образом, исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19, но не снижает летальность.

Таким образом, с опорой в первую очередь на результаты сравнительных исследований и реальную клиническую практику можно рекомендовать использование ингибитора рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаба при ведении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма».

Другим представителем данной группы является левилимаб — рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA была доказана эффективность и безопасность левилимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, которым не требовалась ИВЛ. Было зафиксировано достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусного поражения легких тяжелого течения, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации со стандартной терапией ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе стандартной терапии и плацебо ($n = 103$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отмечалась повышенная частота выписки из стационара, составившая 53,9 по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами [19].

Таким образом, использование моноклональных антител ингибиторов рецептора ИЛ-6 рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. При консолидированном анализе применения левилимаба в реальной практике целого ряда учреждений разных регионов РФ у 438 пациентов

со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг подкожно или внутривенно, процент выписанных пациентов варьировал от 93,8 до 100%. Выявлено, что внутривенное введение имеет более быстрый и выраженный клинический эффект. По мере применения препарата наблюдалось снижение потребности в оксигенотерапии и переводе в ОРИТ, а также сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности левилимаба, вводимого внутривенно и подкожно. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левилимабом по эффективности сопоставима с комбинацией левилимаб + ГКС, но имеет лучшую переносимость и безопасность. Отмечено, что при раннем применении левилимаба у пациентов с КТ 1–3, получивших терапию в первые 2 суток госпитализации, наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ, летальный исход, поздняя выписка из стационара) на > 80% [20].

Таким образом, в актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких, по результатам КТ, возможно включение блокатора рецептора ИЛ-6 [20–21].

Госпитализированным пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, с признаками ДН, требующей оксигенотерапии и/или иных методов респираторной поддержки, в дополнение к противовоспалительной терапии (ГКС), рекомендуется введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 — левилимаба или тоцилизумаба.

Госпитализированным пациентам с COVID-19, с лихорадкой > 38 °С, сохраняющейся > 5 суток, при наличии у пациента факторов риска прогрессирующего течения COVID-19, при уровне СРБ > 30 мг/л и/или уровне ИЛ-6 > 30 пк/мл может быть рассмотрено введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 — левилимаба.

Ингибиторы янус-киназ

Ингибиторы янус-киназ (ЯК-ингибиторы) были испытаны для лечения COVID-19 с обоснованием того, что такие препараты могут ингибировать чрезмерную активацию иммунной системы [22]. Интересно, что из ЯК-ингибиторов только барицитиниб и тофацитиниб продемонстрировали эффективность при лечении COVID-19. Ингибиторы янус-киназ могут использоваться в терапии новой коронавирусной инфекции при легком течении с наличием факторов риска и среднетяжелом течении, а также доказана их эффективность при тяжелом течении COVID-19, в т. ч. у пациентов, которым необходимо проведение ИВЛ и ЭКМО. Срок применения ЯК-ингибиторов — 10–14 дней.

В исследовании АСТТ-2 было показано, что терапия барицитинибом и ремдесивиром позволяет повысить скорость выздоровления на 1 день (7 дней по сравнению с 8 днями), в отличие от монотерапии ремдесивиром [23]. Также исследование показало небольшое улучшение результатов в целом на 15-й день, хотя этот результат не был статистически значимым. Последующее исследование COV-BARRIER также установило пользу барицитиниба при использовании в сочетании со стандартной терапией, особенно ГКС. Исследование COV-BARRIER показало, что, хотя барицитиниб не влиял на общее прогрессирование заболевания, определяемое как увеличение потребности в кислородотерапии и ИВЛ, при его применении снизилась смертность от всех причин на 28-й день [24]. Основным ограничением применения барицитиниба является нарушение функции почек, и его явно не рекомендуется использовать у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 15. Рекомендуемая дозировка основана на почечном клиренсе (4 мг в день для пациентов с СКФ > 60; 2 мг в день – с СКФ 30–60; 1 мг в день – с СКФ 15–30), а лечение продолжается до 14 дней или до выписки из стационара. Наиболее вероятно, что барицитиниб принесет пользу пациентам с потребностью в кислородотерапии, неинвазивной ИВЛ или высокопоточной назальной оксигенацией [24].

По данным рандомизированного клинического исследования, включавшего 289 госпитализированных пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, тофацитиниб приводил к более низкому риску смерти или дыхательной недостаточности в течение 28 дней, чем плацебо [25].

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19 в дополнение к этиотропной и противовоспалительной терапии (ГКС) рекомендуется назначение терапии барицитинибом в течение 10–4 дней.

Симптоматическое лечение

Жаропонижающие препараты

Пациентам с гипертермией > 38 °С, мышечными и суставными болями рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием. Такие лекарственные средства могут применяться только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения назначение НПВП может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Рекомендованы к применению следующие препараты: парацетамол 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная

доза – 1 200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен [26]. Данные лекарственные средства лишены ряда побочных эффектов, свойственных остальным НПВП (эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, бронхоспазм, нарушение картины периферической крови и пр.).

В силу возможных нежелательных явлений не рекомендуется назначение селективных НПВП.

Противокашлевые препараты

У больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и жалобами на непродуктивный (сухой) мучительный кашель, значительно нарушающий качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), с симптоматической целью рекомендовано назначение противокашлевых средств: бутамирата, леводропропизина, ренгалина.

Кашель у пациентов с COVID-19 встречается в > 60% случаев [1, 27]. Как правило, он непродуктивный (сухой) как при легком течении, так и при поражении легких и ДН. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 кашель приводил к серьезным, а порой и фатальным последствиям. Нередкими были случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации на фоне кашля. В настоящее время известно, что развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2 обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [27–29]. Под повреждающим воздействием вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин. Они, в свою очередь, могут действовать на рецепторы и ионные каналы, расположенные на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [27–29]. Поскольку большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [29–30].

Это крайне важный вопрос, поскольку существует множество мнений о назначении мукоактивных средств в клинической практике, тогда как целесообразность применения таких средств, учитывая механизм их действия, представляется сомнительной при COVID-19 ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции. Лишь при тяжелом течении COVID-19, с развитием геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных сосудов при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может выделяться серозно-гнойный экссудат, что в подавляющем числе случаев обусловлено присоединением внутрибольничной

инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ [27, 31].

В связи с этим для лечения сухого кашля при COVID-19 следует использоваться противокашлевые препараты – бутамират, леводропропизин, комбинацию антител к брадикинину, морфину и гистамину [1, 27, 31–33], а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) требуются мукоактивные средства.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [34]. Патогенез поражения легких при этом заболевании связан с иммунными механизмами – синдромом активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Бактериальные инфекции не часто осложняют течение COVID-19. Известно, что вторичная инфекция у таких пациентов развивается в среднем в 17,6% случаев [35]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет ~ 17 дней. В мета-анализе 24 исследований, включавших 3 338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением заболевания [36].

Назначение антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19 оправдано только при убедительных признаках бактериальной инфекции: появлении гнойной мокроты, уровне прокальцитонина крови > 0,5 нг/мл, содержании лейкоцитов крови > 10³/мкл с концентрацией количества палочкоядерных нейтрофилов > 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией ГКС, а не бактериальной инфекцией).

Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с COVID-19 является нозокомиальная инфекция. В этом случае необходимо следовать общим правилам: учитывать тяжесть состояния пациента, преморбидный фон, факторы риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, а также результаты этиологической диагностики и микробиологического исследования. В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: имипенем + циластатин, меропенем, биापенем, дорипенем, пиперациллин + тазобактам, полимиксин В или полимиксин Е (только в комбинации), ванкомицин, линезолид, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим + авибактам, цефепим + сульбактам, азтреонам (в комбинации с цефтазидимом + авибактамом) и др.

Литература

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А. и др. Временные методические рекомендации. М., 2022.
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020; 6: 76–80.
3. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(2): 84–86. doi: 10.36488/cmasc.2020.2.84-86.
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. *Методические рекомендации*. *Consilium Medicum*. 2020; 22(11): 91–97.
5. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D. et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2021; 386.
6. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397–408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 2022, 399: 1941–1953.
8. Ali K., Azher T., Baqi M. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 2022; 194: E242–E251.
9. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ*. 2020; 370: m2648. doi: 10.1136/bmj.m2648.
10. Munch M., Myatra S., et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021; 326 (18): 1807–1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295.
11. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P., et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(2):e13458. doi: 10.1111/eci.13458.
12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *KMAX*. 2020; 22(2): 88–91. doi: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91.
13. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid dose in COVID-19: lessons for clinical trials during a pandemic. *JAMA*. 2021; 326(18): 1801–1802. doi: 10.1001/jama.2021.16438.
14. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e474–478.
15. Menzella F., Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care* 2020; 24: 589.

16. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D. et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2020; 09 July. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243.
17. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
18. Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EM-PACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. URL: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>.
19. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021; 70(10–12): 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.
20. Gorodin V.N., Moisoa D.L., Zotov S.V. et al. Особенности упреждающей противовоспалительной терапии левилимабом при COVID-19. *Infectious diseases.* 2021; 19(3): 14–23. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23.
21. Tavlueva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A. et al. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Clinical pharmacology and therapy.* 2021, 30(3): 7–13. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.
22. Stebbing J., Phelan A., Griffin I. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 400–402.
23. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795–807.
24. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1407–1418.
25. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H. et al.; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 385(5): 406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
26. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач.* 2008; 8: 10–13.
27. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). *Пульмонология.* 2022; 32(2): 232–238.
28. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155526. doi: 10.1371/journal.pone.0155526.
29. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(7): 868–879. doi: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
30. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J Physiol.* 2020; 598(23): 5541–5554. doi: 10.1113/JP280276.
31. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021.
32. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология.* 2020; 2: 78–86.
33. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология.* 2021; 2: 65–74.
34. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терпевтический архив* 2020; 11: 4.
35. Chedid M., Waked R., Haddad E. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health.* 2021; 14(5): 570–576.
36. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

3.3. COVID-ассоциированный эндотелиит

А.М. Мелькумянц, Л.И. Бурячковская

3.3. COVID-associated endotheliitis

Arthur M. Melkumyants, Liudmila I. Buryachkovskaya

В конце 2019 г. в китайской провинции Хубэй вспыхнула новая инфекция *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19), охватившая в течение 2 мес. весь мир (пандемия была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11.03.2020) и приведшая к крайне тяжелым последствиям. Заболевание вызывается одноцепочечным РНК-содержащим коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), источником которого, по-видимому, являются летучие мыши. Эта болезнь обращала на себя внимание главным образом тем, что на фоне в основном асимптомного или малосимптомного течения, характерного для множества вирусных инфекций, у 10–15% пациентов (преимущественно старшей возрастной группы) развивалось тяжелое поражение легких — двусторонняя вирусная пневмония, характеризовавшаяся высокой температурой тела, сильным сухим кашлем, одышкой и затрудненным дыханием [1–3]. Все это приводило во многих случаях к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3, 4] и часто заканчивалось летальным исходом.

Нельзя сказать, что это тяжелое заболевание было совсем новым. Дело в том, что вызывающий инфекцию вирус SARS-CoV-2 имел предшественника — вирус SARS-CoV-1 [5], в 2002–2003 гг. ставший причиной эпидемии атипичной пневмонии (тяжелого острого респираторного синдрома — *Severe acute respiratory syndrome*, SARS). И хотя SARS характеризовался очень высокой смертностью (в среднем 10%, в старшей возрастной группе — до 50%), эту инфекцию удалось относительно быстро локализовать. Ее распространение ограничилось в основном странами Юго-Восточной Азии, и она не привела к столь тяжелым последствиям, как COVID-19.

Однако вирусы, вызвавшие обе эти инфекции, весьма сходны по строению и действуют через один и тот же рецептор — рецептор ангиотензин превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [5, 6]. При этом SARS-CoV-2 отличается от своего предшественника большим сродством к рецептору АПФ-2 [7] и повышенной способностью к репликации [8], что, возможно, сыграло не последнюю роль в более тяжелых последствиях COVID-19 по сравнению с SARS 2002–2003 гг.

Рецептор АПФ-2 обильно экспрессирован на мембранах альвеолоцитов второго типа, которые отвечают за выработку сурфактанта и регулируют транспорт воды и ионов через альвеолярную мембрану. Естественно, что вирус, попадая в нижние отделы легких и связываясь с рецептором АПФ-2, повреждает терминальные бронхиолы и альвеолы и разрушает механизм внешнего дыхания: альвеолы заполняются жидкостью, в них формируются гиалиновые мембраны, происходит выраженное тромбообразование в легочных микрососудах. Все эти процессы могут приводить к практически полному прекращению газообмена в легких, что в большинстве случаев ведет к мучительной смерти от гипоксии.

То обстоятельство, что первым и наиболее выраженным проявлением болезни является пневмония, вполне естественно, так как вызывающий заболевание вирус попадает в организм через дыхательные пути и его первой мишенью становятся легкие. Однако уже на раннем этапе развития эпидемии китайские врачи обратили внимание, что болезнь характеризуется не только поражением легких, но и тяжелыми нарушениями в работе других органов [9, 10]. Дальнейшие клинические наблюдения показали, что при коронавирусной инфекции особенно часто страдает сердечно-сосудистая система, нарушения в функционировании которой проявляются в виде острых инфарктов миокарда, инсультов, миокардитов, перикардитов и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [11–14]. Также повреждаются органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15], включая печень [16]. Очень часто наблюдается острое поражение почек [17, 18], серьезно ухудшающее прогноз заболевания. Наблюдаются выраженные нарушения в функционировании нервной системы [19–21]. Складывалось впечатление, что вирус распространяется по всему организму и вызываемые им повреждения не ограничиваются только легкими, но охватывают практически все органы.

Механизм такого распространения инфекции представляется довольно ясным. Вирус, первоначально нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны, попадает в легочное сосудистое русло и далее распространяется током крови по организму, вовлекая в воспалительный процесс практически

все органы и ткани. Однако главным образом здесь должны страдать органы, в которых на эндотелии сосудов в наибольшей степени экспрессируются рецепторы к АПФ. Почему именно на эндотелии сосудов? Потому что, во-первых, эндотелий является барьером между кровью и тканями, и вирус не может повредить ткань, не пройдя сквозь этот барьер. Во-вторых, известно, что именно эндотелиоциты представляют собой для большинства вирусов основную мишень инфицирования, и повреждение именно эндотелия способствует усилению тяжести вирусного заболевания [22].

Функции сосудистого эндотелия

До начала 1980-х гг. эндотелий представлялся в виде некоей «целлофановой пленки», специального покрытия, выстилающего изнутри поверхность всех сосудов и камер сердца и предназначенного исключительно для контакта с кровью. За монослоем эндотелия признавали только 2 функции: 1) барьерную — способность препятствовать проникновению форменных элементов крови в сосудистую стенку; 2) антитромбогенную — способность клеток эндотелия синтезировать и выделять вещества, препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. Эти представления, однако, кардинально изменились после классической работы *R.F. Furchgott u J.V. Zawadzki* [23], показавших, что эндотелий играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса, опосредуя расслабление гладких мышц в ответ на действие многих агонистов, таких как ацетилхолин, аденозинтрифосфат, гистамин, брадикинин, тромбин и ряд других сосудорасширяющих веществ [24]. В течение короткого времени было показано, что эти вазоактивные вещества, воздействуя на соответствующие рецепторы на мембране эндотелиоцитов, стимулируют синтез и выделение факторов расслабления гладких мышц, наиболее значимым среди которых является образующийся из L-аргинина оксид азота (NO) [25, 26]. Тогда же было определено, что эндотелиальные клетки играют ключевую роль в регуляции гидравлического сопротивления сосудов и, следовательно, органного кровотока. Эта регуляция обуславливается способностью эндотелиоцитов расслаблять гладкие мышцы при увеличении действующей на стенку силы вязкого трения (напряжения сдвига) со стороны текущей крови [27–29].

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что эндотелиоциты производят не только факторы, расслабляющие гладкие мышцы, такие как NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) и простаглицлин (простагландин I₂ – PGI₂), но и факторы, вызывающие вазоконстрикцию, — эндотелины, тромбоксан A₂, ангиотензин-2. Особое значение имеет факт, что большинство из этих субстанций, включая производимые эндотелием фактор фон Виллебранда и тканевой фактор, играют важную роль в системе гемостаза [30]. Наконец, нужно отметить, что эндотелий может принимать участие и в процессах воспа-

лительного и иммунного ответов, поскольку способен секретировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины и хемокины [31, 32].

Сегодня общепризнано, что эндотелий регулирует тонус сосудов и, следовательно, их гидравлическое сопротивление и органный кровоток. Помимо этого, не вызывает сомнений важнейшая роль эндотелия в регуляции анти- и протромботических свойств крови и сосудистой стенки, а также его участие в воспалительном ответе на неблагоприятные воздействия. Таким образом, накопленные знания не оставляют сомнений в том, что сосудистый эндотелий играет фундаментальную роль в нормальном функционировании организма и что нарушение его функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция) должно приводить к серьезным проблемам в функционировании не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма.

Эндотелиальная дисфункция

Нормально функционирующий эндотелий характеризуется тем, что производимые эндотелиоцитами дилататорные факторы (NO, PGI₂, EDHF) преобладают над констрикторными (эндотелин, ангиотензин-2), а антитромботические факторы (те же NO и PGI₂), тормозящие агрегацию тромбоцитов, преобладают над тромбоксаном A₂ и фактором активации тромбоцитов (PAF), стимулирующим эту агрегацию. Таким образом, в норме эндотелий обладает вазодилатирующими, тромборезистентными и антикоагуляционными свойствами. Кроме того, на поверхности нормально функционирующего эндотелия не экспонируются провоспалительные цитокины.

Повреждение эндотелия, независимо от того, чем оно вызвано, приводит к принципиальному изменению функционирования клеток этого слоя: он становится прокоагулянтным и провоспалительным; кроме того, нарушается регуляция сосудистого тонуса, поскольку констрикторные факторы начинают преобладать над дилататорными. Считается, что все эти изменения связаны со снижением биодоступности NO, что может быть связано как с нарушением способности эндотелиоцитов синтезировать NO азота, так и с его инактивацией активными формами кислорода (O₂). Такая точка зрения определяется тем, что именно NO, во-первых, является основным медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации и, во-вторых, тормозит агрегацию тромбоцитов. Недостаток NO, возникающий при повреждении эндотелия, извращает присущий этому слою клеток в норме баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, активирует протромбогенные и провоспалительные факторы, что, собственно, и является дисфункцией эндотелия, которая приводит к нарушению функционирования всей сердечно-сосудистой системы [33, 34].

Поражение эндотелия при COVID-19

Как мы отмечали выше, эндотелиоциты являются мишенью инфицирования для большинства вирусов.

Не является исключением и SARS-CoV-2, способный поражать непосредственно эндотелиоциты во всем организме и, таким образом, нарушать нормальную деятельность сердечно-сосудистой системы, что должно приводить к тяжелым осложнениям. Таким образом, тяжесть вирусного заболевания может обуславливаться прямым вирусным инфицированием эндотелия, приводящим к его дисфункции.

Существует, однако, еще один механизм, вызывающий тяжелые последствия в результате дисфункции эндотелия. Разрушая эндотелий в сосудах малого круга кровообращения (на стадии поражения только легких), вирус провоцирует сильное воспаление, приводящее к «цитокиновому шторму», который представляет собой мощный иммунный ответ: уровень цитокинов в крови резко возрастает, что сопровождается атакой иммунитета на клетки и ткани собственного организма. Следствием может стать разрушение тканей и органов и гибель организма.

При реализации любого из этих механизмов (а реализуются, по-видимому, оба одновременно, хотя и в разной степени) происходит поражение эндотелия, приводящее к нарушениям в системе гемостаза, коагулопатии, развитию системного васкулита и к образованию тромбов, нарушающих нормальное кровоснабжение органов и в результате приводящих к развитию полиорганной недостаточности [35–37]. Таким образом, именно нарушение функ-

ции эндотелия играет ключевую роль в развитии патологических изменений в органах и тканях при действии вируса SARS-CoV-2. Этот вывод, основанный на результатах многочисленных исследований, позволил одному из самых уважаемых европейских сосудистых физиологов и кардиологов *Томасу Люшеру* (*T. Lüscher*) озаглавить свою статью следующим образом: «COVID-19 в конечном итоге является болезнью эндотелия» [38].

Вирусное поражение эндотелия при COVID-19

Все изложенное в предыдущем разделе вполне можно отнести к патогенному эффекту практически любого вируса. Особенно ясно была продемонстрирована роль развития дисфункции эндотелия при инфицировании вирусом гриппа [39, 40] и при сепсисе [41]. С самого начала эпидемии COVID-19 исследователи предполагали, что столь же важная роль должна отводиться инфицированию эндотелиоцитов и вирусом SARS-CoV-2. И действительно, в апреле 2020 г. в журнале *Lancet* была опубликована даже не статья, а короткая двухстраничная заметка швейцарских исследователей, показавших с помощью электронной микроскопии тканей, полученных при аутопсии, что вирус SARS-CoV-2 поражает эндотелиоциты не только сосудов легких, но и почек и тонкого кишечника [42] (рис. 1).

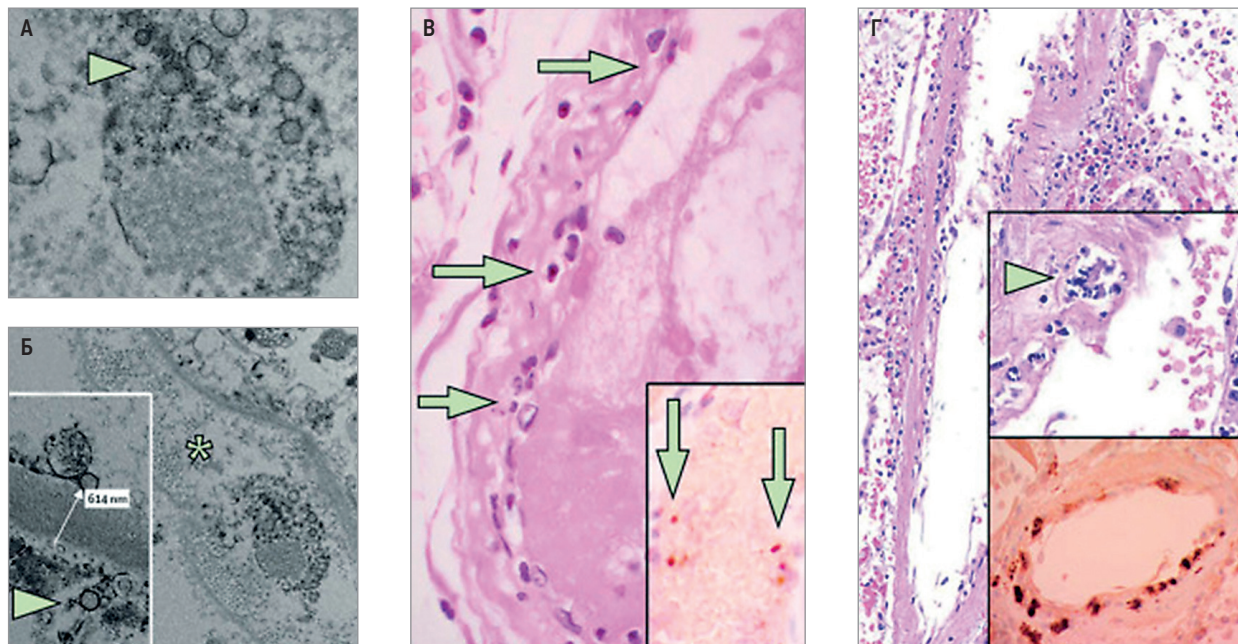


Рис. 1. Электронная микроскопия тканей, пораженных вирусом SARS-CoV-2: А, Б – вирусные тельца включения в перитубулярном пространстве и вирусные частицы в эндотелиальных клетках клубочковых капиллярных петель; В – образец резекции тонкой кишки; окраска гематоксилином и эозином; Г – посмертный образец легкого, окрашенный гематоксилином и эозином (по Varga Z. et al., 2020 [42])

Примечание: А – стрелкой отмечены скопления вирусных частиц с плотной круглой поверхностью и ясным центром. Б – звездочкой обозначено перитубулярное пространство, соответствующее капилляру, содержащему вирусные частицы; стрелкой – клубочковая базальная мембрана с эндотелиальной клеткой и вирусной частицей (~ 150 нм в диаметре). В – стрелки указывают на доминантные мононуклеарные клеточные инфильтраты внутри интимы вдоль просвета многих сосудов; в рамке – иммуногистохимическое окрашивание каспазы-3 в образцах тонкой кишки из серийного среза ткани (Г). Паттерны окрашивания соответствовали апоптозу эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток, наблюдаемым в срезах, окрашенных гематоксилин и эозином, что указывает на индуцирование апоптоза в значительной части этих клеток. Г – стрелкой отмечено утолщение легочных перегородок, включая большой артериальный сосуд с мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрацией; в рамке внизу – иммуногистохимическое окрашивание каспазы-3 на том же образце легкого.

В течение долгого времени без ссылки на эту статью не обходилась практически ни одна публикация, посвященная новой коронавирусной инфекции, поскольку представленные в ней результаты доказывали, что вирус SARS-CoV-2 не просто связывается с рецептором на эндотелиальной мембране, нарушая, таким образом, нормальное функционирование эндотелиоцита, но *проникает непосредственно в эндотелиоциты сосудов различных органов*, что должно вызывать эндотелиит, способный приводить к тяжелым сосудистым поражениям и в итоге — к полиорганной недостаточности.

Вслед за этой работой в мае 2020 г. в появилось еще одно очень важное исследование, которое, во-первых, подтверждало важнейшую роль повреждения эндотелия в развитии патологического состояния и, во-вторых, доказывало непосредственную связь эндотелиита с тромбообразованием в микрососудах [43]. Используя различные методы исследования (микрокомпьютерную томографию, иммуногистохимический анализ, трансмиссионную и сканирующую электронную микроскопию и мультиплексный анализ экспрессии генов), авторы сравнили образцы легочной ткани больных, умерших от ОРДС, вызванного либо COVID-19, либо гриппом А (H1N1), а также пациентов контрольной группы, умерших от иных причин. Это сравнение показало, что у пациентов, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 или гриппом, гистологическая картина характеризовалась диффузным альвеолярным повреждением с периваскулярной инфильтрацией Т-клетками. При этом у пациентов с COVID-19 были характерны тяжелое повреждение эндотелия легочной ткани, связанное с присутствием вируса *внутри* клеток, и разрушенные клеточные мембраны в легких, чего не наблюдалось у больных, умерших от гриппа. Гистологический анализ легочных сосудов у пациентов с COVID-19 показал наличие *распространенного тромбоза с микроангиопатией*. При этом содержание альвеолярных и капиллярных микротромбов в образцах, полученных от больных COVID-19, в 9 раз превосходило таковое у пациентов, умерших от гриппа. Все это свидетельствовало о том, что вирус SARS-CoV-2 не просто повреждает некоторые рецепторы на эндотелиальной мембране, а проникает внутрь эндотелиоцита и вызывает его тяжелое повреждение, сопровождающееся тромбообразованием в мелких сосудах.

Результаты, полученные в этих 2 работах, однозначно свидетельствовали, что эндотелиит и связанная с ним коагулопатия обуславливаются поражением эндотелиоцитов, возникающим вследствие непосредственного проникновения вируса в клетку и ее разрушения. Однако клиницисты также уделяли большое внимание и описанному выше второму возможному механизму поражения эндотелия — «цитокиновому шторму». При COVID-19 основными цитокинами, которые вызывают гипериммунный ответ, повреждающий эндотелий, являются интер-

лейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [35]. Наиболее значимым из них, по-видимому, является IL-6, поскольку повышение в крови именно его уровня приводило к значительно более тяжелому течению болезни и ухудшению прогноза [44]. Это обстоятельство определило направление борьбы с «цитокиновым штормом» — попытки подавить активность IL-6 с помощью препаратов моноклональных антител: тоцилизумаба, сарилумаба и олокизумаба [45–50]. Хотя в данном случае эти препараты первоначально применялись *off label* (не по показаниям), клиническая практика подтвердила, что использование блокаторов рецепторов к IL-6 способствует снижению показателей смертности и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных с тяжелым течением COVID-19. Кроме того, их включение в терапию способствовало сокращению сроков пребывания на ИВЛ и госпитализации в целом. Также у тяжелых больных выраженный положительный эффект давало применение глюкокортикостероидов (ГКС) в средних и высоких дозах [51]. Эти данные свидетельствовали, что при COVID-19, особенно при его тяжелых формах, повреждение эндотелия может в некоторой степени объясняться прямым действием провоспалительных цитокинов на эндотелий.

Тем не менее анализ обширного аутопсийного материала показал, что практически у всех пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось непосредственное проникновение вируса в эндотелиоциты [52], и, по-видимому, именно этот механизм поражения эндотелия является основным как минимум на начальном этапе заболевания.

Повреждение эндотелиоцитов вирусом SARS-CoV-2

Служащий входными воротами для вируса SARS-CoV-2 рецептор АПФ-2 экспрессируется на мембране эндотелиоцитов сосудов всех органов [53]. Он необходим, поскольку АПФ-2 выполняет очень важную функцию: обеспечивая трансформацию вазоконстриктора ангиотензина-2 в вазодилатор ангиотензин-(1–7), он ослабляет сосудосуживающее действие ангиотензина-2 [54–57]. Необходимо отметить, что ангиотензин-2 является не только мощным вазоконстриктором, но и провоспалительным агентом, тогда как ангиотензин-(1–7) обладает не только вазодилаторным действием, но также является антифибротическим и противовоспалительным фактором. Из этого ясна важность функции, выполняемой белком АПФ-2, который является ключевым ферментом ренин-ангиотензиновой системы и принимает самое активное участие в регуляции гладкомышечного тонуса сосудов и артериального давления. Вирус же, даже просто связывая этот фермент для своего проникновения в клетку, снижает его экспрессию на мембране эндотелиоцита, что может оказаться вполне достаточным для развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к вос-

палению и развитию коагулопатии с образованием микротромбов [58, 59]. Наиболее высокий уровень экспрессии АПФ-2 выявлен в сердце, кровеносных сосудах, легочной ткани (особенно на мембранах пневмоцитов II типа), в почках, тонком и толстом кишечнике и головном мозге [60], т. е. именно в тех органах, которые в наибольшей степени страдают от повреждающего действия коронавируса.

Однако наличия на мембране рецептора АПФ-2 недостаточно для того, чтобы вирус мог проникнуть в клетку. Для этого ему необходима помощь трансмембранных сериновых протеаз TMPRSS2 [59] и фурина [61]. Эти протеазы расщепляют закрепленный в оболочке коронавируса шиповидный гликопротеид — S-белок (*S-spike*), который только после этого способен специфично связаться с рецептором АПФ-2 и обеспечить проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза [62, 63], вследствие чего вирус реплицируется, а поврежденная клетка погибает [64]. Негативные последствия проникновения вируса в клетку не исчерпываются событиями, описанными выше. Активная репликация вируса заставляют эндотелиальную клетку-хозяина высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ и нуклеиновые кислоты. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-6 и макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению. Возникшее таким образом воспаление может активировать приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги, естественные клетки-киллеры), которые могут вносить существенный вклад в возникновение «цитокинового шторма», повреждающего эндотелий. Так образуется «порочный круг» воспаления.

Дисфункция эндотелия как фактор риска тяжелого течения COVID-19

Понимание механизма, посредством которого SARS-CoV-2 повреждает эндотелиальные клетки, позволяет понять его «предпочтения». Клинические наблюдения показали, что одни органы повреждаются при COVID-19 наиболее часто и тяжело, а другие вирус SARS-CoV-2 как бы «обходит». К наиболее часто поражаемым органам относятся легкие, тонкий кишечник и печень. Далее по нисходящей идут в этом списке сердце и почки.

То, что наиболее поражаемым органом являются легкие, легко объяснимо. Во-первых, именно они принимают на себя «первый удар» вируса, во-вторых, как уже отмечалось, на поверхности клеток легких весьма высокий уровень экспрессии АПФ-2. Однако еще более высокая экспрессия этого белка наблюдается в клетках кишечника [65]. Поэтому не-

редко первыми симптомами заболевания являются симптомы со стороны ЖКТ, такие как абдоминальная боль, рвота и диарея [66, 67]. В печени экспрессия АПФ-2 резко увеличивается при характерной для COVID-19 гипоксии [68], и это сразу проявляется в виде повышения печеночных трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы [69, 70]. Таким образом, чем выше экспрессия рецептора АПФ-2 на клетках органа, тем в большей степени его клетки и сосуды подвержены поражению вирусом SARS-CoV2.

Основным фактором риска, определяющим вероятность тяжелого течения болезни, является возраст > 60 лет. Отрицательное действие этого фактора связано с тем, что с возрастом значительно увеличивается экспрессия генов, кодирующих АПФ-2 и TMPRSS2, и в несколько меньшей степени — генов фурина. Все это приводит к повышению у пожилых пациентов уровня ключевых для инфицирования вирусом белков [71, 72]. Поскольку у детей и молодых субъектов экспрессия этих белков невысока, то для них совершенно нехарактерно тяжелое течение коронавирусной инфекции, а часто она вообще протекает бессимптомно.

Другим фактором риска является мужской пол, что связывают с высоким уровнем тестостерона. Однако, хотя не подлежит сомнению, что тяжелое течение COVID-19 значительно чаще имеет место у мужчин, ясности в этом вопросе нет. Первоначально полагали, что преобладание тяжелых больных мужского пола связано с более высоким уровнем тестостерона в крови мужчин по сравнению с женщинами. Однако затем появились исследования, результаты которых свидетельствовали, что не повышенный, а напротив, пониженный уровень тестостерона у мужчин (при гипогонадизме) увеличивает восприимчивость к коронавирусной инфекции [73]. Этот вопрос требует дальнейших исследований, но здесь наметился некий путь. Было показано, что тестостерон может увеличивать проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку путем повышения экспрессии гена TMPRSS2, необходимого для протеолитической активации и подготовки спайкового белка SARS-CoV-2 к связыванию с рецепторами АПФ-2 [74]. Этот факт вполне способен объяснить, почему для мужчин в целом характерно более тяжелое течение COVID-19.

Можно было бы отдельно отметить, что возраст и гендерная принадлежность — это немодифицируемые факторы риска. Однако и другие факторы риска, хотя и могут быть отчасти модифицированы, но вряд ли являются полностью устранимыми. К таковым относятся хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и ожирение — все они так или иначе связаны с дисфункцией эндотелия. Заболевания сердечно-сосудистой системы в большинстве случаев

являются следствием развившегося атеросклероза, при котором эндотелиальная дисфункция является основным моментом. Гипергликемия при некомпенсированном сахарном диабете вызывает поражение эндотелия [75]. Ожирение — это хроническое воспалительное состояние, связанное с нерегулируемым действием производимых адипоцитами факторов, которые нарушают гомеостаз сосудов и вызывают эндотелиальную дисфункцию [76].

Итак, этот краткий обзор показывает, что тяжелое течение коронавирусной инфекции неизбежно связано с повреждением эндотелия. С одной стороны, повреждение эндотелия вирусом SARS-CoV-2 является основным фактором, определяющим тяжелое течение этой инфекции. С другой стороны, изначально существующая дисфункция эндотелия приводит к тяжелому течению COVID-19.

Последствия инфицирования эндотелиоцитов

При вирусном инфицировании эндотелиоцитов возможны 2 исхода: либо повреждение клеток будет столь значительным, что они погибнут, либо, будучи повреждены, они станут источником системного воспаления и коагулопатии, которая сопровождается образованием микротромбов, нарушающих органное кровообращение. Авторы обзора подчеркивают, что при тяжелом течении COVID-19 именно поврежденные (активированные) эндотелиоциты играют решающую роль в возникновении тромбоза и воспаления [35]. Поскольку основная масса эндотелиоцитов находится в системе микроциркуляции (что естественно, так как площадь боковой поверхности системы микрососудов в 4–5 раз превосходит площадь боковой поверхности крупных артерий и вен), то речь обычно идет о микрососудистых тромбозах, хотя тромбы могут образовываться и в крупных сосудах. После дыхательной недостаточности именно тромбоз явился, пожалуй, наиболее тяжелым патологическим процессом, приводящим больных с тяжелым течением COVID-19 к фатальному исходу. При этом тромбообразование в венозных сосудах, характеризующееся очень высокими значениями D-димера, нередко приводит к столь грозному осложнению, как тромбоэмболия легочной артерии. Важным моментом в процессе тромбообразования является сброс с поверхности поврежденных эндотелиоцитов фактора фон Виллебранда, концентрация которого в крови тем выше, чем тяжелее течение болезни, и который является наилучшим предиктором госпитальной смертности [77].

Воспалительные процессы при вызванном COVID-19 эндотелиите, связаны с высвобождаемыми активированными эндотелиальными клетками провоспалительными цитокинами (IL-6 и -2, TNF- α) и хемокинами (MCP-1, моноцитарный хемотаксический белок), а также молекулами адгезии (селектины, ICAM-1, VCAM-1), поскольку все эти медиаторы могут участвовать в рекрутировании лейкоцитов в микроциркуляторном русле [33].

Таким образом, развивающаяся при повреждении эндотелиоцитов вирусом SARS-CoV-2 дисфункция эндотелия является важнейшим патогенетическим звеном коронавирусной инфекции, в значительной мере определяющим тяжесть ее течения.

Десквамация эндотелиоцитов

Однако принципиальным отличием COVID-19 от прочих вирусных инфекций является значительная десквамация пораженного вирусом эндотелия. В крови здорового человека в любой момент времени можно обнаружить некоторое количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), обычно от 1–2 до 3–5 клеток/мл [78, 79]. Это связано с тем, что эндотелий постоянно обновляется: часть клеток, отрываясь от подложки, превращаются в ЦЭК, а «освободившиеся места» занимают новые клетки, рекрутируемые из пула циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток [80–82]. Согласно многочисленным данным, уровень ЦЭК в периферической крови повышается в результате воздействия повреждающих факторов, сердечно-сосудистых нарушений или воспалительных заболеваний: иммуноопосредованных васкулитов, злокачественных новообразований и др. [83, 84]. Также известно, что количество ЦЭК увеличивается при вирусных заболеваниях, и особенно при сепсисе [85]. Поэтому на сегодняшний день уровень ЦЭК в периферической крови считается отражением системного повреждения эндотелия и квалифицируется как достоверный и воспроизводимый маркер для оценки его повреждения/дисфункции [86].

Исследования крови больных COVID-19 показали значительное увеличение ЦЭК при этой инфекции: в среднем у пациентов, находившихся на излечении в стационаре, она составляла до 40–50 клеток/мл [87, 88]. При этом концентрация ЦЭК была значимо больше у больных, находившихся в реанимации, чем у больных, получавших лечение в линейных отделениях [87]. Однако данные, полученные нами при исследовании крови больных COVID-19 методами сканирующей электронной микроскопии и проточной цитофлуориметрии, значительно отличаются от приведенных выше результатов [89, 90]. Наши средние результаты, характеризующие уровень ЦЭК, составляли 300–400 клеток/мл, что соответствует максимальным величинам, полученным другими авторами у отдельных пациентов [87, 88]. И это при том, что включенные в наше исследование больные не относились к категории тяжелых или критических. По всей видимости, различия величин концентрации ЦЭК связаны с особенностями методов, использовавшихся в разных работах. В большинстве исследований, посвященных анализу уровня ЦЭК при различных патологических состояниях, использовали метод, при котором регистрируются только зрелые, полноценные ядерные клетки и не идентифицируются клетки, подвергшиеся апоптозу после вирусного повреждения [87]. Однако при

COVID-19 большинство оторвавшихся от сосудистой стенки ЦЭК представляют собой именно безъядерные клеточные «каркасы». Об этом свидетельствуют наблюдаемые нами при электронной микроскопии многочисленные отверстия на поверхности ЦЭК [89, 90], имеющие диаметр 100–200 нм (рис. 2), что примерно соответствует диаметру суперкапсида вириона SARS-CoV-2 [91]. Это обстоятельство позволяет предполагать, что такие отверстия произведены многократно реплицировавшимся в эндотелиоците вирусом, выходящим из убитой им клетки. Поскольку в использованной нами модификации метода проточной цитофлуориметрии [89, 90] регистрировались не только целостные эндотелиоциты, но и безъядерные клеточные «каркасы», отмеченное выше расхождение результатов разных исследований не кажется удивительным.

Опираясь на полученные нами данные, можно заключить, что повреждение эндотелия, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, приводит к весьма значительной денудации сосудов и оголению большой площади провоспалительной и протромботической субэндотелиальной поверхности. Это, в свою очередь, приводит к развитию коагулопатии, периваскулярному воспалению, отеку тканей и прокоагулянтному статусу.

Столь серьезное поражение эндотелия вызывает значительный сдвиг параметров крови [89, 90, 92–94], проявляющийся в виде образования многоклеточных эритроцитарных сладжей, изменения формы эритроцитов (трансформации из дискоцитов в эхиноциты), повышения вязкости крови и выраженной активации тромбоцитов. Все эти изменения приводят как к внутрисосудистому тромбообразованию, так и к нарушению кровотока в микроциркуляторном ложе, поскольку и циркулирующие эндотелиоциты, и большие эритроцитарные сладжи

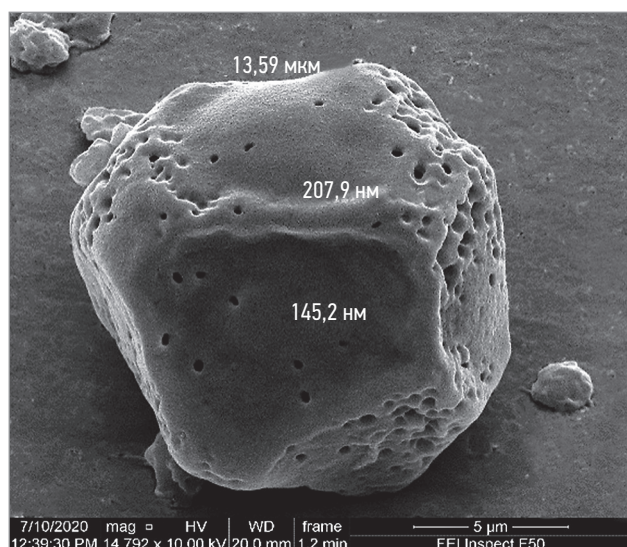


Рис. 2. Циркулирующий в крови эндотелиоцит больного COVID-19. Сканирующая электронная микроскопия; $\times 15\,000$

Примечание: вверху указан характерный размер клетки, ниже – размер отверстий в клеточной мембране.

не способны, вследствие своих размеров и низкой деформируемости, пройти через капилляр. Однако они могут блокировать вход в капилляры, препятствуя нормальному кровоснабжению тканей. Это должно неизбежно сопровождаться нарушением газообмена в органах и тканях и в итоге – выраженной гипоксией.

Роль гликокаликса в защите эндотелия при COVID-19

Хотя в большинстве статей, посвященных структуре сосудистой стенки и функции ее различных слоев, можно найти утверждение о том, что именно монослой эндотелиоцитов является границей между кровью и сосудистой стенкой, это утверждение не совсем верно. Эндотелий действительно является первым слоем *клеток*, с которым контактирует текущая по сосудам кровь, но у него есть свой защитный неклеточный слой – гликокаликс. Это слой макромолекул – производимый самим эндотелием внеклеточный матрикс, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [95] (рис. 3). Он покрывает люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток [96]. Именно гликокаликс в комбинации с эндотелием обеспечивает гомеостаз сосудистой сети, поскольку регулируют проницаемость [97] и тонус сосудов, предотвращают возникновение микрососудистого тромбоза и подавляют адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [98, 99].

Гликокаликс – упорядоченная структура, состоящая из различных биополимеров, большую часть которых представлена гликопротеинами, гликозаминогликанами и протеогликанами. Основными среди них являются гиалуронан (главный структурный компонент), гепарансульфат, хондроитинсульфат, синдеканы и глипиканы [98]. Эти разветвленные соединения с большим числом отрицательно заряженных групп могут выступать в просвет сосуда на расстояние до 11 мкм [100]; в клетках микрососудов (капилляров, артериол и венул) толщина гликокаликса составляет 0,5–3 мкм [97, 101]. На поверхности эндотелиоцитов устанавливается динамическое равновесие, определяющее толщину гликокаликса: достигается баланс между удалением его компонентов с током крови за счет сдвиговых напряжений над клетками эндотелия и интенсивностью выработки структурных элементов клеточными машинами и прикреплением глюкозаминогликанов к мембране эндотелиальных клеток.

Неповрежденное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании кровеносных сосудов. Именно повреждение гликокаликса является первым шагом, приводящим в конечном итоге к дисфункции эндотелия. Действительно, схематическое изображение на рис. 3 и снимки, получаемые при трансмиссионной электронной микроскопии сосудов [100], показывают, что расстояние между отдельными волокнами

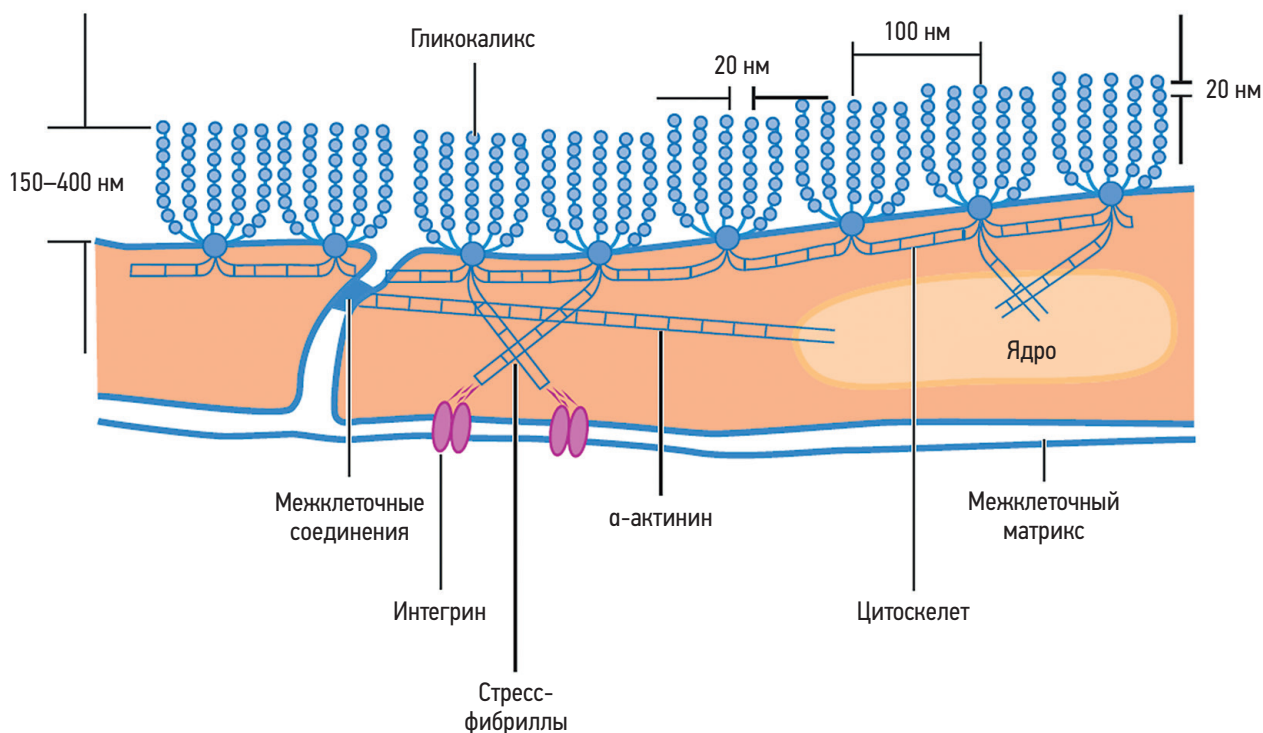


Рис. 3. Схематическое изображение комплекса эндотелиоцита и производимого им гликокаликса (по Weinbaum S. et al., 2007 [95])
Примечание: приведенные размеры характерны для микрососудов.

(«кустами») гликокаликса составляет 20–30 нм, что значительно меньше размеров цельного вириона. Следовательно, вирус может проникнуть к эндотелиоциту и повредить его, только предварительно разрушив гликокаликс. Это значит, что гликокаликс действительно осуществляет защиту эндотелия от патогенных факторов, действующих на эндотелиоциты из крови.

Гликокаликс представляет собой весьма лабильную структуру, которая легко повреждается при низком напряжении сдвига, обусловленном течением крови, при действии ряда химических факторов, способных разрушать структуры, из которых состоит гликокаликс: гиалуронан, гепаран сульфат, дерматан сульфат, сиаловые кислоты [102–105]. Разрушение гликокаликса «открывает путь» повреждающим факторам к клеткам эндотелия и приводит к усилению тромбообразования, развитию отека тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, к воспалению сосудистой стенки и, наконец, к развитию гиперкоагуляции и парезу регуляции сосудистого тонуса [106–108]. Известно, что эндотелиальный гликокаликс разрушается при многих патологических состояниях: в частности, его повреждение вызывают вирусы, что особенно выражено при сепсисе [109]. Кроме того, повреждение эндотелиального гликокаликса является обязательным фактором при COVID-19 [110, 111]. Основываясь на данных этих и сходных исследований, вполне естественно прийти к мысли о том, что предупреждать повреждение эндотелиальных клеток и, таким образом, не допускать следующее за этим нарушение функций сосудистой

системы можно, защищая от повреждения эндотелиальный гликокаликс [112–114].

Такая задача не представляется неразрешимой. Как показали исследования, проведенные во время эпидемии COVID-19, весьма эффективным может быть давно зарегистрированный и используемый препарат сулодексид (торговое название – Вессел® Дуэ Ф). Он состоит из 2 фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней: быстро движущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Казалось бы, гепариноподобная фракция должна действовать как антикоагулянт, столь необходимый больным COVID-19 для предупреждения тромбообразования. Однако многочисленные исследования [115, 116] показали, что сулодексид имеет минимальный антикоагулянтный эффект, но оказывает выраженное антиагрегантное, антитромботическое и ангиопротекторное действие [117–119]. Он подавляет активность фактора X, усиливает синтез и секрецию PGI₂, снижает концентрацию фибриногена в плазме. Исследования, осуществленные как на культуре клеток, так и на животных и людях [120, 121], показали, что сулодексид, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов (в особенности IL-6 и TNF-α) и хемокинов, в значительной степени противодействует воспалительному процессу. Кроме того, было установлено, что этот препарат, ослабляя окислительный стресс посредством снижения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, противодействует повреждению гликокаликса. В силу своего состава

сулодексид является мощным антитромботическим фактором, подавляющим агрегацию тромбоцитов в ответ на действие тромбина и тканевого фактора, что создает эффект, сходный с действием эноксапарина [122, 123].

Обладая такими замечательными свойствами, сулодексид должен препятствовать развитию повреждения эндотелия при различной сосудистой патологии, а при COVID-19, естественно, должен тормозить развитие воспаления и коагулопатии. Поскольку основным повреждающим моментом при COVID-19 является гиперкоагуляция с образованием микротромбов, с самого начала распространения инфекции для лечения больных применяли антикоагулянты — обычно низкомолекулярные гепарины [124]. Но поскольку при этом всегда существует риск кровотечений, то, на наш взгляд, идеальным препаратом здесь мог бы служить сулодексид. С одной стороны, его антитромботический эффект сопоставим с эффектом эноксапарина [123], с другой стороны, он практически не вызывает кровотечений [117].

Мы изучали влияние сулодексида на концентрацию ЦЭК и содержание в крови активированных тромбоцитов [112, 113]. Выяснилось, что внутривенное введение (в дополнение к стандартной терапии) сулодексида больным со среднетяжелым течением COVID-19 приводило в течение 10 дней к уменьшению количества ЦЭК на > 40%, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Это свидетельствует о значительно меньшей десквамации эндотелия при действии сулодексида и подтверждает предположение о том, что сулодексид защищает эндотелий. Помимо этого, сулодексид тормозил активацию тромбоцитов, а значит, ослаблял тенденцию к тромбообразованию. Эти данные позволяют утверждать, что сулодексид может быть эффективным средством при лечении больных с COVID-19.

Если учесть, что сулодексид выпускается не только в виде раствора для внутривенного введения, но и в виде капсул для орального применения, он вполне может применяться и в стационарах, и в амбулаторных условиях. Выраженный положительный эффект сулодексида при лечении больных COVID-19 в амбулаторных условиях был продемонстрирован группой мексиканских исследователей [125]. Они показали, что пациенты, получавшие в течение 2 нед. сулодексид перорально, в 1,5 раза реже нуждались в госпитализации, чем больные группы сравнения, а лицам, которых все-таки пришлось госпитализировать, в 1,5 раза реже требовалась инвазивная респираторная поддержка.

Заключение

Вирусная инфекция COVID-19, начинавшаяся как чисто респираторное заболевание, поражавшее исключительно легочную ткань, за короткий срок продемонстрировала способность поражать практически любые органы и ткани, причем часто за-

болевание протекало столь тяжело, что, по данным ВОЗ, за 2,5 года пандемии в мире от этой болезни умерло более 15 млн человек. Это огромная цифра, несопоставимая с потерями от любых других вирусных инфекций.

Основными причинами, вызывающими тяжелое течение заболевания и летальные исходы, явились поражение аппарата внешнего дыхания, в частности альвеол, и тромбозы, обусловленные поражением эндотелия сосудов как малого, так и большого круга кровообращения. Последнее обстоятельство привело к заключению, что это не только респираторное, но и тяжелое сердечно-сосудистое заболевание.

Нужно заметить, что, в целом, медицинская наука оказалась неплохо подготовленной к встрече с этой «новой коронавирусной инфекцией». Благодаря тому, что COVID-19 предшествовала атипичная пневмония 2002–2003 годов, вызываемая очень похожим вирусом, и MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) 2014 года, смертность при котором превышала 30%, исследовательские лаборатории и фармацевтические компании в развитых странах готовились к подобной инфекции, создавая платформы для будущих вакцин. В результате, в необычайно короткий срок в гражданский оборот были введены противовирусные вакцины, продемонстрировавшие весьма высокую эффективность и предотвратившие возможные значительно более катастрофические последствия распространения вируса SARS-CoV-2 по планете, чем те, которые имели место.

Однако вирусологи убеждены, что в ближайшее время человечество столкнется с еще более опасными инфекциями, готовность к которым будет значительно ниже, чем была готовность к COVID-19. И практически готовых вакцин к этим действительно новым вирусам не будет!

В этой связи очень важно было понять механизм распространения вирусной инфекции, для которой дыхательные пути могут являться только входными воротами, но которая будет вызывать не только поражение легких, но тяжелую полиорганную патологию. Исследование патогенеза COVID-19 выявило важнейшую роль вирусного повреждения сосудистого эндотелия, приводящего к нарушению нормального функционирования практически всех систем организма. Это исследование привело нас к заключению, что необходимо искать универсальные средства защиты сосудистого эндотелия от повреждающих его воздействий. Если такие средства будут найдены, то они могут оказаться защитой от любого вируса, включая те, о которых мы сегодня не имеем никакого представления.

Обратив особое внимание на COVID-ассоциированный эндотелиит, мы возможно нащупали магистральный путь исследований ближайших лет, который, если нас ждет успех на этом пути, позволит человечеству избежать тяжелых испытаний, связанных с неизбежным появлением в будущем новых смертельных вирусов.

Литература

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562–72. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324(8): 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314(1): 235–241. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.081.
6. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395: 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
8. Zhao S, Lin Q, Ran J et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020; 92: 214–217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
9. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine.* 2020 Jul; 26(7): 1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
11. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив.* 2020; 92(8): 4–11. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
12. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003–1008. doi: 10.1111/jce.14479.
13. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(5): 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
14. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник.* 2022; 17(1): 21–28. doi: 10.17116/Cardiobulletin20221701121.
15. Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(6): 521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
16. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
17. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A. et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7): 1380–1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
18. Portolés J., Marques M., López-Sánchez P. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(8): 1353–1361. doi: 10.1093/ndt/gfaa189.
19. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
20. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020; 41(10): 2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
21. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26(5): 499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
22. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011; 146(6): 980–91. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
23. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980, 288(5789): 373–376.
24. Furchgott R.F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ.Res.* 1983, 53: 557–573.
25. Ignarro L.J., Buga G., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987, 84: 9265–9269.
26. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987, 237: 524–526.
27. Smiesko V., Kozik J., Dolezel S. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. *Blood Vessels.* 1985, 22: 247–251.
28. Melkumyants A.M., Balashov S.A., Khayutin V.M. Control of arterial lumen by shear stress on endothelium. *News in Physiol. Sci.* 1995; 10: 204–210.
29. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. М., 2005.
30. Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta clinica Belgica.* 2006; 61(5): 213–219.
31. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998; 91(10): 3527–3561.

32. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2001; 3(4): 499–514.
33. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2020; 21(3): 315–319. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126.
34. Huang Y, Zhang W, Lin L et al. Is endothelial dysfunction of cerebral small vessel responsible for white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rats? *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 299: 72–80. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.035.
35. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020; 24(1): 1–8. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
36. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E. et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020; 7(8): e553–e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
37. Mosleh W, Chen K, Pfau SE, Vashist A. Endotheliitis and endothelial dysfunction in patients with COVID-19: its role in thrombosis and adverse outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6): 1862. doi: 10.3390/jcm9061862.
38. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European heart journal*. 2020; 41(32): 3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
39. Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*. 2013; 4(6): 537–42. doi: 10.4161/viru.25779.
40. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011; 146(6): 980–91. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
41. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Current Vascular Pharmacology*. 2013; 11(2): 150–60. doi: 10.2174/157016113805290317.
42. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
43. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
44. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21(6): 337–339. doi: 10.1038/s41577-021-00553-8.
45. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021; 3(4): e253–61. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00012-6.
46. Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
47. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
48. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2021, 73(2): e445–e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
49. Mariette X, Hermine O, Tharaux PL et al. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Rheumatology*. 2022; 4(1): e24–32. doi: 10.1016/s2665-9913(21)00315-5.
50. Mariette X, Hermine O, Tharaux P et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; e212209. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
51. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (S1): 51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.
52. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / под ред. О.В. Заратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.
53. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
54. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovascular Research* 2007; 73(3): 463–469. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
55. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1–7) balance in cardiac and renal injury. *Current hypertension reports*. 2014, 16(3): 420. doi: 10.1007/s11906-014-0420-5.
56. Daher J. Endothelial dysfunction and COVID-19. *Biomedical Reports*. 2021; 15(6): 102. doi: 10.3892/br.2021.1478.
57. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(10): 5131. doi: 10.3390/ijms22105131.
58. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the heart and lung: focus on COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 667254. doi: 10.3389/fphar.2021.667254.
59. Yin J, Wang S, Liu Y et al. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*. 2021; 28(7): e12718. doi: 10.1111/micc.12718.
60. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase

- (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87(5): E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
61. Matsuyama S., Nagata N., Shirato K. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; 84: 12658–12664. doi: 10.1128/JVI.01542-10.
62. Bestle D, Heindl MR, Limburg H et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life science alliance*. 2020; 3(9). doi: 10.26508/lsa.202000786.
63. Шпаков А.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2. *Росс. физиол. ж.* 2020, 106(7): 795-810. doi: 10.31857/S0869813920060138.
64. Singh S, Pandey R, Tomar S, et al. A brief molecular insight of COVID-19: epidemiology, clinical manifestation, molecular mechanism, cellular tropism and immuno-pathogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021; 476(11): 3987-4002. doi: 10.1007/s11010-021-04217-y.
65. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2): 622-30. doi: 10.1002/path.1560.
66. Ungaro RC, Sullivan T, Colombel JF, Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18(7): 1409-1411. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.020.
67. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159(1): 81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
68. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M. et al. M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021. 41(1): 20-32. doi: 10.1111/liv.14730.
69. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020; 10(3): 263-265. doi: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.
70. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, et al. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology*. 2020; 72(4): 1169-1176. doi: 10.1002/hep.31487.
71. Robinson EL, Alkass K, Bergmann O et al. Genes encoding ACE2, TMPRSS2 and related proteins mediating SARS-CoV-2 viral entry are upregulated with age in human cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2020; 147: 88-91. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.08.009.
72. Inde Z, Croker BA, Yapp C et al. Age-dependent regulation of SARS-CoV-2 cell entry genes and cell death programs correlates with COVID-19 severity. *Science Advances*. 2021; 7(34): eabf8609. doi: 10.1126/sciadv.abf8609.
73. Dhindsa S, Champion C, Deol E et al. Association of male hypogonadism with risk of hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(9): e2229747. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29747.
74. Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, Faidah H et al. Testosterone in COVID-19: An adversary bane or comrade boon. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 666987. doi: 10.3389/fcimb.2021.666987.
75. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10(6): 472-482. doi: 10.1177/1479164113500680.
76. Viridis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*. 2016, 23(2): 83-85. doi: 10.1007/s40292-016-0133-8.
77. Philippe A, Chocron R, Gendron N et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021; 24(3): 505-517. doi: 10.1007/s10456-020-09762-6.
78. Hladovec J, Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb Res*. 1973; 3(6): 665-74. doi: 10.1016/0049-3848(73)90014-5.
79. Lanuti P, Simeone P, Rotta G et al. A standardized flow cytometry network study for the assessment of circulating endothelial cell physiological ranges. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5823. doi: 10.1038/s41598-018-24234-0.
80. Takahashi T, Kalka C, Masuda H et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999; 5: 434–438. doi: 10.1038/7434.
81. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003; 9: 653–660. doi: 10.1038/nm0603-653.
82. Fujiyama S, Amano K, Uehira K, et al. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2003; 10: 980–989. doi: 10.1161/01.RES.0000099245.08637.CE.
83. Farinacci M, Krahn T, Dinh W et al. Circulating endothelial cells as biomarker for cardiovascular diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 3(1): 49-58. doi: 10.1002/rth2.12158.
84. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. *Eur J Haematol*. 2000; 65(4): 215-20. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.065004215.x.
85. Moussa MD, Santonocito C, Fagnoul D et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med*. 2015; 41(2): 231-8. doi: 10.1007/s00134-014-3589-9.
86. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res*. 2010; 87(1): 2-21. doi: 10.1093/cvr/cvq119.

87. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Amer J Hematol.* 2020; 95(8): 187-188. doi: 10.1002/ajh.25881.
88. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect. Dis.* 2020; 222(11): 1789-1793. doi: 10.1093/infdis/jiaa528.
89. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N et al. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics? *Thrombosis and Haemostasis.* 2022; 122(1): 123-130. doi: 10.1055/a-1551-9911.
90. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 469-476. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939.
91. Haddad G, Bellali S, Fontanini A et al. Rapid scanning electron microscopy detection and sequencing of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 and other respiratory viruses. *Front Microbiol.* 2020; 11: 596180. doi: 10.3389/fmicb.2020.596180.
92. Nader E, Nougier C, Boisson C et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Amer j hematol.* 2022; 97(3): 283-92. doi: 10.1002/ajh.26440.
93. Recktenwald S, Simionato G, Lopes M et al. Cross-talk between red blood cells and plasma influences blood flow and omics phenotypes in severe COVID-19. *Elife.* 2022; 11: e81316. doi: 10.7554/eLife.81316.
94. Rampotas A, Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *J clin pathol.* 2021; 74(11): 750-751. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206933.
95. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Аппи Rev Biomed Eng.* 2007; 9: 121-167. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
96. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anesthesia.* 2014; 69(7): 777-784. doi: 10.1111/anae.12661.
97. van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulat. Res.* 2003; 92: 592-594. doi: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75.
98. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovascular engineering and technology.* 2021; 12: 37-71. doi: 10.1007/s13239-020-00485-9.
99. Collins S.R., Blank R.S., Deatherage L.S., Dull R.O. The endothelial glycocalyx: Emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesthesia and Analgesia.* 2013; 117(3): 664-674. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182975b85.
100. Ebong E.E., Macaluso F.R., Spray D.S., Tarbell J.M. Imaging the endothelial glycocalyx in vitro by rapid freezing/freeze substitution electron microscopy. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 36: 1908-1915. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.225268.
101. Barker A.L., Konopatskaya O., Neal C.R. et al. Observation and characterization of the glycocalyx of viable human endothelial cells using confocal laser scanning microscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2004; 6(5): 1006-1011. doi: 10/1039/B312189E.
102. Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Гончар И.В. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменениях скорости кровотока. *Рос. физиол. ж.* 2017; 103(12): 1370-1376.
103. Соколов И.Л., Мелькумянц А.М., Антонова О.А. Участие эндотелиального гликокаликса в подавлении активности ангиотензин-превращающего фермента при действии напряжения сдвига. *Рос. физиол. ж.* 2019, 105(2): 1-9.
104. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovascular engineering and technology.* 2021; 12: 37-71. doi: 10.1007/s13239-020-00485-9.
105. Сокологорский С.В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 4: 22-29. doi: 10.17116/anaesthesiology201804122.
106. Zhang X., Sun D., Song J.W. et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – a vicious circle. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 421-431. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
107. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013; 83(4): 303-312. doi: 10.1016/j.acmx.2013.04.015.
108. Becker B.F., Jacob M., Leipert S. et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(3): 389-402. doi: 10.1111/bcp.12629.
109. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 917-923. doi: 10.1100/tsw.2010.88.
110. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID19. *Biomed J.* 2020; 43(5): 399-413. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.007.
111. 37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24): 9712. doi: 10.3390/ijms21249712.
112. Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. и др. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 11(2): 6-17. doi: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17.
113. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N. et al. Effect of Sulodexide on Circulating Blood Cells in Patients with Mild COVID-19. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1995. doi: 10.3390/jcm11071995.
114. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология.* 2022; 1: 102-110. doi: 10.17116/anaesthesiology2022011102.

115. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost.* 1998; 24(2): 127–138. doi: 10.1055/s-2007-995831.
116. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006; 24(3–4): 214–226. doi: 10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x.
117. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol.* 2021; 4(1): 1040. URL: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
118. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8(53): 91350. doi: 10.18632/oncotarget.20518.
119. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M. et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17(4): CR222. doi: 10.12659/msm.881719.
120. Masola V., Zaza G., Onisto M., et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 243–254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
121. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(1): 173–185. doi: 10.2174/1570161111666131126144025.
122. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
123. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(5): 501–511. doi: 10.1177/1076029609338711.
124. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 1: 58–66. doi: 10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66.
125. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G. et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954. doi: 10.1055/a-1414-5216.

Информация об авторах

Мелькумянц Артур Маркович — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: artmelk@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>)

Бурячковская Людмила Ивановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: livbur@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>)

3.4. Генетические факторы течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.В. Волчкова, А.Б. Чухловин

3.4. Genetic factors affecting the course and outcomes of coronavirus disease-associated pneumonia

Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Elizaveta V. Volchkova, Alexey B. Chukhlovин

Как известно, клиническое течение *COVirus Disease-2019* (COVID-19) весьма вариабельно — от бессимптомной инфекции до тяжелых форм с возможным летальным исходом. Учет факторов риска и исходов при тяжелых формах данного заболевания важен как в планировании лечения, так и в эпидемиологическом аспекте. При оценке относительных рисков тяжелого течения COVID-19 следует учитывать ряд особенностей самого вируса, организма больного и его окружения [1], в частности сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом пациента, коинфекций, доминирующей микробиоты и образа жизни пациента. Существенную роль играют также особенности генома больного, в частности функциональные (полиморфные) варианты ряда патогенетически значимых генов. Относительная роль каждого из этих факторов должна быть основана на различных уровнях доказательности. Интегральная оценка относительного вклада генетических и средовых факторов пока еще невозможна из-за неполноты имеющихся научных данных.

Пандемия COVID-19 затронула все группы населения, но показатели заболеваемости и смертности очень отличаются по отдельным географическим регионам, а также в различных возрастных группах, зависят также от характеристик самого вируса-возбудителя и ряда социально-демографических показателей популяции. В частности, роль возрастного фактора в течении и исходах COVID-19 достаточно обоснована и общепризнана. Так, отмечен двукратный рост тяжелого течения и летальных исходов COVID-19 на каждые 6–7 лет возраста у пожилых пациентов [2].

Роль генетических факторов в развитии тяжелых форм COVID-19 может изменяться с возрастом. *T. Nakanishi et al.* обобщили индивидуальные данные 13 888 пациентов, в т. ч. 7 185 случаев госпитализации из 9 государств для того, чтобы оценить связь генного варианта на хромосоме 3, известного как rs10490770, с осложнениями и смертностью от COVID-19 с последующим метаанализом по данным биобанков *FinnGen* и Колумбийского университета [3]. Авторы обнаружили, что аллель риска rs10490770 был

связан с повышенным риском общей смертности (отношение рисков — 1,4; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,2–1,7). Носители вариантного аллеля чаще имели различные осложнения: тяжелую дыхательную недостаточность — ДН (отношение шансов (ОШ) — 2,1; 95%-ный ДИ — 1,6–2,6), венозные эмболии (ОШ — 1,7; 95%-ный ДИ — 1,2–2,4) и патологию печени (ОШ — 1,5; 95%-ный ДИ — 1,2–2,0). Особо следует отметить, что носители данного аллеля в возрасте < 60 лет имели повышенный риск смерти или тяжелой ДН по сравнению с пациентами старше 60 лет (32,3 vs 13,9%). Данный генетический фактор позволял прогнозировать летальный исход или респираторные проблемы не менее эффективно, чем клинические показатели. Однако существует и мнение, что лица в возрасте > 100 лет могут быть более устойчивыми к инфекции, вызванной вирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), что гипотетически может быть связано с эпидемией гриппа-«испанки» в 1919 г., которую пережила эта возрастная группа [4].

Методология оценки генетических ассоциаций

Исследования клинко-генетических ассоциаций в небольших группах пациентов

Связь частых функциональных вариантов генов с различными заболеваниями человека изучают уже > 30 лет. Поиск таких корреляций осуществляют с помощью стандартных приемов. Так, при наличии биаллельных генных вариантов (аллели А и В) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК определяют соотношение более и менее редких вариантов, гомо- и гетерозиготных генотипов (АА, АВ и ВВ) и оценивают различия между контрольной выборкой (общая популяция) и группой пациентов. При достоверном различии в частоте определенного аллеля в группе пациентов делают вывод о его ассоциации с данным заболеванием. Обычно для того, чтобы сделать такое заключение, нужно провести генотипирование ≥ 100 человек в контроле и аналогичного числа пациентов. Однако, по правилам

статистики, чем реже встречается полиморфный генный вариант, тем обширнее должна быть выборка обследованных лиц.

Методики метаанализа

При исследовании генетических факторов предрасположенности к инфекции COVID-19 группы пациентов набирали быстро, и уже к концу 2020 г. появилось множество исследований на эту тему, обобщенных в ряде достаточно полных метаанализов [5]. Подобные исследования основаны на публикациях, согласно принятым критериям отбора с точки зрения размера выборок, корректности методик генотипирования, клинической оценки пациентов и характеристик групп контроля (сравнения). Этот подход позволяет собрать и проанализировать большое число случаев данного заболевания, обследованных в различных центрах и обнаружить даже маловыраженные клинико-генетические ассоциации. Такие слабые связи обычно не имеют клинического значения для конкретных пациентов и представляют лишь научный интерес. Примером подобного исследования является метаанализ связей между генами тканевой совместимости *HLA* и тяжестью COVID-19 [5]. Авторы предполагали выявить те аллели *HLA*, которые ассоциированы с заболеваемостью COVID-19. Для этого проведен поиск по 3 основным базам публикаций (*PubMed*, *Cochrane library* и *Web of Science*) за 1,5 года пандемии. Анализ данных проводили независимо 2 группы специалистов. Из 1 278 исследований были отобраны 36 достаточно полных публикаций, охвативших 794 571 случай, представлявших, главным образом, страны Европы и Юго-Восточной Азии. Из 117 кандидатных аллелей 73% показали положительную корреляцию с заболеваемостью, и 27% аллелей – отрицательную корреляцию с заболеваемостью COVID-19. Наиболее изученный аллель (*HLA-A*02*) показал разнонаправленные результаты в разных исследованиях. Лишь один неклассический вариант *HLA-E* (*E*01:01*) был ассоциирован с тяжестью заболевания. Таким образом, это масштабное исследование не показало выраженной зависимости COVID-19 от генотипа *HLA* пациентов из-за этнических различий, особенностей генотипирования и других факторов [5].

На протяжении 20 последних лет подробные карты генома составляли на основании данных полногеномного анализа (GWAS). Данная методика выявляет ассоциации между клиническими признаками (заболеваниями) и генными маркерами конкретных хромосом и их участков. Далее можно предположить, какие гены в этом сегменте хромосом ассоциированы с патологией. Примером может служить исследование *F. Degenhardt et al.* [6], в котором авторы предприняли расширенный полногеномный анализ в европейской когорте из 3 255 больных COVID-19 с поражением органов дыхания в сравнении с 12 488 представителями общей популяции Италии,

Испании, Норвегии, Германии и Австрии. Помимо обычных демографических показателей, а также оценки тяжести заболевания были проведены углубленные исследования гаплотипов Y-хромосомы, генов *HLA* и белков вируса SARS-CoV-2. С помощью методов биоинформатики была подтверждена генная ассоциация в области 17q21.31 с наличием длинной инверсии хромосомы 17 (~ 0,9 Mb). Интересно, что этот участок содержит ген *NAPSA*, который экспрессируется в альвеолярных клетках и регулирует процесс газообмена в легких.

Более обширный поиск проводился группой *K. Gupta et al.* [7]. Авторы провели систематический анализ всех генных вариантов, ассоциированных с COVID-19 за два года пандемии (с апреля 2022 г.), исследованных по крайней мере в 3 отдельных работах. Анализ распределения 130 генных полиморфизмов в 61 гене выявил 7 генных вариантов на основании обследования 15 550 пациентов с COVID-19 и 444 007 лиц контрольной популяции. В результате показан повышенный риск инфекции при анализе генных вариантов *ACE1 I/D* (rs4646994/rs1799752), *APOE* (rs429358), *CCR5* (rs333) и *IFITM3* (rs12252). Метаанализ по 11 генам (6 702 пациента с тяжелыми формами COVID-19 и 8 640 больных без тяжелых проявлений) показал статистически значимую ассоциацию генных вариантов *ACE2* (rs2285666, rs2106809, rs2074192), а также гена *AGTR1* (rs5186) и *TNFA* (rs1800629) с тяжелым течением COVID-19.

На основании имеющихся данных о генах предрасположенности к COVID-19 можно создать мультигенную панель для детекции конкретных генных вариантов. Этот подход применили авторы из Китая, которые обследовали группу из 241 пациента [8]. Ими была создана диагностическая панель для анализа 1 238 вариантов и 25 регуляторных участков 19 кандидатных генов, избранных по данным публикаций или ранее проведенных полногеномных исследований. Всего изучили 1 448 уникальных генных вариантов. После гибридизации коротких фрагментов ДНК, гибридизации с геноспецифическими РНК-зондами и последующей ПЦП проводилось таргетное секвенирование методами NGS (*Next generation sequencing* – секвенирование нового поколения). Анализ генных ассоциаций у пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19 показал наличие 49 вариантов в 18 независимых локусах, связанных с заболеваемостью или тяжелым течением заболевания. В частности, подтверждены ассоциации с вариантом rs1799964 в промоторной области гена *TNF*, регулирующего воспаление, rs9975538 в интронном сегменте гена рецептора интерферона *IFNAR2*, rs429358 в кодирующей области гена *APOE*, rs1886814 в интроне *FOXP4-AS1*, а также показана возможная патогенетическая роль ранее известных вариантов генов в сегменте 3p21.31 и генов групп крови *ABO* в совокупности с рядом заново выявленных 67 достоверных ассоциаций других генов в 12 регуляторных участках 12 других генов ($p < 0,05$).

При наличии информации о множестве генных вариантов у пациента возможна оценка влияния отдельных генных полиморфизмов на активность функционально значимых генов. Группа японских исследователей провела детальный анализ мРНК (т. е. кодирующих участков генов) в клетках цельной крови с помощью методик NGS у 465 пациентов (359 тяжелых случаев и 106 – с легкими формами COVID-19 [9]). Среди множества количественных изменений активности генов, обнаружены 34 возможных генных варианта, актуальных для клеток гемопоэза, а также 1 549 возможных вариантов модификации РНК, в т. ч. патогенетически значимых генов *REST* и *STING1*. Оценка генной экспрессии выявила 198 генов, активированных при тяжелом течении COVID-19, часть из которых регулирует функции врожденного иммунитета. Однако авторы подчеркивают, что данный спектр генной активности показан пока лишь в японской популяции.

Варианты генов противовирусного ответа, ассоциированные с тяжестью и летальностью при инфекции SARS-CoV-2

Частота и тяжесть COVID-19 определяются как свойствами самого вируса (его контагиозностью и вирулентностью), так и особенностями врожденных иммунных реакций человека на вирусную инфекцию. Мы не будем здесь рассматривать генетические варианты самого вируса SARS-CoV-2. В то же время за последние 2–3 года выявлен целый ряд патогенетически значимых генов, которые ассоциированы с клиническим течением и исходами COVID-19. Генотипирование конкретных функциональных вариантов у пациентов способствует прогнозированию индивидуального риска тяжести и возможных исходов заболевания [10]. Функциональные варианты генов, вовлеченные в развитие патологии, могут быть классифицированы на несколько групп по своему участию на различных этапах патогенеза COVID-19. В частности, варианты генов, кодирующих ангиотензин-превращающий фермент (*ACE1*, *ACE2*), могут влиять на связывание вируса SARS-CoV-2 с мембранами клеток-мишеней. Ген *ACE2* является основным рецептором SARS-CoV-2 на поверхности клеток-мишеней, а ген *ACE1* (инсерционно-делеционный I/D вариант) может также влиять на связывание вируса с клеткой, так как вариант D ассоциирован со сниженной экспрессией белка, что также может изменять контагиозность вируса.

Продукт гена *ADAM17* (один из ферментов семейства матриксных металлопротеиназ) способен стимулировать выход *ACE2* с мембраны во внеклеточное пространство, изменяя восприимчивость клеток к вирусной инфекции [11]. Еще одним модифицирующим геном считают *TMPRSS2*, который кодирует трансмембранную сериновую протеазу-2 – фермент, который обеспечивает слияние вируса с мембранами клеток-мишеней и проникно-

вание вируса в клетку [12]. Поэтому активный вариант этого гена может усиливать различные вирусные инфекции и ассоциироваться с тяжелым течением COVID-19. Исследование авторов из Ирана было направлено на генотипирование варианта *TMPRSS2* (rs12329760) посредством тетрапраймерной ПЦР в большой группе пациентов с COVID-19 (592 случая с летальным исходом и 693 выживших) [13]. В данной клинической выборке частота варианта CC гена *TMPRSS2* (rs12329760) была значительно выше среди погибших больных по сравнению с выжившими пациентами. Дополнительный анализ лабораторных показателей выявил корреляцию между наличием в генотипе данного варианта *TMPRSS2*, повышенной вирусной нагрузкой, более старшим возрастом, повышенными уровнями креатинина, С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, мочевой кислоты, высокой СОЭ, при генотипе CC *TMPRSS2* rs12329760. Таким образом, генотип CC *TMPRSS2* (rs12329760) в данной этнической группе оказался связанным с более тяжелым течением COVID-19. Этот же полиморфизм гена *TMPRSS2* исследовала группа бразильских авторов [14]. В исследование включили 402 пациента с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, у которых изучали варианты rs2070788 и rs12329760 данного гена. Анализ выживаемости показал, что у пациентов старших возрастов – носителей генотипа GG rs2070788 отмечена меньшая длительность жизни по сравнению с носителями аллеля А гена *TMPRSS2* ($p = 0,009$). Генотип GG оказался независимым фактором, повышающим в 4 раза риск гибели у пациентов старшего возраста. Таким образом, существуют генные варианты, повышающие риск гибели пожилых пациентов с COVID-19.

Ген *CCR5* кодирует рецептор интерлейкина (IL)-8 и ряда хемокинов, способствующих контакту вирусов с клеточными мембранами. Функционально активная делеция *CCR5*- $\Delta 32$ связана с устойчивостью организма к вирусным инфекциям (в особенности, к ВИЧ-1). Показано влияние этой мутации на течение заболевания и летальность при COVID-19, хотя механизм этого пока неясен [15].

Белок, кодируемый *IFITM3* (интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 3), участвует во врожденном и адаптивном противовирусном иммунном ответе, препятствуя слиянию мембран клетки и вируса. Этот эффект показан для целого ряда оболочечных инфекционных вирусов, в т. ч. коронавируса SARS [16]. В начальный период пандемии авторами из Республики Корея, по базам данных Всемирной организации здравоохранения COVID-19 и «100 геномов человека», были собраны сведения о частотах аллелей *IFITM3*, *ACE2*, *TMPRSS2*, *IL6* и групповых антигенов АВО в различных странах мира [17]. На основании предыдущих публикаций авторы избрали 26 генных вариантов, для которых ранее были показаны ассоциации между общей смертностью и инфекциями SARS-CoV-2, грип-

пом A(H1N1), а также хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Особое внимание уделялось 3 вариантам гена *IFITM3* (rs12252, rs34481144 и rs6598045). Кроме того, были собраны данные о частоте вариантов *ACE2*, *TMPRSS2*, *IL6*, гена *LZTFL1*, генов *ABO* в различных этнических группах. При этом в мультиэтническом анализе показана только сильная корреляция между частотой варианта rs6598045 гена *IFITM3* и смертностью от инфекции SARS-CoV-2 в различных этнических выборках. Однако следует отметить, что полученный вывод сделан не по данным конкретной выборки пациентов, а при расчете частот смертности от COVID-19 в обобщенных этнических группах, взятых из различных баз данных. Согласно исследованиям в различных этнических популяциях, конкретные варианты гена *IFITM3* ассоциированы с клиническими проявлениями и риском тяжелых форм COVID-19. В частности, авторы из Ирана изучали частоту варианта rs6598045 *IFITM3* при различной вирусной нагрузке SARS-CoV-2 и клиническом течении инфекции посредством аллель-специфической ПЦР в обширных группах выживших и погибших пациентов [18]. Минорный аллель G полиморфного участка rs6598045 выявлялся значительно чаще у больных при летальных исходах и при более высокой вирусной нагрузке, нежели среди выживших пациентов, как при альфа-, так и при дельта-варианте коронавируса. Другое исследование проводилось в Саудовской Аравии, где обследовано 880 пациентов с COVID-19 [19]. Наличие аллеля G гена *IFITM3* (rs12252) показало умеренную связь с госпитализацией и смертностью больных в течение 3 мес. Носительство этого аллеля была ассоциировано с худшей выживаемостью среди больных в возрасте < 60 лет. Уровни интерферона в плазме крови были также существенно ниже у пациентов с генотипами AG/GG, чем у больных с AA.

IL-6 — один из основных провоспалительных цитокинов, маркеров «цитокинового шторма», возникающего при тяжелом течении COVID-19. Давно известен регуляторный полиморфизм этого гена IL6 (-174G/C) с вариантом C, ассоциированным с более высокой продукцией этого белка в организме. Так, в популяции Северной Индии показано, что тяжесть течения COVID-19 была более высокой у пациентов — носителей аллеля C гена *IL6* (rs1800795) [20]. Среди генов предрасположенности к COVID-19 рассматривают также ген *TIRAP* (домен *Toll*-рецептора IL-1 с адапторным белком), который участвует в ответе на инфекционные антигены. Частоту функционального варианта генов *TIRAP* (rs8177374), *ACE2* (rs2285666) и фактора X (rs3211783) исследовала группа из Нидерландов в небольшой группе пациентов среднего возраста (116 случаев, медиана — 65 лет) с инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [21]. Тяжелая ДН отмечена у 44 больным (38%). Доля носителей генного варианта среди выживших составила 28% по сравнению с 0% при ле-

тальных исходах ($p = 0,01$). Генотипирование данного варианта гена *TIRAP* предлагается в качестве метода прогнозирования исходов COVID-19.

Полиморфный вариант гена *MUC5B* (rs35705950-T) ранее изучался как фактор предрасположенности к фиброзу легких. Коллектив авторов на основании метаанализа обширной популяционной выборки (проект «Миллион ветеранов» — 4 325 случаев COVID-19 и 507 540 в контрольной выборке) выявил меньшую частоту госпитализации при данной инфекции у пациентов с вариантом T гена *MUC5B* (rs35705950). В европейской популяции данный вариант был ассоциирован с более редкой встречаемостью пневмонии при COVID-19 [22].

Ген *VDR* кодирует рецептор витамина D в различных клетках. Функциональные варианты этого гена могут быть связаны с активацией иммунных популяций, в частности моноцитов и макрофагов, в ходе острых иммунных реакций на инфекции. При обследовании 188 пациентов в иранской популяции показана достоверная связь между носительством варианта rs2228570 гена *VDR* и риском заболевания COVID-19 при сравнении групп больных и контроля [23]. Генотипы СТ или СС варианта rs2228570 гена *VDR* (C>T) были ассоциированы с существенным повышением риска COVID-19. Другие полиморфные варианты гена *VDR* (rs7975232 и rs731236), а также гена *DBP* (rs7041) не коррелировали с заболеваемостью COVID-19.

Полиморфные антигены групп крови АВО

Данное направление исследований связано с индивидуальной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2. Вариабельность иммунного ответа при COVID-19 предполагает возможное модулирующее участие других полиморфных генов, в частности, системы HLA в иммунопатогенезе заболевания. В обзоре *J. Zepeda-Cervantes et al.* приведен список полиморфизмов HLA-антигенов, которые, по данным различных публикаций, могут быть ассоциированы с заболеваемостью COVID-19 [24]. Так, среди HLA-антигенов I класса отмечены ассоциации с эпитопами HLA-A*11, HLA-C*01, HLA-C*07:29, HLA-B*15:27, HLA-B*46:01, HLA-B*07:03, HLA-Cw*08:01, HLA-B*46:01, HLA-A*24:02. Аналогичные корреляции показаны для антигенов II класса: HLA-DQB1*04, HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*12:02, HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02. Однако эти результаты были получены, как правило, в небольших выборках пациентов различной этнической принадлежности (Китай, Япония и др.), или осуществлялся компьютерный анализ больших выборок с оценкой потенциальных взаимодействий белков вируса с тканевыми антигенами.

Генетическая предрасположенность к респираторным осложнениям COVID-19

В одной из работ, опубликованных на ранней стадии пандемии, представлены результаты полно-

геномного анализа различных хромосомных локусов с заболеваемостью и тяжелой респираторной недостаточностью при COVID-19 [25]. Всего обследовано 1 980 пациентов из 2 выборок – итальянской и испанской – с последующим метаанализом. Из полученных клиничко-генетических ассоциаций были выбраны те, которые повторялись в обеих выборках. При этом выявлены высоко достоверные ассоциации между клиникой и генными вариантами rs11385942 в локусе 3p21.31 и rs657152 в локусе 9q34.2, которые проявились в повышении отношения шансов (ОШ – 1,77; $p = 1,2 \times 10^{-10}$ и ОШ – 1,32; $p = 5 \times 10^{-8}$ соответственно). Особое внимание уделено локусу 3p21.31, где находятся гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCRI*. Другая ассоциация (с локусом 9q34.2) относится к участку генома, кодирующему гены групп крови *ABO*. Более детальный анализ показал, что имеется выраженная связь между клиникой и группой крови А (ОШ – 1,45; $p = 1,48 \times 10^{-4}$), а также отмечен протективный эффект нулевой группы по сравнению с другими группами крови.

Связь антиоксидантных генов *NFE2L2/KEAP1* с вирусной пневмонией изучалась в небольшой группе пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 (110 больных и 111 лиц в контрольной группе) [26]. *NFE2L2* является фактором транскрипции РНК, который регулирует продукцию протективных антиоксидантных факторов, в т. ч. и в ткани легких. Респираторные нарушения классифицировали по критериям ОРДС, выделяя больных с умеренными и тяжелыми нарушениями легочной функции. Генные варианты *NFE2L2* (rs2364723C>G) и *KEAP1* (rs9676881A>G и rs34197572C>T) определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. Были обнаружены достоверные различия по аллелю G (rs2364723) между тяжелыми пациентами и группой контроля; по аллелю G (rs9676881) при умеренном поражении легких против контроля и по варианту T (rs34197572) при тяжелом течении заболевания против умеренной патологии и контроля. Таким образом, предварительные данные показывают, что аллель G гена *NFE2L2* (rs2364723C>G) проявляет защитный эффект против тяжелого COVID-19, тогда как оба функциональных аллеля *KEAP1* – вариант G (rs9676881A>G), аллель T (rs34197572C>T) – ассоциированы с более агрессивными стадиями пневмонии при COVID-19.

Гены, ассоциированные с другими сопутствующими заболеваниями при COVID-19

Первые волны пандемии COVID-19 показали наибольший риск тяжелых осложнений и летальности в старших группах населения. Помимо факторов физиологического старения значительная роль в развитии осложнений отводилась сопутствующим заболеваниям, которые чаще встречаются в пожилом возрасте. С целью уточнения возрастного, социального и других факторов и с учетом клинических и психосоциальных факторов, способных влиять

на течение и исходы инфекции, в США была организована специальная исследовательская программа «Миллион ветеранов». В нее включены 729 625 лиц среднего и пожилого возраста различных этнических групп для последующего анализа заболеваемости и симптоматики заболевания. Полученные массивы данных позволили оценить ассоциации между генотипом пациентов (полногеномный анализ, *Host Genetics Initiative*), тяжелыми формами вирусной инфекции и сопутствующей патологией. Среди 658 582 лиц старшего возраста варианты генов, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, сопоставляли с 1 559 фенотипами [27]. Генные варианты локуса групп крови *ABO* (rs495828, rs505922) были ассоциированы с наибольшим числом фенотипов (симптоматики?) пациентов (nrs495828 = 53 и nrs505922 = 59) при наиболее сильной связи с венозными эмболиями (ORrs495828 1.33; $p = 1,32 \times 10^{-199}$) и тромбозами (ORrs505922 1.33; $p = 2,2 \times 10^{-265}$). Среди 67 заболеваний органов дыхания 11 имели достоверные ассоциации с генами, в т. ч. с локусом *MUC5B* (rs35705950) с повышенным риском идиопатического фиброзирующего альвеолита (ОШ – 2,83; $p = 4,12 \times 10^{-191}$); *CRHR1* (rs61667602) со сниженным риском легочного фиброза (ОШ – 0,84; $p = 2,26 \times 10^{-12}$). Локус *TYK2* (rs11085727) был ассоциирован с пониженным риском аутоиммунных состояний, например псориаза (ОШ – 0,88; $p = 6,48 \times 10^{-23}$), волчанки (ОШ – 0,84; $p = 3,97 \times 10^{-06}$). Была найдена ассоциация варианта *LMNA* (rs581342) с нейтропенией (ОШ – 1,29; $p = 4,1 \times 10^{-13}$), однако лишь среди лиц африканского и испанского происхождения (при отсутствии у других европейцев). Отмечены общие черты генной архитектуры между тяжестью и исходами COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, в частности с респираторными и аутоиммунными заболеваниями.

Специальное исследование было предпринято для оценки возможного влияния ХОБЛ на течение ОРДС при инфекции SARS-CoV-2 в условиях глобальной пандемии [28]. Авторы анализировали как заболеваемость, так и клиническое течение COVID-19. Одной из групп риска при данной инфекции считаются пациенты с сопутствующей ХОБЛ. При этом определяли известные генные полиморфизмы, ассоциированные с развитием COVID-19, а именно rs286914 и rs12329760, а также с респираторной патологией, осложняющей COVID-19 (rs657152 и rs11385942). Определялась возможность множественного риска для таких пациентов. Исследование частот соответствующих аллелей проводили в португальской выборке больных ХОБЛ, а также в общемировой популяции (европейская, африканская, американская и азиатская выборки). Была использована полигенная гипотеза анализа риска. В результате работы не было выявлено различий в генетическом риске по заболеваемости COVID-19, госпитализации пациентов, тяжести течения или

смертности между когортой пациентов с ХОБЛ и контрольной выборкой ($p > 0,01$), вне зависимости от учета аллелей риска, их комбинаций или оценок полигенного риска. Все обследованные популяции, в т. ч. европейского происхождения (португальские, испанские, итальянские), показали существенные отличия от остальной европейской популяции в плане генетического риска заболеваемости и смертности от COVID-19 ($p < 0,0001$). Таким образом, показан низкий вклад генетических факторов в риск развития COVID-19 и ее исходы при наличии у пациентов ХОБЛ.

Влияние ряда генных вариантов в российской популяции на тяжесть и исходы COVID-19

Установлено, что клеточным рецептором SARS-Cov-2 является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2). В организме человека этот белок кодируется геном *ACE2*. Полиморфизмы *ACE2* могут влиять на аффинность и специфичность связывания S-белка с *ACE2* и, следовательно, определять наследственную предрасположенность к риску инфицирования и летальности SARS-CoV-2, которые ассоциированы с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета, церебрального инсульта, составляющих группу высокого риска инфицирования и летальности инфекции COVID-19 [29].

В работе исследователей из Санкт-Петербурга проведен анализ полиморфизма генов *HLA-DRB1* и *IL28* у 100 пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести [30]. К легкому течению относили заболевание без осложнений в виде инфекционного пневмонита, к среднему и тяжелому – с развитием пневмонита с разной степенью поражения легких. В целом распределение аллелей у пациентов с COVID-19 не отличалось от распределения средних значений по РФ, однако чаще выявлялись аллели *HLA-DRB1**01 и *07. Сравнение частоты аллелей *HLA-DRB1* среди пациентов с COVID-19 с разной степенью тяжести выявило более часто встречающиеся аллели *13 и *07 в группе с тяжелой степенью тяжести. Однако при уровнях риска 3,2 и 1,8, достоверность различий оказалась невысокой. При тяжелых формах заболевания показано наличие гомозиготных вариантов аллеля *07 ($p = 0,04$). Статистически значимых отличий гена *IL28B* в группе больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой не выявлено.

В целом в своде доступных публикаций пока не обнаружено убедительных отечественных работ по генетической предрасположенности к заболеваемости COVID-19 и развитию тяжелых легочных осложнений с летальным исходом. По ряду причин (гетерогенность выборок, недостаточный уровень доказательности) генетические тесты предрасположенности к пневмониям инфекционного генеза пока не нашли отражения и применения в соответствующих рекомендациях.

Исследование вариантов генов иммунного ответа и сосудистой регуляции у пациентов с COVID-19: собственные данные

Общеизвестно, что восприимчивость к COVID-19 и тяжесть клинической картины заболевания зависят от множества факторов: как патогенных свойств вируса SARS-Cov-2, так и характеристик самого больного – возраста, физического состояния, наличия сопутствующих заболеваний. Кроме того, известен ряд генетических факторов, которые предрасполагают к нарушениям противовирусного иммунного ответа и могут определять патологический фон конкретного пациента. За последние 2 года методами ДНК-диагностики обнаружены индивидуальные генные варианты, которые могут влиять на тяжесть протекания COVID, в первую очередь, остро респираторного синдрома и его тяжелых осложнений. Сюда относят: гены, кодирующие различные патогенетически значимые белковые факторы, в т. ч. рецепторы коронавируса SARS-Cov-2 (*ACE2*, *TMPRSS2*); сигнальные молекулы иммунных клеток (IL-1, IL-6, IL-10, *Toll*-подобные рецепторы-3); гены, вовлеченные в развитие возрастной патологии кровеносной системы (*ACE1*, *ApoE*, *VEGF*) [31]. Некоторые аллельные варианты этих генов ассоциированы с нарушением иммунных функций, задержкой и аномальным процессом восстановления пораженных тканей, в т. ч. бронхоальвеолярной системы при остром респираторном синдроме.

Опубликованы систематические анализы, обобщающие работы по ассоциациям между клиническими проявлениями COVID и определенными генетическими вариантами, в т. ч. полученными с применением высокопроизводительных методик полногеномного анализа. При этом определен ряд кандидатных генов для оценки риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при коронавирусной инфекции [32, 33]. Эти и другие аналогичные исследования послужили основой для выбора изучаемых нами генных вариантов.

Целью исследования была оценка возможных ассоциаций между функционально значимыми генными вариантами и клиническими параметрами инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, находившихся в специализированном пульмонологическом стационаре. Полученные результаты подтверждают наличие некоторых клинико-генетических ассоциаций у контингента больных COVID пожилого возраста.

Обследована группа из 181 пациента в возрасте 20–85 лет (в среднем $59,5 \pm 13,3$ года), госпитализированных в ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург) с инфекцией SARS-CoV-2. Специфическая диагностика проводилась с помощью стандартных ПЦР-тестов или иммунохимическими тест-системами для выявления вирусного антигена. По данным КТ, площадь поражения респираторной зоны до 25% выявлена у 22 больных (12%), 25–50% – у 24 пациентов (13%), 50–75% – в 47 случаях (26%) и 75–100% – у 88 боль-

ных (49%). Пациентам проводили общие анализы крови, биохимические исследования. Количественные маркеры воспаления включали определение С-реактивного белка, IL-6, D-димера фибрина, фибриногена, ферритина, лактатдегидрогеназы в плазме крови. Для оценки тяжести и динамики состояния регулярно проводились пульсоксиметрия и экспресс-оксигеметрия. По данным клинической картины, функциональных и лабораторных тестов, у 113 пациентов (63%) констатировано тяжелое течение, у 67 (37%) – средняя степень тяжести заболевания. Состояние больного COVID-19 определяли в соответствии с критериями тяжести течения, указанными во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022). Критериями тяжелого течения пневмонии служили:

- частота дыхательных движений $> 30 \text{ мин}^{-1}$;
- сатурация крови кислородом $\leq 93\%$;
- индекс оксигенации (P_aO_2/FiO_2) $\leq 300 \text{ мм рт. ст.}$;
- нарушение сознания (угнетение его уровня, ажитация);
- объем поражения легочной ткани $> 50\%$;
- нестабильная гемодинамика;
- $t^\circ \text{ тела} > 39,0^\circ \text{C}$ или $< 36,0^\circ \text{C}$;
- > 2 баллов по шкале для оценки риска органно-системной дисфункции qSOFA (*quick Sequential organ failure assessment*).

Для определения показаний к маршрутизации пациентов в палату интенсивной терапии (ПИТ) или ОРИТ использовались прошедшие повторную валидацию в 2019 г. совместные рекомендации Американского торакального общества и Американского общества инфекционных заболеваний, основанные на принципе 2 больших и 9 малых критериев. При наличии 1 большого или ≥ 3 малых критериев течение пневмонии признавалось тяжелым и служило основанием для перевода пациента в ПИТ или ОРИТ. По клиническим показаниям 97 пациентов (53,6%) были направлены в ОРИТ, где проводилась комплексная терапия в соответствии со схемами лечения, приведенными во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022). Всем больным в ОРИТ проводилась респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких (неинвазивной и инвазивной).

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из венозной крови, консервированной ЭДТА, с помощью набора *Blood DNA Column Kit* («Иноген», РФ). Генотипирование проводили с помощью методик аллель-специфической ПЦР с детекцией продуктов в реальном времени. Проводилось генотипирование аллельных вариантов следующих генов: *OAS1* (сплайсинг-вариант A/G, экзон 6, rs10774671); *ACE1* (инсерци-

онно-делеционный интронный полиморфизм I/D, интрон 16, rs 4343); *VEGF* (экзон +936 C/T); *TLR3* (экзон 4 C/T, rs3775291); *IL6* (промоторный вариант -174 C/G, rs1800795); *IL10* (промоторный вариант -1082G>A, rs1800896); триаллельного полиморфизма гена *ApoE* (экзон 4, варианты $\epsilon 2/3/4$, rs429358/rs7412). Для генотипирования применяли праймеры и флуоресцентные зонды. Подбор специфичных последовательностей олигонуклеотидов осуществлялось с использованием программы *Primer 3*, либо использовались последовательности, ранее описанные в литературе для исследования полиморфизма *ACE-1* [34] и *ApoE* [35]. ПЦР-диагностика генных вариантов проводилась в 2,5x реакционной смеси («Синтол», РФ). Были использованы режимы амплификации, принятые для обычной аллель-специфической ПЦР с фиксацией результатов посредством гелелектрофореза в 2%-ной агарозе с окраской этидий-бромидом или посредством ПЦР в режиме реального времени с применением флуоресцентных зондов.

Статистический анализ производили методами параметрической и непараметрической статистики с применением пакета программ *Statistica 5.0*. Сравнения между группами осуществляли с помощью критериев Уилкоксона или χ^2 для бинарных показателей. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

Распределение частот аллелей в общей группе пациентов

Частоты гомозиготных и гетерозиготных носителей исследованных генных вариантов в обследуемой группе пациентов отражены в табл. 1 и 2. Как видно, гомо- и гетерозиготные носители представлены относительно равномерно для генов *ACE1* и *IL6* (соотношение генотипов было примерно 1 : 2 : 1), тогда как для остальных генов отмечается существенное преобладание одного из генных вариантов. Отклонение от равновесного отношения аллелей (по правилу Харди–Вайнберга) определяется, в частности, для генов *IL10* и *ApoE*, что может быть связано с возрастными особенностями обследованной когорты пациентов.

Взаимосвязи между изученными генными вариантами и показателями тяжести COVID

На начальном этапе статистического анализа были оценены возможные корреляции между аллельными вариантами 7 исследованных генов и основными клиническими показателями тяжести заболевания по критерию корреляции Спирмена. Достоверные корреляции с показателями тяжести течения заболевания (графы «тяжесть», «ОРИТ» и «исход заболевания») выявлены только для 3 генов (*OAS1*, *VEGF* и *ApoE*) из исследованных семи, и последующий анализ клинико-генетических ассоциаций проводился только для этих генов. Не было выявлено достоверных корреляций между генотипами всех 7 исследованных генов и площадью поражения

Таблица 1. Распределение аллелей исследованных генов у пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-Cov-2 ($n = 181$)

Ген, n	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)		p	χ^2
	AA	AG	GG	A	G		
<i>OAS1</i> , 181	AA, 98 (54,1)	AG, 63 (34,8)	GG, 20 (11,05)	A, 161 (88,95)	G, 83 (45,86)	0,149	3,8
<i>ACE1</i> , 180	DD, 38 (21,1)	ID, 100 (55,56)	II, 42 (23,3)	D, 138 (76,7)	I, 142 (78,9)	0,326	2,24
<i>IL10</i> , 180	CC, 38 (21,1)	CT, 69 (38,3)	TT, 72 (40,0)	C, 107 (59,4)	T, 142 (78,9)	0,028	7,17
<i>TLR3</i> , 181	CC, 86 (47,5)	CT, 84 (46,4)	TT, 11 (6,1)	C, 170 (93,9)	T, 93 (51,4)	0,268	2,6
<i>VEGF</i> , 181	CC, 126 (69,6)	CT, 50 (27,6)	TT, 5 (2,8)	C, 176 (97,2)	T, (55 30,4)	0,99	0,002
<i>IL6</i> , 152	GG: 41 (27,0)	GC: 75 (49,3)	CC: 36 (23,7)	G: 116 (76,3)	C: 111 (73,0)	0,99	0,02
<i>ApoE</i> , аллелотипы, 137	2/2: 3 2,2)	2/3: 19 13,9)	3/3: 87 63,5)	3/4: 17 12,4)	2/4: 5 3,65)	4/4: 5 3.65%	
<i>ApoE</i> , частота аллелей	<i>ApoE</i> 2: 26 19,0)	<i>ApoE</i> 3: 122 89,1)	<i>ApoE</i> 4: 27 19,7)			0,015	–

Таблица 2. Распределение аллелотипов и аллелей гена *ApoE* у пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-Cov-2 ($n = 137$)

Аллелотип	2/2	2/3	3/3	3/4	2/4	4/4
n (%)	3 (2,2)	19 (13,9)	87 (63,5)	17 (12,4)	5 (3,65)	5 (3,65)
Аллель*	2	3	4			
n (%)	26 (19,0)	122 (89,1)	27 (19,7)			

Примечание: * – $p = 0,015$.

легких (градиция от 25 до 100%, по данным КТ), что может указывать на отсутствие достоверной зависимости между выраженностью пневмонического процесса и изучаемыми генетическими факторами.

В табл. 3 представлены достоверные взаимосвязи между отдельными аллельными вариантами 3 информативных генов и показателями тяжести

у конкретных пациентов. Так, носительство аллеля G гена *OAS1* (в т. ч. в гетерозиготной форме AG) чаще отмечалось у пациентов, требующих интенсивной терапии, а также при летальных исходах заболевания. В то же время гомозиготность по аллелю A была ассоциирована с меньшей частотой поступления в ОРИТ и летального исхода. При оценке частот

Таблица 3. Распределение аллельных вариантов генов *OAS1*, *VEGF* и *ApoE* в группах пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 (%)

Генный вариант	Степень заболевания		P	Лечение в ОРИТ		P	Исход		P
	Средняя	Тяжелая		–	+		Благополучный	Летальный	
<i>OAS1</i> : AA	58,8	51,8	0,358	63,1	46,4	0,03	60,7	41,8	0,01
<i>OAS1</i> : AG	29,4	38,4	0,221	25,0	43,3	0,01	29,5	44,8	0,04
<i>OAS1</i> : GG	11,8	9,8	0,681	11,9	10,3	0,73	9,8	13,4	0,458
<i>OAS1</i> : A	88,2	90,2	0,681	88,1	89,6	0,73	90,2	86,6	0,458
<i>OAS1</i> : G	41,2	48,2	0,358	36,9	53,6	0,03	39,3	58,2	0,014
<i>VEGF</i> : CC	77,9 (53/68)	65,2 (73/126)	0,07	76,2 (64/84)	63,9 (62/97)	0,07	74,1 (83/112)	64,2 (43/67)	0,159
<i>VEGF</i> : CT	22,1 (15/68)	29,5 (33/112)	0,28	23,8 (20/84)	29,9 (29/97)	0,36	25,9 (29/112)	26,9 (18/67)	0,89
<i>VEGF</i> : TT	0 (0/68)	4,5 (5/112)	0,07	0 (0/84)	5,2 (5/97)	0,035	0 (0/112)	10,4 (5/67)	0,003
<i>VEGF</i> : C	100 (68/68)	95,5 (107/112)	0,08	100 (84/84)	94,9 (92/97)	0,035	100 (112/112)	92,5 (62/67)	0,003
<i>VEGF</i> : T	22,1 (15/68)	34,8 (39/112)	0,07	23,8 (20/84)	36,1 (35/97)	0,07	25,9 (29/112)	35,8 (24/67)	0,159
<i>ApoE</i> : 2/2	0 (0/51)	3,5 (3/85)	0,175	3,1 (2/65)	1,4 (1/72)	0,50	2,4 (2/85)	2,0 (1/50)	0,89
<i>ApoE</i> : 2/3	9,8 (5/51)	15,3 (13/85)	0,36	7,7 (5/65)	19,4 (14/72)	0,05	11,8 (10/85)	18,0 (9/50)	0,31
<i>ApoE</i> : 3/3	74,5 (38/51)	57,7 (49/85)	0,05	72,3 (47/65)	55,6 (40/72)	0,04	69,4 (59/85)	56,0 (29/50)	0,12
<i>ApoE</i> : 2/4	0 (0/51)	5,9 (5/85)	0,08	3,1 (2/65)	4,2 (3/72)	0,73	2,4 (2/85)	2,0 (1/50)	0,89
<i>ApoE</i> : 3/4	9,8 (5/51)	14,1 (12/85)	0,46	9,2 (6/65)	15,3 (11/72)	0,284	9,4 (8/85)	18 (9/50)	0,146
<i>ApoE</i> : 4/4	3,9 (2/51)	3,5 (3/85)	0,91	3,1 (2/65)	4,2 (3/72)	0,73	3,5 (3/85)	4,0 (2/50)	0,89
<i>ApoE</i> : 2	9,8 (5/51)	23,5 (20/85)	0,045	13,9 (9/65)	23,6 (17/72)	0,146	16,5 (14/85)	20,0 (10/50)	0,604
<i>ApoE</i> : 3	96,1 (49/51)	84,7 (72/85)	0,04	90,8 (58/65)	87,5 (63/72)	0,54	91,8 (78/85)	88,0 (44/50)	0,47
<i>ApoE</i> : 4	13,7 (7/51)	23,5 (20/85)	0,165	15,4 (10/65)	23,6 (17/72)	0,23	15,3 (13/85)	24,0 (12/50)	0,21

аллелотипов гена *VEGF* показано, что генотип СС ассоциирован с меньшей частотой тяжелых клинических форм и соответственно с меньшим риском перевода в ОРИТ ($p = 0,07$). Напротив, частота аллеля Т в данной группе пациентов имела тенденцию к повышению среди больных с тяжелыми формами COVID-19, требующих интенсивной терапии ($p = 0,07$), и была ассоциирована с большей частотой летальных исходов. Более редкий генотип ТТ не выявлен в группе выживших пациентов (0/84), а среди погибших больных его частота составила 10% (5/67; $p = 0,003$), т. е. его носительство предполагает высокий риск тяжелого течения COVID-19. Генотип *ApoE* 3/3 встречался несколько реже в группах пациентов с тяжелым течением заболевания и поступающих в отделение интенсивной терапии ($p = 0,05$). В то же время частота известного патологического варианта *ApoE4* не была достоверно выше при более тяжелых формах заболевания ($p = 0,165$). Таким образом, на основании этих данных нельзя заключить о влиянии *ApoE4* на течение COVID-19 в обследованной группе пациентов.

Носительство аллеля G гена *IL6* показывает прямую корреляцию с повышенным содержанием этого цитокина в сыворотке крови ($n = 38$; $r = 0,421$; $p = 0,004$). Аналогичная связь показана между гетерозиготным носительством этого гена и содержанием ИЛ-6 в крови ($r = 0,382$; $p = 0,004$). В частности, средний уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был наиболее высоким у пациентов с гетерозиготным генотипом GC (2 380 пг/мл; $n = 20$) по сравнению с 72 пг/мл у гомозигот по G или C ($n = 18$; $p = 0,004$).

Для большинства генотипов не было выявлено достоверных различий между возрастными группами пациентов. Однако, в отличие от остальных генов, для *OAS1* была обнаружена возрастная зависимость, которая выражалась в снижении доли генотипа AA и повышением частоты гетерозиготного генотипа AG

в группах пациентов старше 60 лет (рисунок А). Эти возрастные различия были достоверными ($p = 0,02$ для генотипа AA; $p = 0,005$ для гетерозиготного AG), что отражено на рисунке Б. Доля генотипа GG с возрастом достоверно не изменялась ($p = 0,22$).

Несмотря на интенсивное лечение, в $1/3$ из 181 случая констатированы летальные исходы, связанные главным образом с тяжелой мультиорганный патологией, которая часто осложняет течение COVID. Для анализа генетической предрасположенности к более тяжелым клиническим формам заболевания у пациентов исследовали ранее описанные полиморфные варианты 7 генов, ассоциированных с различными клиническими проявлениями COVID, из которых три имеют отношение к состоянию сосудистой системы (*ACE1*, *VEGF*, *ApoE*), два – к рецепции инфекционных антигенов и инициации иммунного ответа (*TLR3*, *OAS1*) и два генных варианта контролируют синтез цитокинов (*IL6*, *IL10*). По результатам проведенного исследования три из этих генных полиморфизмов оказались ассоциированными с ключевыми клиническими показателями (индексом тяжести, фактом поступления в ОРИТ и летальным исходом) у пациентов, госпитализированных с тяжелыми проявлениями COVID-19.

Известно, что функциональный полиморфизм гена *OAS1* (аллель А, rs10774671) и сниженная экспрессия гена *OAS1* (олигоаденилатсинтетазы) при частом гаплотипе rs10774671-А и rs1131454-А ведет к синтезу аномальных изоформ соответствующего белка, снижению первичного иммунного ответа на РНК-вирусы и более тяжелому течению COVID-19 [36]. Напротив, наличие протективного аллеля G связано с синтезом полноценного энзима *OAS1* [37]. При генетическом анализе 83 семей аллель G (rs10774671) встречался чаще у лиц с высокой активностью *OAS1*, чем в группе с низкой активностью энзима. При массовом обследовании мекси-

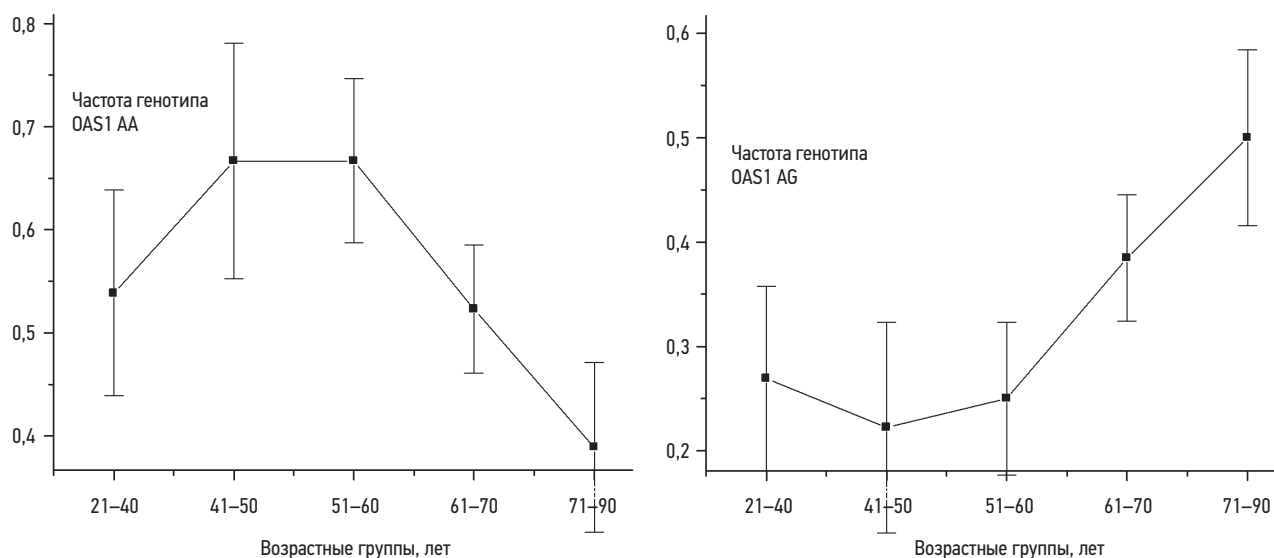


Рисунок. Частота встречаемости генотипов гена *OAS1* среди пациентов с COVID различного возраста: А – генотипа AA; Б – генотипа AG

канской популяции показано существенное преобладание аллеля А в интроне 5 гена *OAS1* (rs10774671), что авторы связывают с высокой восприимчивостью местного населения к инфекции SARS-CoV-2 [38]. Этот результат может быть связан с этническими особенностями населения и принципом отбора: обследовали не больных COVID, а здоровых лиц. Следует, однако, принять во внимание, что существуют 2 генных варианта *OAS1* – rs10774671 и rs1131454. Как показано в работе *J.E. Huffman et al.*, исследовавших частоту европейского (неандертальского) варианта сплайсинга *OAS1* (rs10774671), аллель G был ассоциирован с защитным эффектом при инфекции COVID-19 (частота аллеля G среди лиц европейского происхождения – 32%) [39]. В нашей группе пациентов частота аллеля G составила 46%, что находится в пределах этих значений.

В анализируемой выборке пациентов из Санкт-Петербурга с верифицированной коронарусной инфекцией отмечена более высокая частота аллеля G и, в частности, гетерозиготности AG среди больных с более тяжелой клиникой и в группе с летальными исходами, что противоречит ранее опубликованным данным о протективном эффекте аллеля G гена *OAS1* при инфекции SARS-CoV-2. Это может быть связано с общим повышением частоты аллеля G гена *OAS1* в группе наших пациентов старшего возраста (> 60 лет). Однако у этих больных часто отмечались сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, что могло оказать дополнительный модифицирующий эффект на исходы COVID-19.

Ремоделирование и восстановление сосудистой системы легких, в т. ч. после деструктивных воздействий коронавирусов, происходит при участии фактора роста эндотелия (VEGF). Для гена, кодирующего VEGF, обнаружен функциональный вариант в кодирующем сегменте +936T (rs3025039), который, по данным проведенного *G.G. Song et al.* метаанализа (834 пациента), ассоциирован с развитием васкулитов различного генеза [40]. Эта клинко-генетическая ассоциация выявляется в европейской популяции пациентов, которая была предметом и нашего клинического исследования.

Как известно, течение COVID-19 определяется тяжестью вирусной пневмонии, а угрожающие жизни осложнения связаны во многом с развитием у пациентов острой бронхоальвеолярной патологии. В связи с этим представляет интерес работа *R. Zhai et al.* [41], проведенная в Массачусетском госпитале (США), где оценивали роль генных вариантов *VEGF* в развитии ОРДС и его исходах. Определяли 3 варианта *VEGF* (2460C/T, +405C/G и +936C/T) у 1 253 пациентов с высоким риском ОРДС в ОРИТ, из которых ОРДС был диагностирован у 394 больных. Генотипы +936TT и +936CT+TT были достоверно ассоциированы со смертностью от ОРДС, что авторы связывают с пониженным содержанием VEGF в плазме крови. Это подтверждается нашими данными,

где наличие более редкого варианта *VEGF*+936T (rs3025039) было достоверно связано с более тяжелым течением и смертью пациентов с COVID-19.

Аллели гена аполипопротеина E (*ApoE2/3/4*) на протяжении многих лет изучаются как фактор, способствующий отложению липидных бляшек на стенке сосудов, нарушению функции гематоэнцефалического барьера и развитию сосудистой патологии, в частности, при коронарусной инфекции. Показана ассоциация между вариантом *ApoE4* и более тяжелым течением COVID-19 с последующим развитием сосудистой церебральной патологии [42]. Аналогичная ассоциация между носительством *ApoE4* и тяжелым течением COVID-19 показана и в иранской популяции [43]. Среди возможных причин авторы обсуждают усиление синтеза цитокинов и других провоспалительных факторов при наличии указанного аллеля [44]. В обследованной нами группе пациентов не обнаружено подобной ассоциации *ApoE4* с тяжестью заболевания. Выявлен лишь минимальный уровень корреляции между тяжестью COVID и гомозиготным носительством *ApoE3/3*, что требует дополнительной проверки в более многочисленной группе пациентов среднего и пожилого возраста (≥ 60 лет).

Представляет интерес корреляция между полиморфизмом -174 G/C гена *IL6* и его концентрацией в крови пациентов. В острой фазе COVID-19 мы подтвердили связь между наличием аллеля G и повышенными уровнями IL-6 у пациентов, что, очевидно, обусловлено гиперактивацией данного промоторного аллеля и усиленной продукцией этого цитокина. В ряде работ показана связь генного полиморфизма *IL6* C (rs1800795) и хронической коронарной сосудистой патологии у пожилых лиц и подтверждена ранее проведенным метаанализом [45]. Концентрация IL-6 повышена у носителей аллеля C у лиц с хронической коронарной патологией [46]. В то же время сведения о связи данного полиморфизма с воспалительными процессами органов дыхания противоречивы. Сообщается о том, что вариант -174 G гена *IL6* ассоциирован с развитием синдрома активации макрофагов при COVID-19 ($p = 0,002$) [47]. Кроме того, показана повышенная частота аллеля G гена *IL6-174* при бронхиальной астме у детей, что предполагает его роль в развитии аллергических состояний респираторной системы [48]. Указанный генный вариант *IL6* может быть фактором предрасположенности к более тяжелому течению респираторной патологии.

Заключение

Носительство аллеля G (экзон 6, rs10774671) гена *OAS1* и аллеля +936T гена *VEGF* являются факторами, модифицирующими риск тяжелого течения и гибели пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в группе пациентов среднего и пожилого возраста. Отмечена достоверная корреляция между генотипом GC гена *IL6* (rs1800795) и уровнем IL-6 в крови на пике заболевания. Исследование конкретных генных вариантов *OAS1* и *VEGF* у пациентов среднего и старшего воз-

раста, госпитализированных с COVID-19, показывает, что сведения об этих генных маркерах подлежат дальнейшему изучению в качестве критериев риска развития тяжелых форм и летальных исходов у пациентов в данных возрастных группах. Прогностическое значение вышеуказанных генных вариантов в клинике требует исследований в больших группах пациентов с COVID-19 и другими респираторными вирусными инфекциями. Будущие исследования могут касаться поиска взаимодействий ранее разработанных лекарств с их молекулярными мишенями с целью персонализации терапии вирусных заболеваний [49].

Литература

- Zsichla L, Müller V. Risk factors of severe COVID-19: A review of host, viral and environmental factors. *Viruses*. 2023; 15 (1): 175. doi: 10.3390/v15010175.
- O'Driscoll M., Ribeiro Dos Santos G., Wang L. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 590 (7844): 140–145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0.
- Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F. et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (23): e152386. doi: 10.1172/JCI152386.
- Caruso C., Marcon G., Accardi G. et al. Role of Sex and age in fatal outcomes of COVID-19: Women and older centenarians are more resilient. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (3): 2638. doi: 10.3390/ijms24032638.
- Deb P., Zannat K.E., Talukder S. et al. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA*. 2022; 99 (4): 281–312. doi: 10.1111/tan.14560.
- Degenhardt F., Ellinghaus D., Juzenas S. et al. Detailed stratified GWAS analysis for severe COVID-19 in four European populations. *Hum. Mol. Genet.* 2022; 31 (23): 3945–3966. doi: 10.1093/hmg/ddac158.
- Gupta K., Kaur G., Pathak T., Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene*. 2022; 844: 146790. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790.
- Li P., Ke Y., Shen W. et al. Targeted screening of genetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Front Genet.* 2022; 13: 1073880. doi: 10.3389/fgene.2022.1073880.
- Wang Q.S., Edahiro R., Namkoong H. et al. The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 4830. doi: 10.1038/s41467-022-32276-2.
- Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Host polymorphisms and COVID-19 infection. *Adv. Clin. Chem.* 2022; (107): 41–77. doi: 10.1016/bs.acc.2021.07.002.
- Brest P., Refae S., Mograbi B. et al. Host polymorphisms may impact SARS-CoV-2 infectivity. *Trends Genet.* 2020; 36 (11): 813–815. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.003.
- Piva F., Sabanovic B., Cecati M., Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (2): 451–455. doi: 10.1007/s10096-020-04089-y.
- Beheshti Shirazi S.S., Sakhaee F., Sotoodehnejadnematalahi F. et al. rs12329760 Polymorphism in transmembrane serine protease 2 gene and risk of coronavirus disease 2019 mortality. *Biomed. Res. Int.* 2022; (2022): 7841969. doi: 10.1155/2022/7841969.
- De Andrade C.C., Silva A.T.P., Vasconcelos L.R.S. et al. A polymorphism in the TMPRSS2 gene increases the risk of death in older patients hospitalized with COVID-19. *Viruses*. 2022; 14 (11): 2557. doi: 10.3390/v14112557.
- Panda A.K., Padhi A., Prusty B.A.K. CCR5 $\Delta 32$ minor allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: an epidemiological investigation. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 510: 60–61. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.012.
- Huang I.-C., Bailey C.C., Weyer J.L. et al. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (1): e1001258. doi: 10.1371/journal.ppat.1001258.
- Kim Y.C., Jeong B.H. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. *Genes (Basel)*. 2020; 12 (1): 42. doi: 10.3390/genes12010042.
- Gholami M., Sakhaee F., Sotoodehnejadnematalahi F. et al. Increased risk of COVID-19 mortality rate in IFITM3 rs6598045 G allele carriers infected by SARS-CoV-2 delta variant. *Hum. Genomics*. 2022; 16(1): 60. doi: 10.1186/s40246-022-00434-8.
- Alghamdi J., Alaamery M., Barhoumi T. et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252 is associated with COVID-19 mortality. *Genomics*. 2021; 113 (4): 1733–1741. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.04.002.
- Verma S., Verma S., Khan F.H., Siddiqi Z. et al. Genetic polymorphisms of IL6 gene -174G > C and -597G > A are associated with the risk of COVID-19 severity. *Int. J. Immunogenet.* 2023; 50 (1): 5–11. doi: 10.1111/iji.12605.
- Traets M.J.M., Nijhuis R.H.T., Morré S.A. et al. Association of genetic variations in ACE2, TIRAP and factor X with outcomes in COVID-19. *PLoS One*. 2022; 17 (1): e0260897. doi: 10.1371/journal.pone.0260897.
- Verma A., Minnier J., Wan E.S. et al. Million veteran program COVID-19 science initiative. A MUC5B gene polymorphism, rs35705950-T, confers protective effects against COVID-19 hospitalization but not severe disease or mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (10): 1220–1229. doi: 10.1164/rccm.202109-2166OC.
- Jafarpoor A., Jazayeri S.M., Bokharaei-Salim F. et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: A case-control study. *Int. J. Immunogenet.* 2022; 49 (4): 243–253. doi: 10.1111/iji.12585

24. Zepeda-Cervantes J., Martínez-Flores D., Ramírez-Jarquín J.O. et al. Implications of the immune polymorphisms of the host and the genetic variability of SARS-CoV-2 in the development of COVID-19. *Viruses*. 2022; 14 (1): 94. doi: 10.3390/v14010094.
25. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (16): 1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
26. Soto M.E., Fuentesvilla-Álvarez G., Palacios-Chavarría A. et al. Impact on the clinical evolution of patients with COVID-19 pneumonia and the participation of the NFE2L2/KEAP1 polymorphisms in regulating SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24 (1): 415. doi: 10.3390/ijms24010415.
27. Verma A., Tsao N.L., Thomann L.O. et al. A phenotype-wide association study of genes associated with COVID-19 severity reveals shared genetics with complex diseases in the Million Veteran Program. *PLoS Genet.* 2022; 18 (4): e1010113. doi: 10.1371/journal.pgen.1010113.
28. Marçalo R., Neto S., Pinheiro M. et al. Evaluation of the genetic risk for COVID-19 outcomes in COPD and differences among worldwide populations. *PLoS One*. 2022; 17 (2): e0264009. doi: 10.1371/journal.pone.0264009.
29. Глогов О.С., Чернов А.Н., Щербак С.Г., Баранов В.С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. *Генетика*. 2021; 57 (8): 871–886. doi: 10.31857/S0016675821080051.
30. Колюбаева С.Н., Кондратенко А.А., Алхаже К. и др. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести. *Гены и Клетки*. 2021; 16 (3): 86-90. doi: 10.23868/202110012.
31. Veerabathiran R., Ragunath B., Kaviarasan V. et al. Identification of selected genes associated with the SARS-CoV-2: a therapeutic approach and disease severity. *Bull. Natl. Res. Cent.* 2021; 45 (1): 79. doi: 10.1186/s42269-021-00540-y.
32. Horhat F.G., Gundogdu F., David L.V. et al. Early evaluation and monitoring of critical patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) using specific genetic polymorphisms. *Biochem. Genet.* 2017; 55 (3): 204–211. doi:10.1007/s10528-016-9787-0.
33. Dos Santos A.C.M., Dos Santos B.R.C., Dos Santos B.B. et al. Genetic polymorphisms as multi-biomarkers in severe acute respiratory syndrome (SARS) by coronavirus infection: A systematic review of candidate gene association studies. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 93: 104846. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104846.
34. Mir M.M., Mir R., Alghamdi M.A.A. et al. Strong association of angiotensin converting enzyme-2 gene insertion/deletion polymorphism with susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, coronary artery disease and COVID-19 disease mortality. *J. Person. Med.* 2021; 11 (11): 1098. doi: 10.3390/jpm11111098.
35. Zhong L., Xie Y.Z., Cao T.T. et al. A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11: 2. doi: 10.1186/s13024-016-0069-4.
36. Banday A.R., Stanifer M.L., Florez-Vargas O. et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat. Genet.* 2022; 54 (8): 1103–1116. doi: 10.1038/s41588-022-01113-z.
37. Bonnevie-Nielsen V., Field L.L., Lu S. et al. Variation in antiviral 2',5'-oligoadenylate synthetase (2'5'AS) enzyme activity is controlled by a single-nucleotide polymorphism at a splice-acceptor site in the OAS1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (4): 623-633. doi: 10.1086/429391.
38. Sánchez-González M.T., Cienfuegos-Jiménez O., Álvarez-Cuevas S. et al. Prevalence of the SNP rs10774671 of the OAS1 gene in Mexico as a possible predisposing factor for RNA virus disease. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2021; 12 (3): 52–60.
39. Huffman J.E., Butler-Laporte G., Khan A. et al. Multi-ancestry fine mapping implicates OAS1 splicing in risk of severe COVID-19. *Nat. Genet.* 2022; 54 (2): 125–127. doi: 10.1038/s41588-021-00996-8.
40. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and vasculitis susceptibility: A meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2014; 75 (6): 541–548. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.022.
41. Zhai R., Gong M.R., Zhou W. et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax*. 2007; 62 (8): 718–722. doi: 10.1136/thx.2006.069393.
42. Kurki S.N., Kantonen J., Kaivola K. et al. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9 (1): 199. doi: 10.1186/s40478-021-01302-7.
43. Safdari Lord J., Soltani Rezaiezhadeh J., Yekani-nejad M.S. et al. The association of APOE genotype with COVID-19 disease severity. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 13483. doi: 10.1038/s41598-022-17262-4.
44. Kasparian K., Graykowski D., Cudaback E. Commentary: APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *Front. Immunol.* 2020; (11): 1939. doi: 10.3389/fimmu.2020.01939.
45. González-Castro T.B., Hernández-Díaz Y., Pérez-Hernández N. et al. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI J.* 2019; (18): 331–355. doi: 10.17179/excli2019-1248.
46. Satti H.S., Hussain S., Javed Q. Association of interleukin-6 gene promoter polymorphism with coronary artery disease in Pakistani families. *Sci. World J.* 2013; (2013): 538365. doi: 10.1155/2013/538365.
47. Kerget F., Kerget B. Frequency of interleukin-6 rs1800795 (-174G/C) and rs1800797 (-597G/A) polymorphisms in COVID-19 patients in Turkey who develop macrophage activation syndrome. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2021; 74 (6): 543–548. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.046.

48. Babusikova E., Jurecekova J., Jesenak M., Evino-va A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma. Arch. Bronconeumol. 2017; 53 (7): 381–386. doi: 10.1016/j.arbr.2016.11.006.

49. Zambrana C., Xenos A., Böttcher R. et al. Network neighbors of viral targets and differentially expressed genes in COVID-19 are drug target candidates. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 18985. doi: 10.1038/s41598-021-98289-x.

Информация об авторах

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (921) 933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 591-79-11; e-mail: elizavetavolch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6712-5121>)

Чухловин Алексей Борисович — д. м. н., профессор, зав. отделом трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (921) 325-00-94; e-mail: alexei.chukh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-574X>)

3.5. Постковидный синдром

А.Г. Чучалин

3.5. Post-COVID syndrome

Alexander G. Chuchalin

Во 2-й половине декабря 2019 г. разразилась пандемия, вызванная коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), она началась в городе Ухань (КНР). За предельно короткий срок пандемия охватила все континенты земного шара. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2022 г. число больных с *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19) превысило 500 млн, ушли из жизни > 6 млн чел. В Российской Федерации за этот период времени COVID-19 перенесли 21 млн чел. В настоящее время пандемия затухает, однако в ближайшие 10 лет острота проблемы глобального здоровья мирового населения будет сохраняться. На этом фоне все возрастающую актуальность приобретает проблема постковидного синдрома (ПКС): в этой главе рассматриваются его эпидемиология, патобиологические аспекты, клинические фенотипы и инновационные методы лечения, применяемые в реабилитационных программах.

Исторические аспекты изучения коронавирусных инфекций

В период пандемии одним из наиболее часто задаваемых вопросов был следующий: является ли COVID-19 новым заболеванием для человека? Ответ неоднозначен: и да, и нет. Изучение филогенетического дерева свидетельствует, что этот вид инфекционных заболеваний относится к числу наиболее древних у человека и гипотетически начал проявляться, когда люди стали употреблять в пищу морепродукты. Хотя сам вирус был описан только в конце 1930-х гг., ретроспективный анализ показывает, что коронавирусная инфекция в тяжелой форме поражала человека и ранее. Так, в 2022 г. были официально опубликованы данные по генетической идентификации останков царской семьи, расстрелянной в доме Ипатьева (Екатеринбург) в 1918 г. Исследование проводила международная группа ученых-генетиков из РФ, Великобритании и США. С российской стороны в работе участвовал проф. П.Л. Иванов. При эксгумации останков последнего российского царя Николая II (1868–1918) возникли затруднения. Осуществить идентификацию удалось после того, как были взяты биологические пробы из гробницы его праде-

да – Николая I (1796–1855). Одновременно была установлена точная причина смерти последнего. Известно, что кончина Николая I была связана с простудным заболеванием, и в последнюю ночь жизни его беспокоила одышка, которая переросла в удушье с отхождением кровянистой мокроты. Благодаря генетическому исследованию выяснилось, что это состояние было вызвано коронавирусом.

Длительное время считалось, что вирусная инфекция носит сезонный характер и проявляется в виде острого простудного заболевания с поражением верхнего отдела дыхательных путей. К наиболее распространенным сезонным серотипам коронавируса относятся HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NK41. Они чаще всего встречаются в осенне-зимний период совместно с риновирусом или другими представителями группы респираторных вирусов, однако данные о сочетании вируса гриппа и коронавируса до недавнего времени отсутствовали (эпидемическая вспышка вируса гриппа H1N1 при продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции была зафиксирована осенью 2022 г. – зимой 2023 г.).

Ситуация в вирусобиоте стала меняться с начала 2002 г., когда на юге Китая было зарегистрировано новое заболевание, получившее название тяжелого острого респираторного синдрома (*Severe acute respiratory syndrome – SARS*). Его причиной стал мутирующий штамм коронавируса, биологическим резервуаром которого явилась цивета (рис. 1А) – млекопитающих семейства виверровых. Мясо этих животных в некоторых регионах Китая употребляется в пищу. Кроме того, цивет разводят на фермах ради пахучего вещества, выделяющегося из их анальных желез и используемого в парфюмерной промышленности. Спустя 9 лет, в 2012 г., в Саудовской Аравии произошла эпидемическая вспышка заболевания, названного ближневосточным респираторным синдромом (*Middle East respiratory syndrome – MERS*). В данном случае биологическим резервуаром мутирующего штамма коронавируса явились верблюды (рис. 1Б). Эпидемия MERS, по сравнению с пандемией 2002 г., характеризовалась высокой летальностью, достигавшей 30%, однако имела локальное значение, не получив



Рис. 1. Животные – естественные резервуары коронавирусных заболеваний: А – цивета (SARS); Б – верблюд (MERS); В – летучая мышь (COVID-19)

глобального распространения. В 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции, на этот раз штамм, вошедший в современную таксономию как SARS-CoV-2, был выделен из организма летучей мыши.

В настоящее время филогенетическое дерево коронавируса насчитывает > 50 штаммов. Человека инфицируют представители семейства «бета». SARS-CoV-2 характеризуется крайне высокой изменчивостью: за период пандемии появлялись новые штаммы и их варианты, которые оказывались способны преодолевать механизмы иммунной защиты, сформированные под воздействием вакцин или же естественного течения заболевания, и активно реплицироваться в клетках человеческого организма. На рис. 2 представлены варианты SARS-CoV-2, выявленные в период пандемии.

Геномные изменения SARS-CoV-2 существенно отличают текущую пандемию от предшествующих. Таким образом, с одной стороны, вирусное инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом, является одним из древних у человека, с другой стороны – бесконечно новым. Как показал опыт последних 20 лет, вероятность новых вспышек вирусного заболевания весьма вероятна.

Проблема распространенности постковидного синдрома

Под эгидой ВОЗ был налажен эпидемиологический контроль над распространением SARS-CoV-2 и его клинического проявления – COVID-19. Анализ данных биостатистики позволил мониторить возникающие тренды пандемического процесса. Однако, если данные по острому периоду COVID-19 имели строгую доказательную базу, то в случаях ПКС данные эпидемиологического исследования носили противоречивый характер. На рис. 3 представлены данные выполненного *C. Chen et al.* метаанализа систематических обзоров, посвященных распространенности ПКС [1]. Как видно, результаты, полученные различными авторами, значительно варьируются. По разным оценкам, частота ПКС колеблется от 2 до 89% случаев – суммируя подобные противоречия, *F. Razak et al.* предложили ряд причин [2]. По мнению авторов, проблемная ситуация с характеристикой распространенности ПКС может быть связана с отсутствием четких диагностических критериев данного синдрома, затруднениями при определении степени тяжести COVID-19, разницей в подходах к серологическим исследованиям и оценке симптоматики. Тем не менее в настоящее время

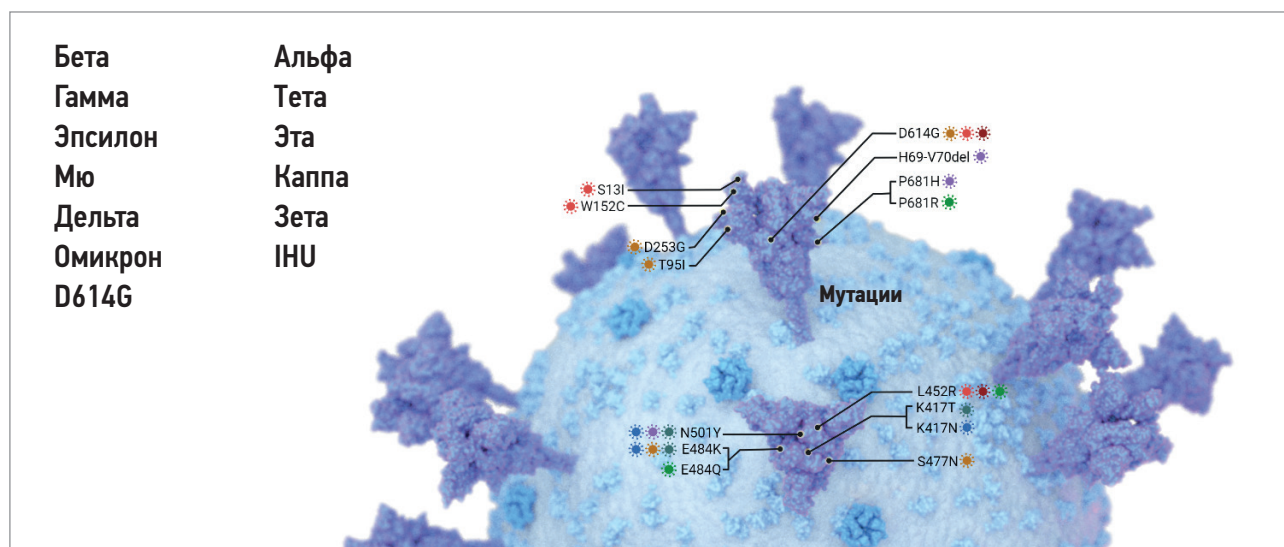


Рис. 2. Варианты вируса SARS-CoV-2, выявленные с 2020 г.

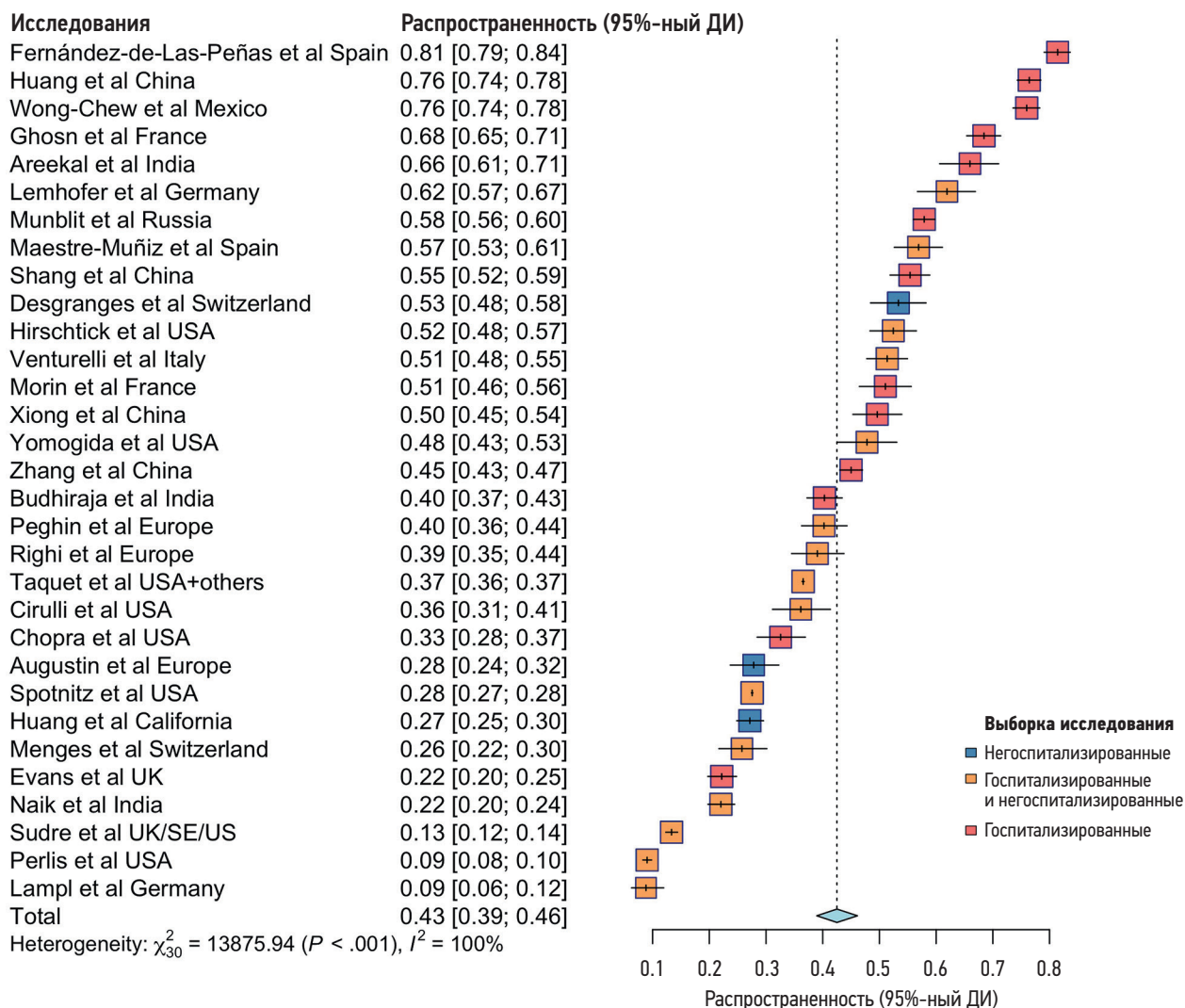


Рис. 3. Распространенность постковидного синдрома, по данным систематических обзоров на ноябрь 2022 г. (по Chen C. et al., 2022 [1])
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

принято считать, что ПКС встречается у каждого восьмого, перенесшего COVID-19.

Данные о связи вакцинации и развития ПКС приведены в работе *E. Azzolini et al.* [3], обзор на ту же тему выполнен *O. Vyambasuren et al.* [4] (рис. 4). Так, у индивидуумов, которые были полностью вакцинированы, включая бустеры, ПКС встречался очень редко; напротив, среди лиц, не прошедших вакцинацию, ПКС встречался у каждого второго. Опыт, накопленный в период пандемии, свидетельствует о важной роли вакцинации не только как метода первичной профилактики, но и как фактора, оказывающего большое влияние на степень тяжести

COVID-19: если заболевание развивалось в поствакцинальном периоде, то протекало, как правило, в легкой форме.

Определение постковидного синдрома

Уже с 2021 г. возникла дискуссия по определению ПКС, которая носила в т. ч. терминологический характер. Так, предлагалось обозначать ПКС как затяжное заболевание COVID-19 или же длительно протекающее (англ. *long COVID-19*). В данном случае уместно привести аналогию с проблемой затяжной пневмонии, которую в нашей стране фундаментально исследовали акад. *Н.С. Молчанов* и его ученик

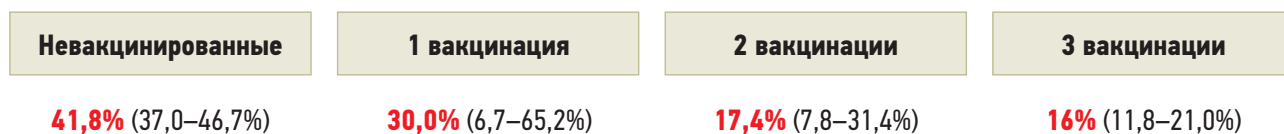


Рис. 4. Распространенность постковидного синдрома среди вакцинированных пациентов (по Azzolini E. et al., 2022 [3], Vyambasuren O. et al., 2023 [4])

проф. В.П. Сильвестров. Они рекомендовали применять термин «затяжная пневмония» при течении заболевания > 4–6 нед.; если же клинические проявления сохраняются > 3 мес., то такая пневмония расценивается как хроническая. Сходная ситуация складывается и с трактовкой ПКС. В некоторых странах, например в Великобритании и Франции, в основу определения данного синдрома положен срок в 3 мес. Однако возникает вопрос, какой должна быть начальная точка отсчета этих 3 мес.: выписка больного COVID-19 из стационара или момент появления первых признаков заболевания? На данном этапе общепринятым является определение, сформулированное экспертной группой ВОЗ: «ПКС – состояние, которое развивается после перенесенного COVID-19 у человека с подтвержденной молекулярно-биологическими методами инфекцией SARS-CoV-2. Развивается к 3-му мес. от начала заболевания, характеризуется симптомами, которые длятся в течение 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие проявления включают в себя утомляемость, депрессию, одышку, когнитивную дисфункцию, также возможно возникновение симптомов со стороны различных органов и систем организма». Таким образом, в основе трактовки ПКС лежат 2 критерия: клиническая картина и период, на протяжении которого она сохраняется. Во-первых, заболевание должно быть подтверждено молекулярно-биологическими методами и характеризуется рядом признаков, так как поражение центральной нервной системы (тревога, депрессия, нарушение структуры сна, снижение остроты восприятия и т. д.), одышка и снижением толерантности к физической нагрузке. Необходимо подчеркнуть, что клинические проявления ПКС могут затронуть любой орган или систему человеческого организма. Во-вторых, о ПКС можно говорить в случае, если описанные клинические симптомы персистируют ≥ 2 мес.

Существует и другой подход, в основе которого продолжительность отдельных симптомов: например, потеря функции обонятельного нерва (*n. olfactorius*), не восстановившейся через 1 года от начала COVID-19, при удовлетворительном состоянии пациента, или жалобы на одышку, общую утомляемость на протяжении длительного времени. Бесспорно, на сегодняшний день определение ПКС с позиций доказательной медицины является своеобразным вызовом.

Факторы риска постковидного синдрома

Одним из принципиальных вопросов в исследовании ПКС является его связь с клинической картиной острого периода COVID-19. С этой целью Европейское респираторное общество создало специальную экспертную группу, члены которой предприняли попытку выявить связь между клиническими симптомами острого периода и развитием ПКС, а также разобраться, можно ли прогнозировать ве-

роятность развития данного синдрома у конкретного больного. После анализа опубликованных данных к таким симптомам были отнесены жалобы больных на быструю утомляемость и значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам, предъявляемые > 60% больных, перенесших COVID-19. К этим признакам часто присоединялись чувство тревоги и депрессия, зарегистрированные у ~ 40% пациентов. При этом не была установлена прямая зависимость между проявлениями острого периода COVID-19 и тяжестью ПКС.

Потенциальным фактором развития ПКС является дисфункция *n. olfactorius*, а также блуждающего, назофарингиального и тройничного нервов. Клиническими стигмами их дисфункции являются отсутствие обоняния и потеря вкусового восприятия пищи, характерные для острого периода заболевания, однако часто наблюдаемые и при ПКС. У отдельных пациентов нарушенная функция *n. olfactorius* не восстанавливалось в течение 1 года. Эти признаки свидетельствуют о глубоком повреждении нейроэпителии слизистой носа, который является биологической мишенью вируса SARS-CoV-2.

Авторы многих работ обращают внимание на такой признак, как одышка, и анализ патогенетических механизмов ее возникновения. С этой целью проводились исследования вентиляционной и диффузионной способностью легких, а также оценивался фиброз легких, выявляемый с помощью методов имидж-диагностики. Прямой зависимости между клиническими проявлениями одышки, степенью ее выраженности, а также данными функциональных методов исследования и имидж-диагностики не установлено. Однако хотелось бы подчеркнуть, что одышка является важным предиктором развития ПКС. Ее природа у больных COVID-19 связана с нарушениями вентиляционно-перфузионного градиента, в основе которых лежит васкулопатия микроциркуляторного ложа сосудов малого круга кровообращения.

Среди возможных факторов, предрасполагающих к развитию ПКС, следует назвать возраст. Наиболее часто смертность и развитие ПКС регистрировались у пожилых пациентов, что объяснимо, поскольку такие больные склонны к развитию фиброзных процессов. Одним из патогенетических факторов, приводящих к развитию васкулопатии и фибротического процесса, является снижение синтеза NO в эндотелиальных клетках. В последнее время показано, что после 40 лет продукция оксида азота эндотелием существенно ослабевает.

Развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), длительное нахождение больных в отделениях реанимации на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) явилось предсказуемым фактором риска развития фиброза легких у данной категории больных. Среди биологических маркеров развития ПКС указывается на повышение активности лактатдегидрогеназы, низкое содержание Т-лимфоцитов

и длительное повышение активности интерлейкина (IL)-6. Перечисленные параметры свидетельствуют о процессе дисрегуляции иммунного ответа организма человека, возникшего в ответ на коронавирусную инфекцию.

При ведении больных с ПКС рекомендуется динамическое исследование диффузионной способности легких. Ухудшение функции легких связывают с фиброзным процессом легочной паренхимы. Фиброз легких не является ранним признаком COVID-19, как правило, о нем может идти речь через 4–6 нед. с начала заболевания. У части больных, перенесших COVID-19, фиброзный легочный процесс спонтанно подвергается обратному развитию. В то же время диффузионная способность легочной ткани может оставаться ниже нормы в течение 8–10 мес. после острого периода инфекционного заболевания. Все эти данные свидетельствуют о высокой вариабельности клинических проявлений ПКС.

Таким образом, предикторами развития ПКС у больных, перенесших COVID-19, являются: неврологические симптомы; одышка; нарушение диффузионной способности легких; изменения, выявляемые посредством имидж-диагностики и указывающие на фиброзирующий процесс в легочной паренхиме; некоторые биологические маркеры, свидетельствующие о дисрегуляции иммунного ответа на инвазию SARS-CoV-2. В практике стоматологов было обращено внимание на изменение секрета слюнных желез: слюна носила сливкообразный характер, при этом сосочковая поверхность языка сглаживалась. Эти особенности ярко проявлялись у лиц с утратой вкусового восприятия пищи. Особое внимание обращается на появление у больных COVID-19 энантем на мягком небе, что расценивается как проявление васкулопатии [5] (рис. 5).

Патобиология постковидного синдрома

Патобиологические процессы при ПКС отличаются от наблюдаемых на начальном этапе развития COVID-19 и в период разгара болезни, а также от осложнений, которые могут возникать в течение заболевания. Инкубационный период завершается активной репликацией коронавирусных частиц и их агломератов в клетках-мишенях, для которых характерна высокая плотность рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2). К таким клеткам относятся нейроэпителий слизистой носа, эпителий респираторного тракта, альвеолоциты II типа и эндотелиоциты. Инвазия вируса в клетку осуществляется через рецептор АПФ-2. Патологические процессы при ПКС характеризуются преимущественно нарастающими явлениями повреждения эндотелиоцитов и разрастанием фиброзной ткани — в основном в легочной паренхиме.

Такой воспалительный процесс, как эндотелиит, иногда называют эндотелиозом или васкулопатией. Вирусемический период, для которого характерна лихорадка, знаменует процесс повреждения



Рис. 5. Изменения в ротовой полости при COVID-19: петехии на мягком небе, сливкообразный слюнный секрет, сглаженность сосочкового слоя слизистой языка (по Jimenez-Cauhe J. et al., 2020 [5])

не только альвеолоцитов II типа, но и эндотелиоцитов. Проникновение вирусных частиц SARS-CoV-2 через альвеолярно-капиллярную мембрану изначально в сосуды малого круга кровообращения, а затем в системное кровообращение знаменует этап вирусемии. На этой стадии биологической мишенью SARS-CoV-2 является эндотелиоцит, так как на апикальной части клетки экспрессированы рецепторы АПФ-2. В работе *Л.И. Бурячковой и др.* была продемонстрирована массовая гибель эндотелиоцитов у больных с COVID-19 [6] (рис. 6. и 7). В норме в 1 мл крови находится 4–6 эндотелиоцитов, тогда как у больных с COVID-19 их количество превышает 500–600 клеток в 1 мл, и, как показали авторы, большинство из них являются апоптотическими клетками. С гибелью эндотелиоцитов происходит нарушение микроциркуляции, проявляющееся замедлением кровотока в капиллярах, венах и артериолах, которое, в свою очередь, является причиной образования микротромбов. Коагулопатия при COVID-19 является одной из причин, усугубляющих гипоксемическое расстройство больного организма. Нарастающая гипоксия приводит к гипоперфузии пораженных органов и тканей, формируется анаэробный тип метаболизма; концентрация лактата превышает физиологические параметры, отражая ишемию органов и тканей больного человека.

Капилляроскопия является одним из объективных методов регистрации нарушений микроциркуляторного кровообращения. Кровоток замедляется изначально в веноулярном сегменте микроциркуляции; снижается как линейная, так и объемная ско-

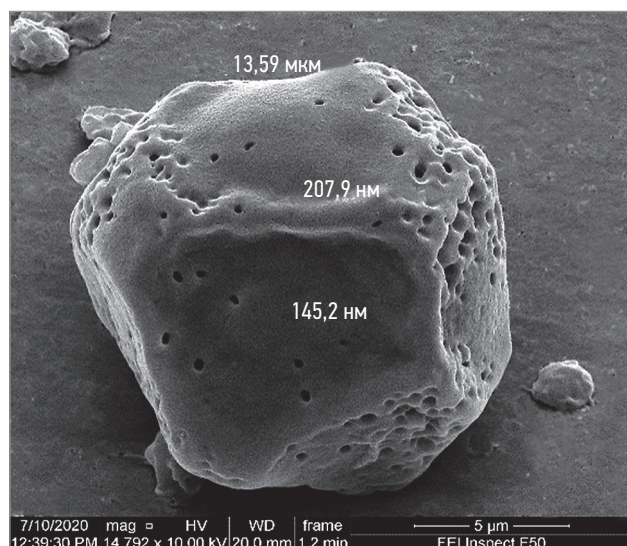


Рис. 6. Циркулирующий в крови эндотелиоцит больного COVID-19. Сканирующая электронная микроскопия; $\times 15\,000$ (по Бурячковской Л.И. и др., 2021 [6])

рость кровотока, формируется феномен агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Нарушение кровотока в микроциркуляторном русле в конечном итоге приводит к образованию микротромбов и ишемии ткани поврежденного органа. Массовая гибель эндотелиоцитов является причиной нарушения синтеза NO, с которым связывают регуляцию микроциркуляции. Эти патогенетические механизмы ПКС легли в основу применения NO в реабилитационных программах больных с ПКС.

Еще один патобиологический процесс, отмечаемый при ПКС, – разрастание фиброзной ткани. Фибротический процесс легочной паренхимы не является ранним проявлением болезни: как правило, его рентгеноморфологические признаки обнаруживаются через 4 нед. с момента острого проявления вирусной инфекции. Характерные признаки фиброза свидетельствуют о процессе ремодулирования легоч-

ной ткани: это объемное уменьшение легких, «сотовая» дегенерация паренхимы, бронхоэктазы и тракционные бронхиолоэктазы. Процесс ремодулирования легочной ткани в процессе фиброобразования сопровождается нарушением легочной функции; особенно чувствительным тестом функциональных расстройств является снижение диффузионной способности легких. Поэтому в процессе наблюдения за больными с ПКС рекомендуется динамическое исследование вентиляционной функции легких. Основным клиническим проявлением фиброза легких является одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке. Следует подчеркнуть, что процесс фиброобразования не только затрагивает легочную ткань, но и может распространяться на сердечную мышцу, печень и другие органы и системы. Фенотипически фиброз легочной паренхимы имеет прогностическое значение, поскольку, как правило, сопровождается развитием дыхательной недостаточности (ДН), порой являясь непосредственной причиной смерти пациента.

Таким образом, патобиология ПКС отличается от проявлений острой фазы COVID-19; ведущими патологическими процессами являются эндотелиит и коагулопатия, приводящие к ишемии органов и систем человеческого организма. Эта фаза заболевания связана с высоким риском не только локального тромбообразования, но и жизнеугрожающих тромбоэмболий. ПКС также характеризуется фибротическим процессом, в котором поражение легочной паренхимы имеет особое значение и рассматривается как жизнеугрожающее осложнение.

Клинические фенотипы постковидного синдрома

ПКС характеризуется клиническим многообразием проявлений. Накопленный опыт позволяет уже сегодня выделить несколько фенотипов этого синдрома и рассматривать его как собирательный,

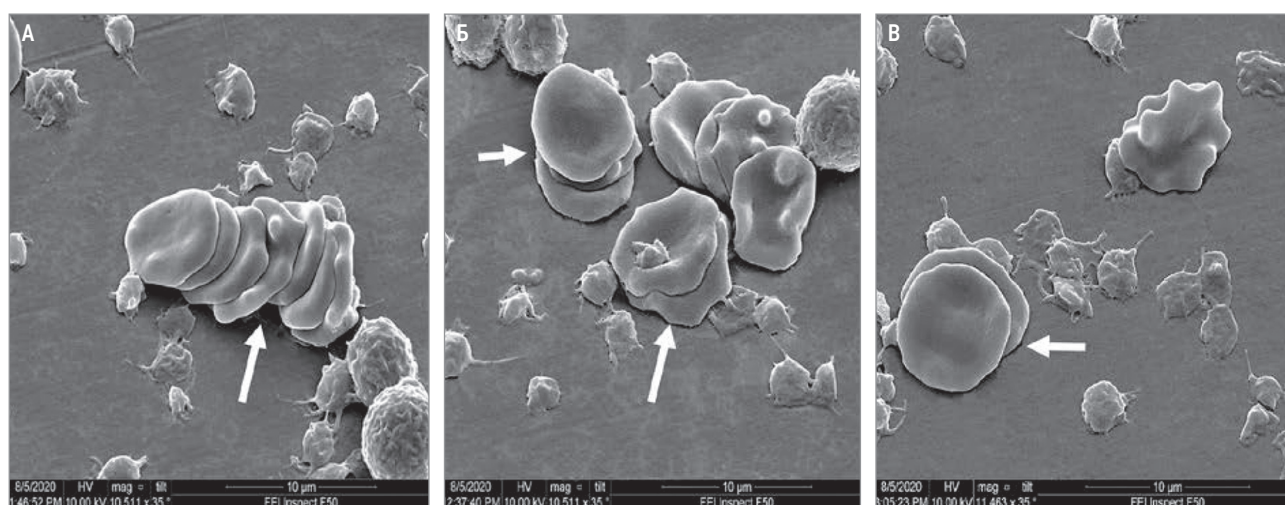


Рис. 7. Сладжи, образованные эритроцитами: А – циркулирующий в венозной крови больного сладж из 8 эритроцитов в период поступления в клинику; Б, В – более короткие сладжи у больных перед выпиской; $\times 10^3$ (по Бурячковской Л.И. и др., 2021 [6])
Примечание: стрелками показаны сладжи разного размера.

своего рода «зонтичный» диагноз (рис. 8). **Наиболее тяжелый ПКС** встречается у больных, перенесших ОРДС, в течение длительно времени находившихся на ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). У таких пациентов ДН развивается вследствие диффузного повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны, некардиогенного отека легких и глубокой гипоксемии, трансформирующейся в гипоксию и ишемию многих тканей. Этот фенотип ПКС часто сравнивают с посттравматическим синдромом. В клинической картине данной категории больных доминируют неврологические симптомы и признаки ДН.

Элиминация коронавируса при неосложненных формах заболевания происходит, как правило, в течение 2–3 нед. Однако в клинической практике встретились пациенты, у которых SARS-CoV-2 можно было определять с помощью молекулярно-биологических методов в течение 80–90 дней. Продолжительная элиминация вируса SARS-CoV-2 происходила из кишечника, поэтому ее характер был трансформирующим у ряда больных. В редакционной колонке *A.S. Anderson et al.* поднята дискуссия о развитии феномена «рикошета» при антивирусной терапии больных COVID-19 комбинированным препаратом нирматрелвир + ритонавир [7]. После завершения лечения приблизительно на 2-й нед. отмечались симптомы вирусного заболевания и были получены положительные результаты молекулярно-биологических тестов, указывающие на персистенцию вируса в организме. На сегодняшний день остается открытым вопрос о хроническом носительстве SARS-CoV-2. Если проводить аналогию с вирусом

гриппа, который элиминируется из организма хозяина к концу 1-й нед. от начала инфекционного заболевания, то при назначении противовирусных лекарственных средств и положительной клинической картине его элиминация может отсрочиваться на ≥ 40 дней. Чтобы определить, насколько данная ситуация типична для ПКС, требуются дальнейшие наблюдения за больными, перенесшими COVID-19 и получавшими различное лечение. Однако можно утверждать, что одним из фенотипов ПКС является замедленная элиминация вируса из организма человека или же развитие феномена «рикошета» при определенных методах терапии, как это было в случаях клинического испытания нирматрелвира + ритонавира.

В патогенезе COVID-19 состоянию **иммунной системы** отводится одна из ключевых ролей. Описаны случаи ПКС, при которых не только отмечалась вирусемия SARS-CoV-2, но и регистрировалась активация латентной вирусной инфекции герпетической группы. *J.E. Gold et al.* опубликовали данные о множественной вирусемии у больных с тяжелыми формами COVID-19: так, у этой категории больных были обнаружены геномные копии цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр; в течение нескольких лет регистрировались антитела-свидетели [8]. В большом проценте случаев отмечалось низкая концентрация интерферона, что, возможно, является одним из факторов, обуславливающих множественную вирусемию. Дисрегуляция иммунной системы может стать причиной появления аутоантител у больных с COVID-19. Так, *Q. Fu* и *X. Zhang* установили, что у пациентов с COVID-19 обнаруживается спектр



Рис. 8. Фенотипы постковидного синдрома



Рис. 9. Распространенность наиболее частых признаков постковидного синдрома

аутоантител: La/ss-B; Ro/SS-A; Jo-1; P1; U1-snRNP [9]. Аутоантитела, свидетельствующие об иммунопатологическом процессе, могут объяснить ряд клинических феноменов ПКС, таких как коагулопатия, коронариит, эндотелит и др.

Как видно из представленных на рис. 9 данных, в клинической картине ПКС доминируют **неврологические проявления**. Действительно, как для острого, так и для хронического воспалительного процесса, вызванного инвазией SARS-CoV-2, характерно развитие симптомов, свидетельствующих о вовлечении нервной системы. Возникает вопрос о патобиологических процессах со стороны как центральной, так и периферической нервной системы. Согласно обзору *S. Spudich* и *A. Nath*, посвященному клиническим и патобиологическим изменениям центральной и периферической нервной системы после перенесенного COVID-19, встречаются как неврологические, так и психиатрические проявления [10]. Палитра неврологических симптомов достаточно обширна: anosmia (дисфункция *n. olfactorius*), инсульт, снижение памяти и способности сконцентрировать внимание, затруднения при выполнении обычной трудовой нагрузки, частая головная боль, снижение кожной чувствительности, непреодолимая усталость, в более тяжелых случаях — галлюцинации, бред и паранойя. Авторы исследования, проведенного в Великобритании, обратили внимание на то, что перечисленные проявления могут наблюдаться у лиц, чаще молодых, которые перенесли COVID-19 не в тяжелой форме. Однако необходимо отметить, что психиатрические симптомы — бред, делирий, паранойя — следует рассматривать как признаки неблагоприятного течения. Структура неврологических симптомов меняется в зависимости от фазы заболевания. Так, для острого периода характерны головная боль, нарушение структуры сна и общее недомогание, тогда как при ПКС на первый план выходят признаки общего нездоровья, снижение качества жизни, нарушения

памяти, депрессия и заболевания периферической нервной системы. В реабилитационных программах ПКС значимое место занимает эффективная лечебная программа по регуляции функции нервной системы. Однако механизмы патобиологических процессов со стороны нервной системы при COVID-19 остаются малоизученными.

Первый вопрос, который встал перед научным сообществом в связи с влиянием COVID-19 на нервную систему, был следующим: существуют ли доказательства инвазии SARS-CoV-2 в клеточные структуры головного мозга? Такие доказательства получены на аутопсийном материале, но данные не являются презентативными; предположение, что вирус проникает в центральные структуры головного мозга через *n. olfactorius*, не получило подтверждения. Однако необходимо отметить, что у некоторых индивидуумов сохраняется стойкая anosmia. В процессе воспалительной реакции нервной системы отводится особая роль дисрегуляции иммунного ответа и аутоиммунным реакциям. Так, были получены данные о снижении синтеза интерферона: изменения носили устойчивый характер и дополняли картину дисрегуляции иммунной системы у больных с COVID-19. Если суммировать исследования патогенетических механизмов ПКС, затрагивающих нервную систему, то изменения соответствуют картине, которая наблюдается у больных с синдромом астении после перенесенного вирусного заболевания, миалгическим энцефаломиелитом или синдромом хронической усталости. В исследованиях, проведенных посредством позитронно-эмиссионной томографии, у пациентов с ПКС были выявлены метаболические расстройства центральной нервной системы, а также у небольшой группы больных — атрофические процессы головного мозга. Эти данные важны, так как можно ожидать, что число больных с нейродегенеративными заболеваниями будет расти.

Таким образом, фенотип ПКС, в клинической картине которого доминируют неврологические и психиатрические синдромы, развивается вследствие нейровоспаления. Этот процесс характеризуется поражением эндотелия (эндотелиитом) и коагулопатией, т. е. нарушение микроциркуляции выходит на первое место. Эти изменения поддерживаются дисрегуляцией иммунной системы и аутовоспалительными процессами.

На аутоиммунные реакции при COVID-19 было обращено внимание уже при начальных фазах развития пандемии. Для борьбы с «цитокиновым штормом» были использованы моноклональные антитела, нашедшие широкое применение в практике ведения больных ревматологического профиля. Необходимо отметить, что при жизнеугрожающем течении «цитокинового шторма» как предвестника развития ОРДС эта тактика сыграла и играет исключительную роль как высокоэффективная в лечении категории тяжелых больных. Маски аутоиммунных воспалительных реакций у больных с COVID-19 носят самый разнообразный характер. Так, описаны кожные синдромы, гематологические, сердечно-сосудистые. Выше обсуждалась тема поражения центральной и периферической нервной системы как один из клинических феноменов аутоиммунного ответа при COVID-19. Ниже приводится уникальное

наблюдение *О.Н. Бродской* за пациенткой с бронхиальной астмой, у которой после перенесенного в тяжелой форме COVID-19 в течение длительного времени сохранялись признаки ДН [11]. Пациентка была обследована предмет альвеолярного протеиноза, который был подтвержден при проведении компьютерной томографии (КТ; рис. 10) и лечебного бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ; рис. 11). Порции смыва с поверхности дыхательных путей имели характерный молочный цвет. Больная хорошо перенесла процедуру БАЛ и в последующие 2 года находится в удовлетворительном состоянии; БА контролируется ингаляционными глюкокортикостероидами и длительнодействующими β_2 -агонистами. Данное наблюдение демонстрирует один из редких вариантов аутоиммунной реакции со стороны легких, возникшей в ответ на вирусную инвазию.

Среди многообразных фенотипов ПКС занимают особое место индуцированные **колонизацией бактерий и грибов**. В условиях иммунной супрессии, возникающей у больных с COVID-19, создается благоприятная среда для колонизации флоры, в первую очередь грамотрицательной. Вирусно-бактериальная пневмония развивается на 2–3-й нед. от начальных клинических признаков вирусного заболевания. В более поздний период возможно присоединение грибковой флоры. На рис. 12 представлены КТ-сканы пациента с муко-

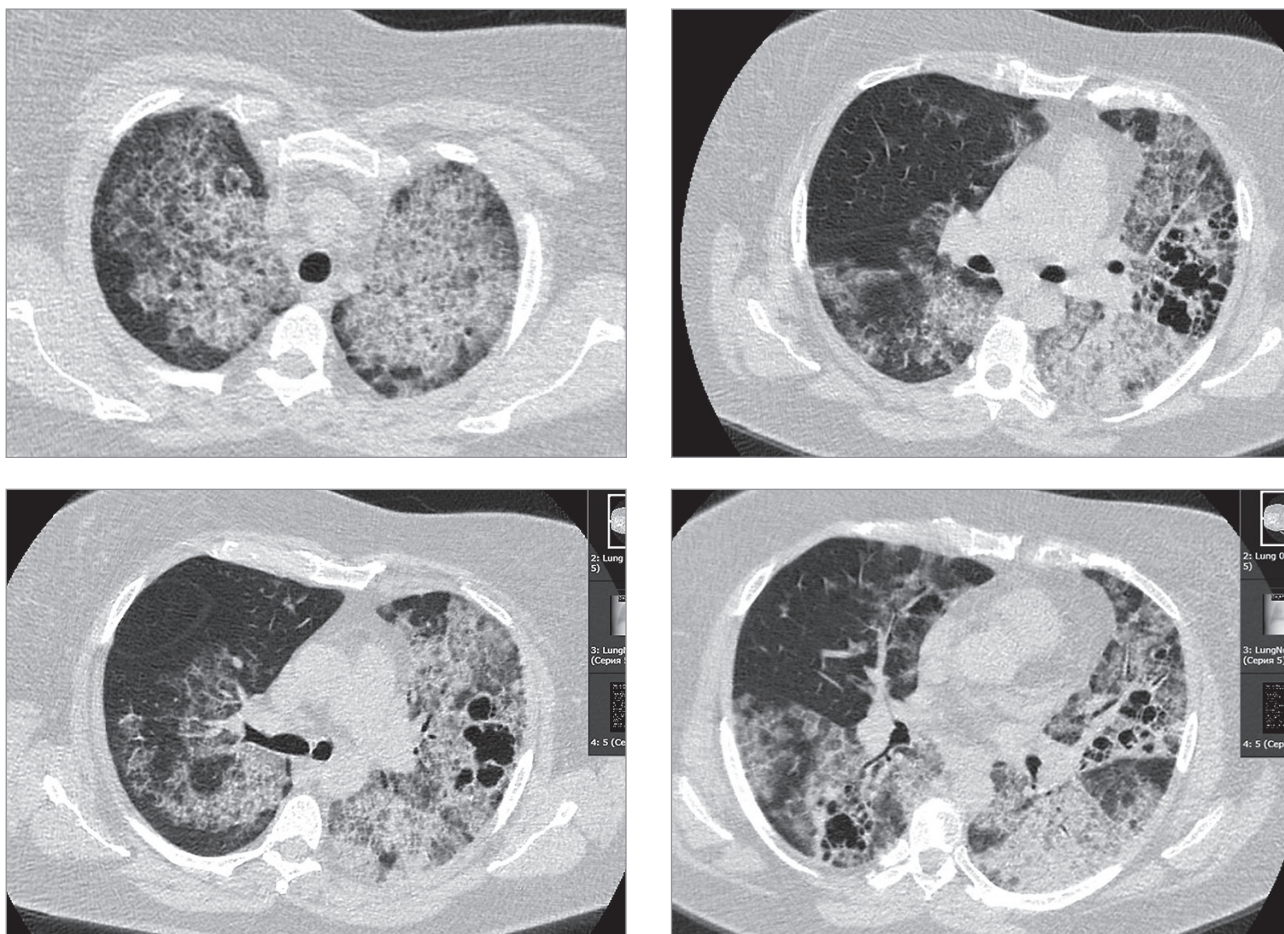


Рис. 10. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки с бронхиальной астмой и COVID-19 (по Бродской О.Н., 2022 [11])



Рис. 11. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа пациентки с альвеолярным протеинозом и постковидным синдромом (по Бродской О.Н., 2022 [11])

висцидозом, в августе 2022 г. поступившего в клинику на фоне развития пневмонии в постковидный период. В 2012 г. больному была проведена билатеральная трансплантация легких. Определялось диффузное повреждение легочной паренхимы с формированием вирусно-бактериальной пневмонии. Состояние пациента оценивалось как тяжелое и сопровождалось ДН и общеинтоксикационным синдромом. В последние 2 нед. жизни отмечались резко отрицательная динамика, в т. ч. при КТ (рис. 13), и сепсис вследствие

колонизации *Aspergillus fumigatus*, который и явился причиной смерти больного.

Пандемия новой коронавирусной инфекции ознаменовалась беспрецедентным ростом числа больных с **сахарным диабетом 2-го типа**. С одной стороны, такая эпидемиологическая картина связана с широким применением дексаметазона и других глюкокортикостероидов в период разгара инфекционного заболевания, с другой стороны – с непосредственным влиянием SARS-CoV-2 на островковый аппарат поджелудочной железы. В контексте склонности пациентов с ПКС к инфекционным заболеваниям необходимо отметить, что больные сахарным диабетом восприимчивы к инфицированию патогенными грибами, в частности *Mucor* (рис. 14). Таким образом, можно говорить о том, что пациенты, перенесшие COVID-19, могут быть склонны к вирусно-бактериальным и грибковым заболеваниям легких, поскольку последние являются входными воротами при развитии сепсиса.

Отдельный и малоизученный фенотип ПКС представлен пациентами с острыми формами буллезной болезни легких (рис. 15). Можно предположить, что острая булла формируется при аутофагической реакции макрофагов, которые мигрируют в часть легкого, оказавшуюся в состоянии ишемии, т.е. аутофагия как иммунологический феномен направлен на чужеродную ткань. Острая буллезная болезнь легких описывается только при COVID-19.

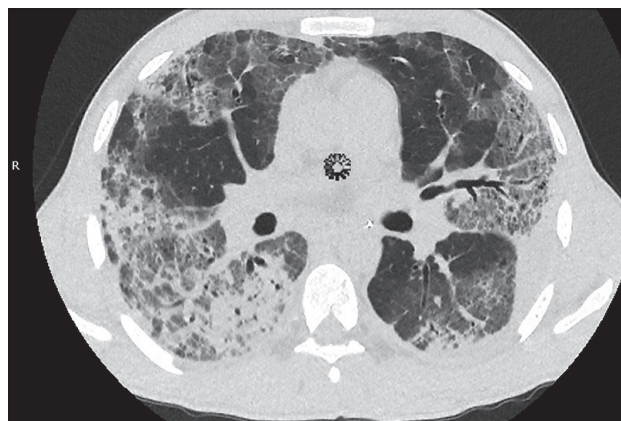
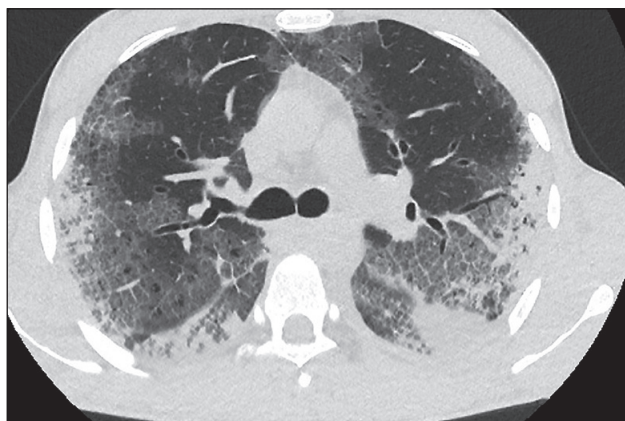
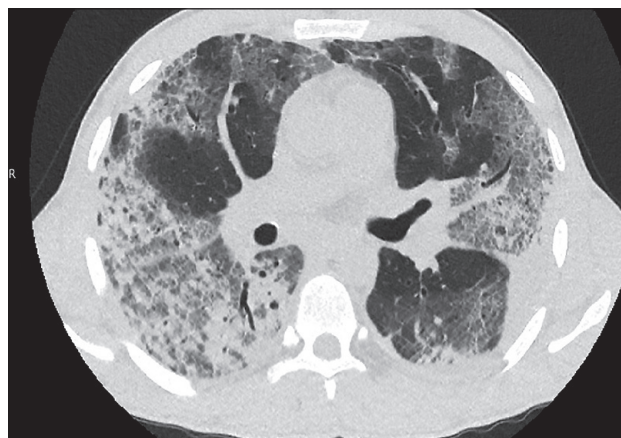
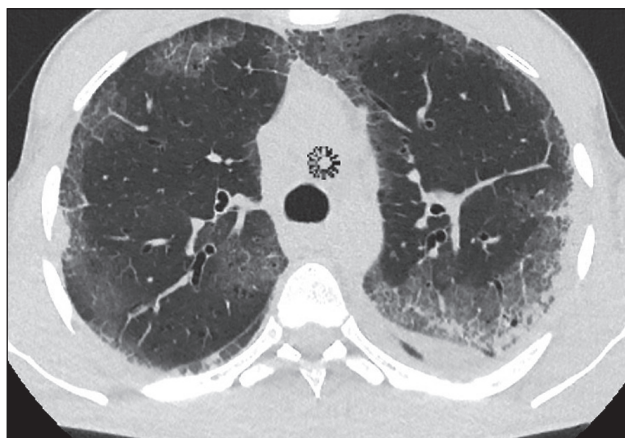


Рис. 12. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с муковисцидозом и развившейся в постковидном периоде пневмонией при поступлении в клинику

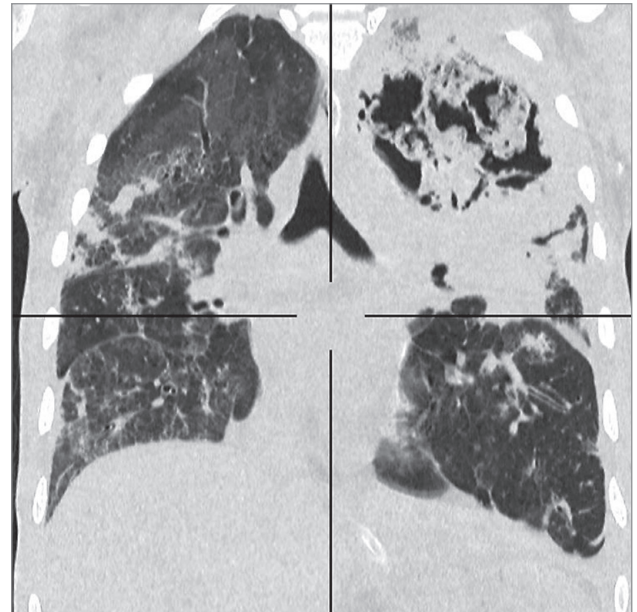
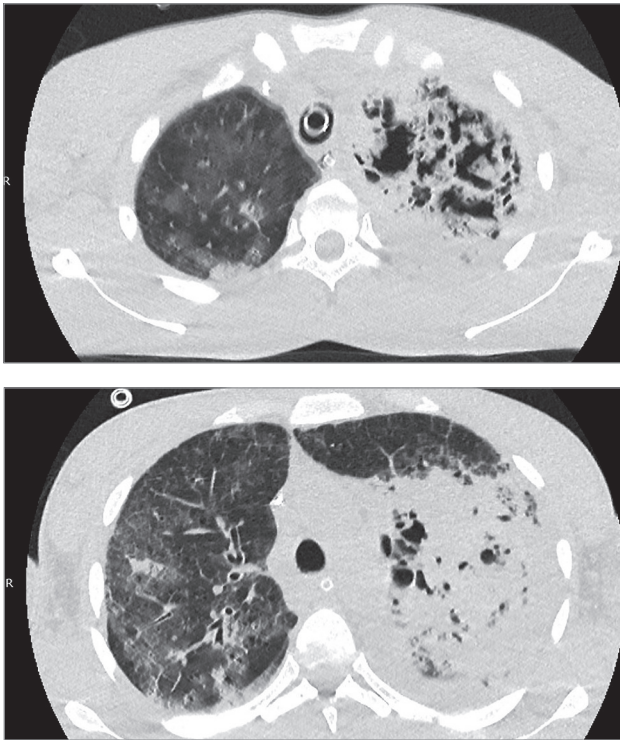


Рис. 13. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с муковисцидозом и пневмонией через 18 нед. после поступления в клинику, аспергиллома в просвете обширного абсцесса

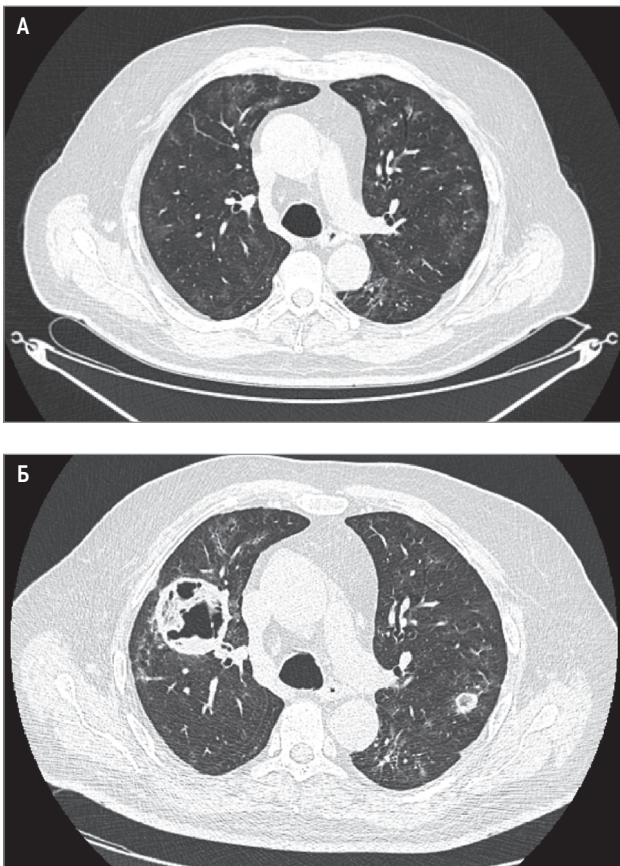


Рис. 14. Развитие абсцесса легких, вызванного *Mucor*, у пациента с постковидным синдромом: А – компьютерная томография от 21.07.2020; Б – от 03.08.2020; округлая тень, внутри полости секвестры и уровень воспалительной жидкости; небольших размеров абсцесс в противоположной стороне легких

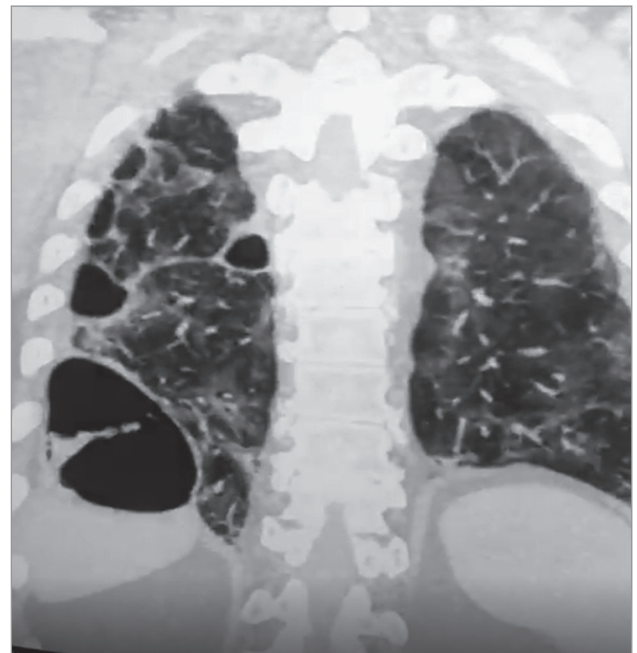


Рис. 15. Компьютерная томография пациента с острой буллезной болезнью в постковидном периоде; несколько булл в правом легком; в нижней зоне – мегабулла, в ее просвете – обтурированный сосуд

Методы лечения постковидного синдрома

Лечебный алгоритм при COVID-19 предопределен фазой заболевания. В основу алгоритма положен принцип первичной, вторичной и третичной профилактики. Первичная профилактика предусматривает вакцинацию населения. В РФ широкое распространение получила векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак», разработанная группой ученых Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) и продемонстрировавшая безопасность, эффективность, а также результативность при 2- и 3-летнем наблюдении. Помимо вакцинации в программу первичной профилактики включаются гигиенические мероприятия: уборка помещений, регулярное кварцевание мест общего собрания, ношение гигиенических масок, регулярное мытье рук и т. д.

Стратегия вторичной профилактики, в отличие от первичной, направлена на то, чтобы начавшаяся болезнь не трансформировалась в тяжелую форму. На протяжении пандемии был предложен ряд лечебных мероприятий, большинство из которых в настоящее время носят уже исторический характер. Повышение температуры больного COVID-19 знаменует этап вирусемии; такие симптомы как одышка, сухой непродуктивный кашель, головная боль, общая слабость, изнурительное недомогание и другие характерные симптомы этого периода требуют назначения дексаметазона и антикоагулянтов, а также лекарственных средств с противовирусным эффектом. Следует подчеркнуть, что в настоящее время не разработаны эффективные лекарственные средства с противовирусной активностью. Если болезнь носит прогрессирующий характер и нарастают признаки гипоксемии и гипоксии, в таком случае речь идет о развитии «цитокинового шторма». Его биологическими маркерами являются повышение концентрации IL-6, снижение числа тромбоцитов и лимфоцитов, повышение концентрации ферритина и другие. Лечебный алгоритм включает методы респираторной поддержки, в качестве патогенетической терапии назначают моноклональные антитела, продолжается профилактика тромбообразования и противовоспалительная терапия дексаметазоном. В более тяжелых, осложненных случаях, когда развивается ОРДС, проводится комплекс реанимационных мероприятий: выполнение ИВЛ, ЭКМО, назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Таким образом, лечебный алгоритм при COVID-19 находится в прямой зависимости от того, какую цель преследует врачебный персонал, т. е. решается ли вопрос о первичной, вторичной или же третичной профилактике. В этой стратегии преследуются следующие цели: не допустить развития вирусной инфекции у человека – первичная профилактика; эффективно лечить COVID-19, не допуская осложненных форм болезни, – вторичная профилактика; и, наконец, эффективно бороться

с такими грозными и жизнеугрожающими осложнениями, как «цитокиновый шторм», некардиогенный отек легких, ОРДС, – третичная профилактика.

Настоящая глава руководства посвящена ПКС, поэтому естественным образом возникает вопрос о лечебном алгоритме на этой стадии вирусного заболевания. Выше уже обсуждалась гетерогенная природа данного синдрома и назнородность причин, обуславливающих различные фенотипы. Так, фенотип с персистирующей формой вируса в организме больного человека требует терапевтических методов, направленных на элиминацию вируса. Другая форма ПКС, при которой на первое место выходят аутоиммунные реакции, побуждает к реализации антиревматических программ. Особое место занимает фенотип ПКС с инфекционными осложнениями COVID-19, порой протекающими по сценарию сепсиса (бактериального, микологического). Следует подчеркнуть, что при всех разнообразных формах ПКС регистрируется поражение эндотелиальных клеток – эндотелиит (васкулопатия). Также характерны тромбозы и тромбоэмболические осложнения.

Инновационным методом лечения эндотелиита является применение медицинских газов: термического гелия (t-He), NO, атомарного и молекулярного водорода, а также медицинского кислорода. Каждый из перечисленных выше медицинских газов имеет свои уникальные показания у больных с ПКС. Так, для борьбы с гипоксемией и гипоксией показано назначение кислорода и t-He. Ингаляции t-He при $t^{\circ} > 60^{\circ}$ позволяют ускорить элиминацию вируса SARS-CoV-2 из организма больного человека. У NO имеется другое показание. Коронавирус, поражая эндотелий капилляров и венул, приводит к существенным изменениям микроциркуляции у больных как в острый период заболевания, так и при ПКС. NO в данном случае выполняет протезную функцию, оказывая влияние на реологические свойства крови, протекающей по микрососудам. Накопленный опыт в клинике по реабилитации больных с ПКС позволяет утверждать, что ингаляции NO в несколько раз повышают скорость кровотока через венулы. Таким образом, ингаляция NO при ПКС является патогенетически обусловленным методом лечения и может рассматриваться как средство профилактики тромбообразования.

Атомарный и молекулярный водород рассматривается как эффективный антиоксидант. В клинической практике накапливается опыт, позволяющий оценивать результаты водородных ингаляций. продемонстрирована высокая эффективность в коррекции неврологических проявлений ПКС. У больных улучшается сон, проходит тревожное состояние, повышается толерантность к физическим нагрузкам. Исследование уровня активных форм кислорода до и после ингаляций водородом демонстрирует эффективность последнего.

Заключение

ПКС относится к числу заболеваний с высоким социальным бременем. Согласно данным ВОЗ, в мире на конец 2022 г. > 500 млн чел. перенесли COVID-19, у каждого восьмого были отмечены симптомы ПКС на протяжении > 3 мес. от начала острой вирусной инфекции. Ключевыми положениями в определении ПКС являются сроки продолжающихся симптомов COVID-19 (> 3 мес. от начала заболевания) и клинические признаки. Среди последних доминируют признаки нейровоспаления: депрессия, нарушения сна, изнурительная усталость, снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, а также, в более тяжелых случаях, симптомы биполярного нарушения сферы сознания. У ряда больных преобладают признаки ДН, обусловленные фиброзирующим процессом легочной паренхимы и легочной гипертензией. Ведущим патогенетическим механизмом в формировании столь многообразной клинической картины ПКС является воспалительное повреждение эндотелиоцитов. Эндотелиит лежит в основе нарушения реологических свойств циркулирующей крови в микроциркуляторном русле кровообращения, что является причиной сладж-феномена эритроцитов и тромбоцитов. Таким образом, создаются предпосылки для формирования микротромбов в органах-мишенях (легких, сердце, мозге, кожных покровах и др.). В более сложных случаях возникает такое жизнеугрожающее состояние, как тромбоэмболия.

Клинические фенотипы разнообразны по своим проявлениям, что диктует необходимость разработки лечебных алгоритмов в зависимости от тех или иных патогенетических механизмов. ПКС рассматривается как своего рода зонтичный синдром, объединяющий аутоиммунные реакции при выраженной дисрегуляции иммунной системы, инфекционные поражения легочной паренхимы в условиях иммуносупрессии, нейровоспаление, ДН, миокардиты вирусной природы, поражение различных органов и систем человеческого организма.

Инновационным в лечении ПКС является применение медицинских газов: t-He, NO, атомарного и молекулярного водорода. Ряд больных нуждаются в назначении комбинированной терапии медицинских газов. Более изученным является совместное назначение O₂ с t-He и NO с H₂.

Литература

1. Chen C., Haupert S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of Post COVID-19 condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226(9): 1593–1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136.

2. Razak F., Katz G.M., Cheung A.M. et al. Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) and the expected burden for Ontario. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2021; 2(44). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.44.1.0>.

3. Azzolini E., Levi R., Sarti R. et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA.* 2022; 328(7): 676–678. doi: 10.1001/jama.2022.11691.

4. Byambasuren O., Stehlik P., Clark J. et al. Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: systematic review. *BMJ Medicine.* 2023; 2: e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.

5. Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., de Perosanz-Lobo D. et al. Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(10): 1134–1136. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2550.

6. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23(6): 469–476. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939.

7. Anderson A.S., Caubel P., Rusnak J.M. & Investigators, E.-H.T. Nirmatrelvir–ritonavir and viral load rebound in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387: 1047–1049. doi: 10.1056/NEJMc2205944.

8. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein–Barr virus reactivation. *Pathogens.* 2021; 10(6): 763. doi.org/10.3390/pathogens10060763.

9. Fu Q., Zhang X. From blood to tissue: take a deeper look at B cell in lupus. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18: 2073. doi: 10.1038/s41423-021-00713-9.

10. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022; 375(6578): 267–269. doi: 10.1126/science.abm2052.

11. Бродская О.Н. Клиническая задача № 1. Пульмонология. 2022; 32(5): 170–171. doi: org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-170-171.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

3.6. Респираторные нарушения при постковидном синдроме

И.В. Лещенко, Т.В. Глушкова, Н.А. Эсаулова

3.6. Post-COVID respiratory disorders

Igor V. Leshchenko, Tatyana V. Glushkova, Natalya A. Esaulova

По крайней мере 1 симптом респираторных нарушений регистрируется через 1 мес. после перенесенной инфекции *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) у 54% больных, через 2–5 мес. – у 55%, через ≥ 6 мес. – у 54% больных [1]. Респираторные проявления представлены преимущественно жалобами на одышку (14–35% случаев), кашель (5–40%), боль в грудной клетке (5–29%) и отхождение мокроты (2–4%) [2]. Через 4–8 нед. после завершения стационарного лечения COVID-19 одышка регистрировалась у 65,6% больных, ранее помещенных в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), и у 42,6% больных, находившихся в общей палате [3]. Учитывая высокий процент частоты регистрируемых жалоб на одышку и усталость, не исключается наличие общих патологических механизмов в патогенезе приведенных жалоб. В частности, у 10% больных после COVID-19 тяжелого течения регистрируется дисфункция диафрагмы на основании данных ультразвукового исследования, а у 24% из 50 больных, нуждавшихся в ОРИТ, и в 48% случаев, по данным другого исследования, определено нарушение силы дыхательных мышц без дисфункции диафрагмы [4, 5].

Функциональные респираторные нарушения при постковидном синдроме

Функциональные нарушения респираторной системы являются одними из наиболее часто диагностируемых проявлений постковидного синдрома [6, 7].

Обструктивные респираторные нарушения

Респираторные вирусы, в т. ч. коронавирусы, считаются одними из основных факторов, способных вызывать вирус-индуцированный бронхообструктивный синдром (ВИ БОС). Важным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей (ДП) при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия и повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [8]. Что касается взаимосвязи воздействия коронавируса *Severe acute*

respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде, имеются данные о том, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания; при этом предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних ДП может иметь решающее значение [9]. По данным эпидемиологических исследований, 75–80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89% случаев вирусная инфекция при БА вызывает обострение последней [10]. Результаты нескольких проспективных исследований свидетельствуют, что бронхолит, вызываемый вирусными инфекциями, является существенным фактором риска развития БА у детей и взрослых [10, 11]. Риск максимален при отягощенном аллергологическом семейном анамнезе и генетической предрасположенности к БА. Подчеркивается, что вирусы могут провоцировать формирование БА и в отсутствие атопии [9–11].

По результатам различных исследований, в т. ч. с выборкой $> 10\,456$ пациентов, ВИ БОС впервые диагностировали у 71,8% больных в течение 2–8 нед. после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме. Выявлена зависимость развития БОС в постковидном периоде между наличием атопии в анамнезе до перенесенной COVID-19, статусом курения на текущее время, числом эозинофилов периферической крови и тяжестью острой фазы заболевания [9].

С учетом частоты развития ВИ БОС особого внимания требуют вопросы диагностики и медикаментозной коррекции данного синдрома. В деятельности врача любой терапевтической специальности могут возникнуть затруднения, связанные с выбором лечебной тактики, так как единого лечебного алгоритма на сегодняшний день не существует. ВИ БОС определяется как универсальный синдром и возникает при наиболее распространенных хронических обструктивных заболеваниях – БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Можно предположить, что, будучи типичным для подобных болезней, он требует стандартного подхода

в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 11]. Таким образом, пациентам с ВИ БОС показано симптоматическое и патогенетическое лечение бронхолитическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), согласно имеющимся рекомендациям [9, 12]. При выборе терапии важно учитывать характеристики молекулы и средства доставки, влияющие на респираторную фракцию, легочную депозицию, противовоспалительную активность и т. д. Не менее важна приверженность пациента лечению (комплаенс) [9, 12–14]. По определению Всемирной организации здравоохранения комплаенс определяется тем, насколько пациент следует назначениям и указаниям врача по применению лекарства, питанию или изменению образа жизни. Предполагается, что степень соответствия между поведением больного и рекомендациями специалиста может влиять на результативность терапии больше, чем повышение эффективности лекарственных препаратов [9, 11–14].

При ВИ БОС оптимальным является алгоритм, включающий бронхолитические и противовоспалительные препараты. Несомненно, небулайзерная терапия представляет собой высокоэффективный и доступный метод при остром проявлении синдрома. Однако длительное (> 2 нед.) использование небулайзера как средства доставки лекарственных средств снижает комплаенс в связи с неудобством применения в повседневной жизни [8, 9, 14].

Применение в качестве лечебной терапии ВИ БОС фиксированной комбинации иГКС + формотерол в режиме MART/ SMART приводит к быстрому купированию симптомов БОС, снижению потребности в ингаляциях «по потребности» и повышает приверженность пациентов терапии «гибкого дозирования» [9].

Рестриктивные респираторные нарушения

Рестриктивные респираторные нарушения, о чем свидетельствуют снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или общей емкости легких (ОЕЛ) в целом, не являются часто регистрируемой патологией [15]. По общей оценке метаанализа, включающего 30 исследований и 6 770 пациентов, перенесших COVID-19, частота нарушения ФЖЕЛ и ОЕЛ составила 8 и 14% соответственно [24]. Через 6 и 12 мес. после острого периода COVID-19 показатели ниже должных значений определены в 13 и 5% случаев для ФЖЕЛ и 17 и 11% для ОЕЛ соответственно [15].

У пациентов, которым потребовалась неинвазивная и инвазивная вентиляция легких (НИВЛ или ИВЛ), отмечено снижение уровня ОЕЛ в 13 и 9% случаев на 6 и 12 мес. постковидного периода соответственно [16]. Медиана ФЖЕЛ спустя 12 мес. после инфекции COVID-19, перенесенной в стационарных условиях, составила 111,9 (107,4–116,5)% для пациентов, не нуждавшихся в дополнительной кислородной поддержке и 103,3 (98,7–107,8)%, 110,5

(104,2–116,8)% и 87,4 (80,5–94,3)% для больных, получавших кислородотерапию через назальный катетер, высокопоточную оксигенотерапию (ВПО), НИВЛ и ИВЛ соответственно [17]. Хотя показатели у пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке, находились в пределах должных величин, отмечена тенденция к снижению уровня ФЖЕЛ у больных, которым была необходима ИВЛ [17].

Нарушения диффузионной способности легких

Наиболее часто регистрируемым функциональным нарушением является снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) [16, 17]. При завершении стационарного лечения уровень DL_{CO} у пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19, составил $79,8 \pm 12,0$ и $64,8 \pm 14,3\%$ соответственно [18]. По данным 2 метаанализов, распространенность регистрируемых показателей $DL_{CO} < 80\%$ долж. в постковидном периоде составила 39 и 47%, при этом отмечалась значимость тяжести перенесенной COVID-19, как фактора риска функциональных нарушений [19]. Вероятность снижения $DL_{CO} < 80\%$ у пациентов, перенесших тяжелую COVID-19, возрастает практически в два раза по сравнению с пациентами, перенесших заболевание в нетяжелой форме (отношение шансов (ОШ) – 1,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,32–2,50) [12]. Помимо тяжести заболевания, описаны и другие факторы, предрасполагающие к снижению DL_{CO} в отдаленном от острых симптомов периоде [20]. Среди них фигурируют женский пол, сохраняющиеся изменения при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТВР ОГК), а также лабораторные показатели, такие как уровень D-димера и мочевины [20]. По данным других исследований, подтверждается роль дополнительной кислородной поддержки, пребывание в ОРИТ и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в формировании функциональных последствий для легочной системы [21, 22].

Спустя 12 мес. после острых симптомов COVID-19 регистрируется постепенное улучшение функциональных показателей, хотя падение DL_{CO} продолжает определяться у 31,8% больных [18].

Фиброобразование

В настоящее время изучены некоторые профибротические эффекты SARS-CoV-2, а исследование долговременных эффектов вируса продолжается. Основные пути фиброобразования реализуются за счет активации трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), миофибробластов и образования плотного внеклеточного матрикса. Повреждение альвеолярных эпителиальных клеток приводит к высвобождению и активации ключевых профибротических факторов – TGF- β и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), способствующих синтезу и накоплению внеклеточного матрикса [22]. TGF- β , воздействуя на альвеолярные макрофаги, стимулирует секрецию

интерлейкинов (IL)-4, -6 и -13, активирует внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с повышением экспрессии генов, связанных с фиброзом (*COL1A1*, *COL3A1*, *TIMP1* и др.), способствует отложению внеклеточного матрикса [23, 24]. Активированные миофибробласты образуют плотный внеклеточный матрикс и приводят к пространственной реорганизации волокон коллагена с последующим формированием жесткого внеклеточного матрикса, аналогичному при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) [25].

Известно, что активные формы кислорода оказывают цитопатическое действие на вирусные частицы, но в то же время гипероксия как следствие проводимой дополнительной респираторной поддержки может привести к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и развитию прогрессирующего разрушения альвеоло-капиллярных мембран, обструкции капилляров, образующих микротромбы, и утечке воздуха через уже поврежденные альвеолы в окружающие ткани [26]. Необходимая для поддержания адекватной оксигенации у больных с COVID-19 и ОРДС гипероксия, возникающая при проведении ВПО и ИВЛ, может оказывать неблагоприятное воздействие на легочную ткань, в т. ч. в виде формирования фибротических изменений [27]. В довершение вышеописанного установлено, что обнаруженные в сыворотке больных COVID-19 биомаркеры, такие как *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и протеин сурфактанта D (SP-D), матриксные металлопротеиназы 1 и 7 (MMP-1 и MMP-7), остеоопонтин, периостин, эпидермальный фактор роста (EGFR), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) также свидетельствуют об активации механизмов фиброгенеза [28–32].

Факторы риска развития респираторных проявлений при постковидном синдроме

Понимание факторов риска постковидных осложнений позволяет прогнозировать отдаленные последствия для здоровья пациента, перенесшего COVID-19, а также определить группы больных, требующих длительного наблюдения с использованием необходимых диагностических исследований.

Результаты метаанализа 41 публикации, включающего 860 073 больных, показали, что женский пол (ОШ – 1,56; 95%-ный ДИ – 1,41–1,73), возраст (ОШ – 1,21; 95%-ный ДИ – 1,11–1,33), повышенный индекс массы тела (ИМТ) (ОШ – 1,15; 95%-ный – 1,08–1,23) и курение (ОШ – 1,10; 95%-ный ДИ – 1,07–1,13) связаны с повышенным риском развития постковидных осложнений [33]. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний (ОШ – 2,48; 95%-ный ДИ – 1,97–3,13) и стационарное лечение или поступление в ОРИТ (ОШ – 2,37; 95%-ный ДИ – 2,18–2,56) также ассоциированы с повышенным риском развития отдаленных симптомов [30]. Определена и положительная роль профилактической вакцинации в отношении дальнейшей частоты

развития постковидного синдрома по сравнению с невакцинированными больными [30].

По данным другого метаанализа, определены следующие факторы риска длительно сохраняющихся нарушений DL_{CO} : женский пол (ОШ – 4,011; 95%-ный ДИ – 2,928–5,495); персистирующие изменения при КТВР ОГК (ОШ – 3,002; 95%-ный ДИ – 1,319–6,835); возраст ≥ 60 лет (ОШ – 1,018; 95%-ный ДИ – 1,007–1,030), а также повышенный уровень D-димера (ОШ – 1,012; 95%-ный ДИ – 1,001–1,023) и мочевины (ОШ – 1,004; 95%-ный ДИ – 1,002–1,007) [20]. В исследовании также обсуждается значимая роль ОРДС как одного из жизнеугрожающих состояний у пациентов с COVID-19 и его известных долговременных респираторных последствий [20].

Исследование отсроченных последствий для здоровья пациентов, перенесших критическую COVID-19 с проведением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и ИВЛ, выявило, что только 38% больных вернулись к прежней профессиональной деятельности [34]. Спустя год у 44% пациентов определялась тревожность, у 42% присутствовали симптомы депрессии и риск посттравматических стрессовых расстройств [34]. Функциональные респираторные нарушения характеризовались сниженными показателями DL_{CO} через 6 и 12 мес. [34].

Определено, что у пациентов с ожирением развиваются нарушение окислительно-восстановительного равновесия, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами и адипокинами, увеличивается количество жирных кислот, что способствует повреждению эндотелия сосудов, а также нарушению регуляции иммунных клеток и развитию местного и системного воспаления [35]. Диапазон значимого ИМТ колеблется от 24,9 до ≥ 30 кг/м² по данным различных исследований, но преимущественно определен уровень ≥ 25 кг/м² [36, 37].

Ранее упоминалось о значимости тяжести перенесенного заболевания, а также фактов госпитализации в ОРИТ и проведении дополнительной кислородной поддержки в остром периоде заболевания на последствия для респираторной функции. По данным 6-месячного исследования, нарушения $DL_{CO} < 60\%$ регистрировались у 38,5 и 35,5% больных, преимущественно перенесших COVID-19 в тяжелой форме, через 3 и 6 мес. после острых симптомов соответственно [38]. Среди пациентов, получавших кислородную поддержку, падение $DL_{CO} < 80\%$ зарегистрировано у 65% чел., ОЕЛ – у 39%, а остаточного объема легких (ООЛ) – у 62% спустя 2 года наблюдения [39]. Жалобы у исследуемой когорты больных регистрировались в 65% случаев, среди них 31% составили жалобы на проблемы со сном и усталость, слабость [39].

О повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с постковидным синдромом сообщается в одном из исследований [40].

Таким образом, наиболее важными факторами риска развития постковидного синдрома являются:

- женский пол;
- возраст > 60 лет;
- анамнез курения;
- ИМТ > 25 кг/м²;
- коморбидная патология;
- тяжелое и критическое течение COVID-19;
- респираторная поддержка (ВПО, НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО);
- ОРДС;
- увеличение концентрации маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, D-димера), а также повышенный уровень специфических биомаркеров фибротических процессов в легочной ткани.

Лечение респираторных последствий при постковидном синдроме

В отношении лечения ПКС спектр возможных фармакологических стратегий с учетом появления новых знаний о патогенетических эффектах SARS-CoV-2 продолжает уточняться. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) определена отдельная рубрика для регистрации постковидных состояний: «U09.9. Состояние после COVID-19, неуточненное». Эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for disease control and prevention – CDC*) ставят основными целями лечения постковидных состояний оптимизацию функционального состояния больного и улучшение качества жизни [41]. Необходимо информировать пациентов и их родственников о разных темпах восстановления утраченных функций и длительности существования симптомов у пациентов, перенесших COVID-19 [41].

Многие состояния, возникшие после COVID-19, можно улучшить с помощью уже установленных подходов к лечению симптомов (например, дыхательных упражнений, облегчающих симптомов одышки) [41]. Для части пациентов следует разработать комплексный план реабилитации, включающий физическую, речевую, профессиональную и трудотерапию, а также неврологическую реабилитацию при когнитивных симптомах [41]. В консервативную программу восстановления стоит включить консультацию физиотерапевта для осторожного начала физических упражнений [41]. Постепенное, по мере переносимости, возвращение к активности может быть полезным для большинства пациентов [41].

Необходимость назначения антифибротической терапии и сроки ее начала продолжают обсуждаться. Группа антифибротических препаратов, представленная нинтеданибом и пирфенидоном, рассматривается в качестве одной из терапевтических стратегий в связи с выявленными патогенетическими особенностями COVID-19. Нинтеданиб ингибирует тирозинкиназу, действует на фактор роста фибробластов (FGF), PDGF и VEGF, а также ингибирует ка-

скады активации фибробластов и миофибробластов [42–44]. Пирфенидон оказывает прямое ингибирующее влияние на один из самых мощных факторов фиброобразования – TGF-β, активация которого запускает каскад фиброобразования как при ИЛФ, так и при COVID-19 [45]. Описаны клинические наблюдения использования антифибротических препаратов на разных стадиях COVID-19, но вопрос о целесообразности их назначения продолжает обсуждаться [46, 47]. Результаты рандомизированных исследований в настоящее время еще не опубликованы, что не позволяет медицинскому сообществу оценить потенциальный эффект препаратов по сравнению с контрольной группой [48].

Заключение

ВИ БОС в постковидном периоде является синдромом, типичным для таких заболеваний, как БА, и требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [7–9, 12]. С учетом имеющихся рекомендаций по терапии бронхообструктивного синдрома, пациентам с ВИ БОС показано лечение иГКС бронхолитическими препаратами в качестве симптоматической и патогенетической терапии [7–9, 12–13].

Длительность наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, определяется наличием и тяжестью симптомов, факторами риска неблагоприятных исходов, выраженностью функциональных респираторных расстройств, а также мотивированностью пациента и поддержкой родственников. Одним из оптимальных по срокам наблюдения и спектру предлагаемых обследований является алгоритм, предложенный *G. Raghu et al.* [49, 50].

Литература

1. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*; 4(10): e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
2. Lai C.C., Hsu C.K., Yen M.Y. et al. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*; 56(1): 1–9. doi: 10.1016/j.jmii.2022.10.003.
3. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*; 93(2): 1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
4. Bousuges A., Habert P., Chaumet G. et al. Diaphragm dysfunction after severe COVID-19: An ultrasound study. *Front Med (Lausanne)*; 9: 949281. doi: 10.3389/fmed.2022.949281.
5. Núñez-Seisdedos M.N., Valcárcel-Linares D., Gómez-González M.T. et al. Inspiratory muscle strength and function in mechanically ventilated COVID-19 survivors 3 and 6 months after intensive care unit discharge. *ERJ Open Res*; 9(1): 00329–2022. doi: 10.1183/23120541.00329-2022.

6. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9: 747–754. doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
7. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
8. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2023; 95(3): 203–209. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202072.
9. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 539–547. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547.
10. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus V.C., Robert J., Ernst J.D. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th Edn. Elsevier; 2016: 713–730. doi: 10.1016/B978-1-4557-3383-5.00041-5.
11. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1666–1681. doi: 10.1183/09031936.00047714.
12. Karakioulaki M., Papakonstantinou E., Goulas A., Stolz D. The role of atopy in COPD and asthma. *Front. Med.* 2021; 8: 674742. doi: 10.3389/fmed.2021.674742.
13. Hakim A., Usmani O.S. Structure of the lower respiratory tract. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00215-4.
14. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008; 11 (1): 44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.
15. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res;* 23(1): 233. doi: 10.1186/s12931-022-02163-x.
16. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2022; 399(10337): 1778. *Lancet;* 398(10302): 747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
17. Sperling S., Leth S., Fløe A. et al. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: physiology improves, symptoms remain. *Infect Dis Now;* 24: 104686. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104686.
18. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55(6): 2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
19. Long Q., Li J., Hu X. et al. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 702635. doi: 10.3389/fmed.2021.702635.
20. Zhi H., Ji X., Zhao Z. et al. Risk factors for impaired pulmonary diffusion function in convalescent COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2022; 49: 101473. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101473.
21. Ekblom E., Frithiof R., Emilsson Öi. et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med.* 2021; 182: 106394. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106394.
22. Seeble J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 74(7): 1191–1198. doi: 10.1093/cid/ciab611.
23. Bergantini L., Mainardi A., d'Alessandro M. et al. Common molecular pathways between post-COVID19 syndrome and lung fibrosis: a scoping review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 748931. doi: 10.3389/fphar.2022.748931.
24. Delpino M.V., Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 340. doi: 10.3389/fcimb.2020.00340.
25. Sgalla G., Iovene B., Calvello M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018; 19(1): 32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
26. Chernyak A.V., Popova E.N., Prikhodko A.S. et al. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc);* 85(12): 1543–1553. doi: 10.1134/S0006297920120068.
27. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 320(1): L12–L16. doi: 10.1152/ajplung.00304.2020.
28. Chinese Research Hospital Association; Respiratory Council. [Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia]. (in Chinese). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(10): 827–833. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.
29. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med* 2013; 107(7): 1079–86. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.015.
30. Sato H., Callister M.E., Mumby S. et al. Evans KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2004; 23: 142–145; doi:10.1183/09031936.03.00070303.
31. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M. et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58(11): 983–988. doi:10.1136/thorax.58.11.983.
32. Seafront B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of COVID-19 patients six months

after hospital discharge. *Arch Bronconeumol* 2022; 58(2): 142–149. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.

33. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R. et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 23: e230750. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.

34. Chommeloux J., Valentin S., Winiszewski H. et al. One-year mental and physical health assessment in survivors after extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207(2): 150–159. doi: 10.1164/rccm.202206-1145OC.

35. Sudhakar M., Winfred S.B., Meiyazhagan G. et al. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol Cell Biochem* 2022; 477(4): 1155–1193. doi:10.1007/s11010-022-04356-w.

36. Chiumello D., Pozzi T., Storti E. et al. Body Mass Index and ARDS severity in patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth* 2020; 125: e376–e377. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.006.

37. Recalde M., Pistillo A., Fernandez-Bertolin S. et al. BMI and risk of COVID-19 diagnosis, hospitalisation and death; a population based multi state cohort analysis including 2524926 people in Catalonia Spain. *Med Rxiv preprint*.

38. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 795–805. doi: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805.

39. Huang L., Li X., Gu X. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; S2213-2600(22)00126-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.

40. Yong S.J., Halim A., Halim M. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol* 2023; 33(2): e2424. doi: 10.1002/rmv.2424.

41. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (дата обращения: 16.04.2023).

42. Wollin L. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349: 209–220.

43. Richeldi L. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370: 2071–2082. Published online on May 18, 2014.

44. Richeldi L. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.

45. Lin X., Yu M., Wu K. et al. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(8): 3763–70.

46. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: an interventional study. *Int J Infect Dis* 2021; 108: 454–460. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.

47. Ogata H., Nakagawa T., Sakoda S. et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease-19. *Respir Case Rep* 2021; 9(5): e00744. doi: 10.1002/rcr2.744.

48. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. et al. Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8): 826–841. doi: 10.1159/000517255.

49. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.

50. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.

Информация об авторах

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница»»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Глушкова Татьяна Валерьевна — врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

РАЗДЕЛ 12

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ПРИРОДЫ**

ГЛАВА 1. ПНЕВМОНИЯ

CHAPTER 1. PNEUMONIA

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-508-551>

1.1. Внебольничная пневмония у взрослых

А.И. Синопальников, О.В. Фесенко, С.А. Рачина

1.1. Community-acquired pneumonia in adults

Alexander I. Sinopalnikov, Oxana V. Fesenko, Svetlana A. Rachina

До начала широкого клинического применения бензилпенициллина (пенициллина G натриевой соли) пневмония, вызываемая *Streptococcus pneumoniae* (пневмококком), являлась основной причиной смерти, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Здесь уместно вспомнить философское и не лишнее известное сарказма высказывание блистательного канадского интерниста прошлого *Вильяма Ослера (William Osler)*, сравнивавшего пневмонию с надежным «лоцманом» человека на пути к его смерти.

С того времени, благодаря научному прогрессу, появились многочисленные антибактериальные препараты, действенные вакцины, методики респираторной поддержки, совершенствовались классические и разрабатывались новые методы диагностики. Все это не могло не сказаться на результативности диагностических и лечебных подходов к ведению больных пневмонией, что прежде всего выразилось в четырехкратном снижении смертности по сравнению со значениями этого показателя в «доантибиотическую эру».

Однако и сегодня пневмония остается в ряду наиболее актуальных болезней современного человека, занимая вместе с гриппом 4-е место в структуре причин смерти после ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ежегодные экономические потери от пневмонии в Европе в основном за счет госпитализации оцениваются в ~ 10 млрд евро.

Эпидемиология внебольничной пневмонии

Анализ эпидемиологических исследований, проводимых в Европе и Северной Америке, свидетельствует о том, что внебольничная пневмония (ВП) ежегодно диагностируется у 5–10 : 10 000 взрослого населения. Если эти данные экстраполировать

на Российскую Федерацию, взрослое население которой превышает 114 млн, то можно утверждать, что ВП ежегодно переносят около 1,1 млн взрослых. При этом в лечебные учреждения страны госпитализируются 50–80% больных, а число умерших от ВП и ее осложнений превышает 30 тыс. случаев в год. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в РФ в 2022 г. среди взрослых составила 397,5 : 100 000 населения, что сопоставимо с показателями 2019 г. до пандемии COVID-19 (410 : 100 000 населения).

Риск развития ВП зависит от возраста, пола и сопутствующей патологии. С возрастом вероятность возникновения ВП закономерно повышается. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии (ХОБЛ, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет (СД), болезни почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.), а также в случаях тяжелого течения заболевания этот показатель достигает 15–50%. Сопутствующие заболевания, влияющие на риск летального исхода при ВП, представлены в табл. 1. Популяционные исследования, проведенные в странах Европы, подтверждают связь пневмонии и различных патологических состояний, сопровождающихся нарушением сознания и/или акта глотания и приводящих к аспирации (эпилепсия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, дисфагия, нарушение мозгового кровообращения).

Большое внимание среди факторов, предрасполагающих к ВП, эксперты уделяют курению, алкоголизму, изменениям массы тела. Одним из характерных для нашей страны факторов риска ВП является хроническая алкогольная интоксикация. Результаты проведенных исследований убедительно

Таблица 1. Вероятность летального исхода пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Отношение шансов летального исхода
ХОБЛ	3,3–4,1
Сердечно-сосудистые заболевания	2,21–3,14
Хроническая сердечная недостаточность	2,6–4,1
Сахарный диабет	1,21–1,31
Хронические заболевания печени	0,99–2,82
Хронические заболевания почек	1,81–2,56
Иммунодефицитные состояния	1,3–1,8

демонстрируют, что риск возникновения ВП на фоне хронического злоупотребления алкоголем возрастает в 2–9 раз. Среди причин, предрасполагающих к развитию ВП в этом случае, наиболее значимыми являются подавление кашлевого рефлекса и, как следствие этого, высокий риск аспирации, а также дефицит массы тела и наличие хронических заболеваний, ассоциированных с алкоголизмом.

Табакокурение является не менее значимой проблемой для здравоохранения нашей страны. За последние годы число курильщиков в стране уменьшилось незначительно (по данным Росстата, в РФ курят 21,9% жителей в возрасте > 15 лет). Доказано, что риск возникновения ВП у курильщиков возрастает более чем в 2 раза.

Результаты исследований, посвященных влиянию индекса массы тела (ИМТ) на возникновение ВП и ее исходы, противоречивы. На сегодняшний день получены доказательства неблагоприятного влияния, с одной стороны, ожирения, с другой – дефицита массы тела. Избыточная масса тела как фактор риска пневмонии привлекла к себе внимание в период пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009 г.: у данной категории больных чаще отмечались тяжелое течение заболевания и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также имела место наиболее высокая летальность. Одновременно установлено, что при низких значениях ИМТ пациенты более восприимчивы к широкому кругу тяжелых инфекционных заболеваний органов дыхания, в т. ч. ВП.

Определение и классификация внебольничной пневмонии

В целом термин «пневмония» принят для обозначения широкой группы различных по этиологии, патогенезу, морфологическим признакам острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких и наличием внутриальвеолярной экссудации. Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена

по этиологическому принципу. Именно он положен в основу классификации пневмонии, представленной в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и приведенной в табл. 2.

Таблица 2. Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (1992)

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp. – J16.0, и «болезнь легионеров» – A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J15.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии
J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз – A70, пневмоцистная пневмония – B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A022.2, туляремии – A721.2, брюшном тифе – A031, коклюше – A37)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – 100, спирохитозе – A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

Примечание: * – указаны пневмонии при заболеваниях, классифицированных в других рубриках, и не входящие в рубрику «Пневмония».

Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность (≥ 24 ч) проведения традиционных микробиологических исследований являются объективными причинами невозможности установления этиологического диагноза у 50% пациентов, что резко ограничивает практическое использование этиологической классификации.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности пациента. Подобный подход позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. В связи с этим важно отметить, что правильное разделение пневмоний не только представляет академический интерес, но и является важным инструментом для использования в клинической практике, так как подразумевает проведение определенного набора обследований для оценки степени тяжести, выбора места и объема лечения. С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на ВП и нозокомиальную (НП). Внебольничной считают пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые 48 ч с момента госпитализации. Следует подчеркнуть, что такая дифференциация никак не связана с тяжестью течения заболевания. Основным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

В некоторых странах в отдельную группу выделяют пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи. К данной группе относят случаи развития заболевания у обитателей домов престарелых и других учреждений длительного ухода, при наличии госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, пациентов, получавших внутривенную инфузионную терапию (в т. ч. системными антибиотиками [АБ]), а также подвергавшихся сеансам диализа или лечению ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

Предположение о том, что такие пациенты отличаются высоким риском инфицирования полирезистентными бактериальными возбудителями (ПРВ) и, соответственно, должны лечиться как лица с НП, не нашло четкого подтверждения в современных исследованиях. В связи с этим российские эксперты на данном этапе считают нецелесообразным введение отдельного термина «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» в клиническую практику. Лечение данной группы пациентов осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по ВП, а указанные выше факторы, наряду с другими, учитываются при выборе режима антибактериальной терапии (АБТ).

ВП у пациентов с выраженной иммуносупрессией, включая лиц с ВИЧ-инфекцией, врожденными иммунодефицитами, получающих химиотерапию и/или иммунодепрессанты, реципиентов трансплантатов донорских органов и тканей, отличаются от общей популяции по этиологии, характеру течения и прогнозу. Таким образом, под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, т. е. вне стационара, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Патогенез внебольничной пневмонии

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть снижение

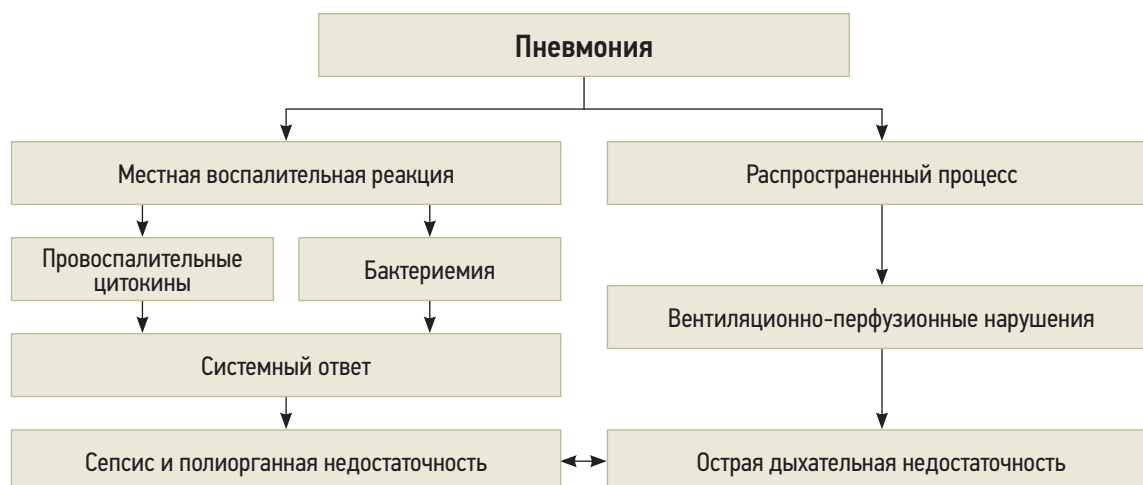


Рис. 1. Патогенез тяжелой внебольничной пневмонии

эффективности защитных механизмов макроорганизма, массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

Можно выделить 4 патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие ВП:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит с поражением трикуспидального клапана, септический тромбофлебит);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Необходимо отметить, что основными являются первые два из вышеперечисленных механизмов.

Аспирация содержимого ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *S. pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и поддерживают их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочистения» трахеобронхиального дерева, например при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором может быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдающийся путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella spp.* Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное (например, *Staphylococcus spp.*) и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология в подавляющем большинстве случаев связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья. При несостоятельности защитных сил организма и/или высокой агрессии возбудителя происходит распространение инфекционного процесса в пределах легких с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН) или заболевание принимает системный характер, проявлением которого становятся сепсис и полиорганная недостаточность (ПОН) (рис. 1). Эти 2 процесса (сепсис и острая ДН) являются патофизиологической основой ВП тяжелого течения.

Этиология внебольничной пневмонии

Традиционные диагностические тесты (табл. 3), направленные на этиологическую верификацию ВП, характеризуются ограниченной ценностью: их результативность не превышает 50%. Примечателен тот факт, что среди больных с установленной традиционными методами этиологией заболевания структура возбудителей оказывается схожей с микробиологическими «находками», полученными при использовании инвазивных методов обследования (табл. 4). Эти данные чрезвычайно важны в клиническом плане, поскольку позволяют считать, что у абсолютного большинства больных с неустановленной этиологией ВП отсутствуют необычные возбудители, которые следовало бы учитывать при разработке программы эмпирической АБТ.

Внедрение молекулярно-генетических методов идентификации и типирования бактерий позволило уточнить участие вирусов и трудно- или некультивируемых бактерий в этиологии ВП. Возрастающее

Таблица 3. Возможности и пределы этиологической диагностики внебольничной пневмонии

Методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
Гемокультура	10–15	> 90
Бактериоскопия окрашенной по Граму мокроты:		
• без учета цитологических критериев;	< 50	< 50
• с учетом цитологических критериев*	50–60	80
Культуральное исследование мокроты	< 50	< 50
Определение антигена возбудителя в моче	60–70	> 90
ПЦР	85–95	> 90
Серологическая диагностика	Вариабельная	Вариабельная

Примечание: * – в отношении пневмококковой инфекции чувствительность составляет 57%, специфичность – 97%.

Таблица 4. Этиология внебольничной пневмонии

Возбудители	Частота, %	
	Традиционные методы диагностики (n = 54)	Дополнительно – трансторакальная тонкоигольная аспирация (n = 90)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	30
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	35	22
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	17	13
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	6
<i>Chlamydia psittaci</i>	7	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6	4
<i>Coxiella burnetii</i>	4	0
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	6	8
Диагноз установлен	50	83

значение в последние годы придается ассоциациям возбудителей в различных комбинациях (типичные и «атипичные» бактериальные возбудители, вирусы). В зависимости от использованных методов диагностики частота случаев смешанной инфекции варьируется от 10 до 30%. ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на разнообразие этиологического спектра, самым частым возбудителем ВП по-прежнему остается пневмококк. При нетяжелом течении ВП актуальными возбудителями также являются *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, их доля в этиологической структуре суммарно достигает 20–30%. *Haemophilus influenzae* чаще встречается у пациентов с сопутствующей ХОБЛ и амбулаторных больных. *Staphylococcus aureus* чаще ассоциируется с развитием ВП у лиц пожилого возраста, наркоманов (употребляющих наркотические вещества внутривенно), на фоне перенесенного гриппа или после него. В последнее время *S. aureus* привлекает повышенное внимание в связи с распространением во внебольничных условиях метициллинорезистентных изолятов (*methicillin-resistant S. aureus* – MRSA), так как это может привести к изменению традиционных подходов к эмпирической АБТ. *Klebsiella pneumoniae* (реже других представителей *Enterobacteriales*) выявляют преимущественно у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как СД, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), алкоголизм, цирроз печени и при тяжелой ВП.

Legionella spp. относятся к категории нечастых, но весьма серьезных возбудителей инфекций респираторного тракта. Рост интереса к легионеллезной инфекции в РФ обусловлен первой масштабной вспышкой «болезни легионеров», зарегистрированной в 2007 г. в Свердловской области, когда с сим-

птомами инфекции нижних дыхательных путей за медицинской помощью обратились 190 человек, 5 из которых впоследствии скончались. При этом у 74 из них был установлен соответствующий этиологический диагноз (определение растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы I иммунохроматографическим методом), а из легочной ткани одного умершего пациента удалось выделить культуру *L. pneumophila* (табл. 5). По данным разных авторов, отдельные виды микроорганизмов рода *Legionella* оказываются причиной ВП в 0,6–16,2% случаев заболевания. Значимость данного возбудителя выше при тяжелом течении пневмонии, а частота выявления во многом зависит от доступности и частоты использования экспресс-тестов на легионеллезную антигенурию. В одном из недавних российских исследований *L. pneumophila* серогруппы I выявлялась у 4,3% пациентов с тяжелой ВП установленной этиологии.

Таблица 5. Эпидемические вспышки «болезни легионеров» в 2003–2007 гг.

Страна	Годы	Количество заболевших, абс.	Количество умерших, абс.
Франция	2003–2004	86	17
Швеция	2004	32	3
Норвегия	2005	55	10
Испания	2006	122	6
Россия	2007	190	5

Pseudomonas (P.) aeruginosa является редким возбудителем ВП, встречается, как правило, у пациентов с муковисцидозом, бронхоэктазами, применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) в фармакодинамических дозах, предшествующей длительной АБТ или наличии в анамнезе колонизации нижних дыхательных путей/ инфекции, вызванной данным возбудителем. Вероятность инфицирования анаэробами полости рта может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, алкоголизме. В то же время их реальный вклад в этиологию ВП подвергается сомнению, т.к. отсутствие антианаэробной активности у назначавшихся АБ в данной когорте больных не влияло на прогноз. Частота встречаемости других бактериальных возбудителей – *Chlamydia psittaci*, *Streptococcus pyogenes* и др. – обычно не превышает 2–3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микромицетами, в России встречаются чрезвычайно редко. В последние годы резко возросло число данных, подтверждающих роль вирусов в этиологии ВП. Проспективные исследования, проведенные в ряде стран Европы (Испании, Нидерландах, Швеции),

свидетельствуют об участии вирусов (в качестве единственного возбудителя, а также в комбинации с бактериальными патогенами) в 20–30% случаев заболевания.

Среди пневмотропных вирусов преобладают вирус гриппа А и риновирус. Реже отмечают участие респираторного синцитиального вируса, корона-вирусов, бокавируса и метапневмовируса человека. В большинстве случаев ВП, вызываемые респираторными вирусами, характеризуются нетяжелым течением, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхо-легочных, сердечно-сосудистых заболеваний или иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений. Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ВП может существенно варьироваться в зависимости от географической

локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл. 6), а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

С практических позиций целесообразно выделять группы больных ВП с учетом сопутствующей патологии (ХОБЛ, СД, ХСН, цереброваскулярные заболевания, хронические заболевания печени, почек с нарушением их функции, алкоголизм и др.), предшествующей АБТ (прием системных АБ в течение ≥ 2 последовательных дней за последние 3 мес.) и тяжести течения заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре, распространении изолятов с приобретенной устойчивостью к АБ, но и в прогнозе (табл. 7).

Таблица 6. Эпидемиологические условия и/или факторы риска, связанные с особыми возбудителями внебольничной пневмонии

Эпидемиологические условия, факторы риска	Часто встречаемый возбудитель
Алкоголизм	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы полости рта, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ХОБЛ и/или курение	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Аспирация	<i>Enterobacterales</i> , анаэробы ротовой полости
Абсцесс легкого	Внебольничный MRSA, анаэробы ротовой полости, эндемичные грибы, <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии
Контакт с экскрементами летучих мышей	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с птицами	<i>Chlamydophila psittaci</i> (при контакте с домашней птицей – «птичий» грипп)
Контакт с грызунами	<i>Francisella tularensis</i>
Контакт с сельскохозяйственными животными или кошками	<i>Coxiella burnetti</i> (ку-лихорадка)
ВИЧ-инфицирование (ранние стадии)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
ВИЧ-инфицирование (поздние стадии)	Возбудители, характерные для ранних стадий, а также <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., атипичные микобактерии (особенно <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Пребывание в гостинице или на круизном теплоходе в предшествующие заболеванию 2 нед.	<i>Legionella</i> spp.
Поездки в юго-западные районы США или проживание там	<i>Coccidioides</i> spp., хантавирусы
Поездки в Юго-Восточную или Восточную Азию или проживание там	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , «птичий» грипп, ТОРС
Вспышка гриппа	Вирусы гриппа А и В, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Кашель > 2 нед. со стридором или рвотой после кашлевых пароксизмов	<i>Bordetella pertussis</i>
Структурные изменения легких (например, бронхоэктазы)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенная наркомания	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Эндобронхиальная обструкция	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Биотерроризм	<i>Bacillus anthracis</i> (сибирская язва), <i>Yersinia pestis</i> (чума), <i>F. tularensis</i> (туляремия)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром (SARS).

Таблица 7. Группы пациентов с внебольничной пневмонией и вероятные возбудители заболевания

Характеристика пациентов	Наиболее вероятные возбудители
ВП нетяжелого течения у лиц без хронических сопутствующих заболеваний*, не принимавших АБ в последние 3 мес.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , респираторные вирусы
ВП нетяжелого течения у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями* и/или принимавшими АБ в последние 3 мес.	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacterales</i> , респираторные вирусы
ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacterales</i> ± респираторные вирусы

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; АБ – антибиотики; * – хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

Резистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии к антимикробным препаратам

Приобретенная устойчивость возбудителей ВП к наиболее часто назначаемым АБ представляет серьезную проблему при выборе эмпирической терапии. Структура антибиотикорезистентности (АБР) существенно зависит от региона. Возможным объяснением этому может быть локальная политика применения АБ. В связи с этим универсальные рекомендации по лечению ВП у взрослых должны модифицироваться с учетом региональных особенностей АБР.

Streptococcus pneumoniae

Распространение лекарственно-устойчивых пневмококков наглядно документировано. Важной проблемой в течение последних 15 лет в РФ является сохраняющаяся тенденция увеличения доли резистентных штаммов *S. pneumoniae* к макролидам и в меньшей степени к β-лактамам. Так, доля резистентных к ампициллину пневмококков, по данным исследования ПеГАС, выделенных в 2020–2021 гг., составила 10%, 2% изолятов были резистентными к цефтриаксону, 10% – чувствительными только при увеличенной экспозиции АБ (табл. 8). Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивыми к β-лактамам, являются возраст > 65 лет, терапия β-лактамами в предшествующие 3 мес., алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. И, хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение АБ, вероятно, играет наиболее существенную роль.

Существенно снизилась чувствительность *S. pneumoniae* и к макролидам. В целом доля резистентных к азитромицину и кларитромицину изолятов, по данным исследования ПеГАС, составила 24 и 21%, соответственно. При этом параллельно отмечаемый рост устойчивости *S. pneumoniae* к клиндамицину может свидетельствовать в пользу широкого распространения в РФ механизма резистентности, связанного с модификацией мишени действия – метилирования рибосом (MLSв-фенотип), что обуславливает

резистентность пневмококка ко всем макролидам, включая 16-членные. Большинство пневмококков, включая пенициллинорезистентные, сохраняют чувствительность к цефтаролину, все – к линезолиду и ванкомицину. Высокая активность *in vitro* также характерна для моксифлоксацина (табл. 8). Следует отметить сохраняющийся высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину и котримоксазолу, несмотря на существенное сокращение их использования в РФ.

Важно отметить имеющиеся место различия в уровне резистентности пневмококков к разным классам препаратов между регионами страны. В целом исследования свидетельствуют о том, что проблема резистентности *S. pneumoniae* к β-лактамам более актуальна для крупных городов. Так, доля резистентных к пенициллину изолятов, выделенных у госпитализированных взрослых пациентов одного из стационаров Москвы в 2022 г., составила 24%; 12% штаммов продемонстрировали устойчивость к цефтриаксону.

Повторные курсы терапии β-лактамами, макролидами или фторхинолонами являются факторами риска резистентности *S. pneumoniae* к соответствующему классу АБ.

Haemophilus influenzae

Основной механизм резистентности *H. influenzae* к β-лактамам связан с продукцией ферментов β-лактамаз, гидролизующих аминокпенициллины. Как показывает исследование ПеГАС, уровень устойчивости к ампициллину среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ в 2020–2021 гг. достигал 16,7%, к амоксициллину + клавуланату – 5,8%. Уровень резистентности к цефалоспорином III поколения составил 2%, к фторхинолонам – 5–6%. Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* отмечался к котримоксазолу (табл. 9).

Внебольничный метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*

Как указывалось выше, в последнее время в мире наблюдается рост числа пневмоний, вызванных внебольничными штаммами MRSA (CA-MRSA). Эти штаммы эпидемиологически, гено- и фенотипически отличаются от госпитальных изолятов MRSA. Они устойчивы к меньшему числу АБ, в отличие

Таблица 8. Чувствительность клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в РФ в 2020–2021 гг. (n = 390)

Антибиотик	Распределение изолятов, %			МПК, мг/л	
	Ч	У	Р	50%	90%
Пенициллин G	73,3*	18,5*	8,2*	0,03	2
Ампициллин	84,4*	5,6*	10*	0,03	2
Цефтриаксон	88*	9,7*	2,3*	0,03	1
Цефтаролин	100	–	0	0,01	0,13
Азитромицин	73,1	2,6	24,4	0,03	128
Кларитромицин	73,9	4,9	21,3	0,03	128
Клиндамицин	85,9	–	14,1	0,03	128
Левифлоксацин	–	98,7	1,3	1	1
Моксифлоксацин	99	–	1	0,13	0,13
Тетрациклин	70,5	4,4	25,1	0,25	32
Триметоприм + сульфаметоксазол	71	5,6	23,3	0,25	8
Линезолид	100	–	0	0,5	1
Ванкомицин	100	–	0	0,25	0,25
Эртапенем	91,8	–	8,2	0,03	0,5

Примечание: Ч – чувствительные; У – чувствительные при увеличенной экспозиции антибиотика; Р – резистентные (критерии EUCAST 2022 г.); МПК – минимальная подавляющая концентрация; * – для всех типов инфекций, кроме менингита.

Таблица 9. Чувствительность клинических изолятов *Haemophilus influenzae* к антибиотикам в РФ в 2020–2021 гг. (n = 138)

Антибиотик	Распределение изолятов, %			МПК, мг/л	
	Ч	У	Р	50%	90%
Ампициллин	83,3*	–	16,7*	0,5	2
Амоксициллин + клавулановая кислота в/в	94,2	–	5,8*	0,5	2
Цефтриаксон	100*	–	0*	0,01	0,03
Цефтаролин	97,8	–	2,2	0,02	0,03
Цефиксим	97,8	–	2,2	0,06	0,06
Азитромицин**	99,3	–	0,7	0,5	1
Кларитромицин**	99,3	–	0,7	4	8
Ципрофлоксацин	94,2	–	5,8	0,02	0,02
Левифлоксацин	94,2	–	5,8	0,02	0,02
Моксифлоксацин	94,9	–	5,1	0,02	0,06
Тетрациклин	97,8	–	2,1	1	1
Триметоприм + сульфаметоксазол	62,3	8	29,7	0,03	8
Эртапенем	100	–	0	0,06	0,25

Примечание: Ч – чувствительные; У – чувствительные при увеличенной экспозиции антибиотика; Р – резистентные (критерии EUCAST 2022 г.); МПК – минимальная подавляющая концентрация; в/в – внутривенно; * – для всех типов инфекций, кроме менингита; ** – нет критериев, только эпидемиологическая «точка отсечения».

от госпитальных штаммов MRSA, и часто экспрессируют новый ген *SCCmec* (тип IV). Помимо этого, некоторые из CA-MRSA продуцируют лейкоцидин *Panton–Valentine* – токсин, обуславливающий тяжелое/осложненное течение пневмонии (деструкция/абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры) у молодых ранее здоровых лиц. В РФ описаны случаи носительства и развития пневмоний у детей, вызванных CA-MRSA. Однако масштаб проблемы, в т. ч. актуальность данного возбудителя для взрос-

лых с ВП на данный момент окончательно не определена.

В целом для РФ характерна относительно низкая частота MRSA при внебольничных инфекциях и распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных MRSA. По данным ресурса «Карта антибиотикорезистентности» за период 2018–2021 гг., резистентными к оксацилину были 10% из протестированных внебольничных изолятов *S. aureus*.

Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая АБТ. Факторы риска инфицирования CA-MRSA могут отличаться. К ним, например, также относятся работа или проживание в организованном коллективе (казармы для военнослужащих, места временного размещения беженцев и др.), ВИЧ-инфекция, занятие контактными видами спорта, отсутствие водопровода в доме, потребление наркотиков внутривенно.

Другие возбудители

Одной из потенциальных проблем может быть распространение в РФ изолятов *M. pneumoniae*, устойчивых к макролидам. По данным небольшого исследования, выполненного в РФ в 2017–2019 гг., макролидорезистентный генотип *M. pneumoniae* выявлен у 4 из 42 (9,5%) молодых пациентов с ВП. В то же время клиническое значение этого феномена пока неясно, так как все пациенты получали макролиды в стандартных дозировках с положительным исходом. Требуется также тщательного мониторинга распространения среди внебольничных энтеробактерий изолятов, вырабатывающих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что определяет их нечувствительность к цефалоспорином III–V поколения, а также *P. aeruginosa*, большинство изолятов которой отличаются экстремальной резистентностью к АБ.

Распространенность энтеробактерий БЛРС (+) у пациентов с ВП варьируется в разных странах. Частота выявления данной группы возбудителей при ВП в РФ неизвестна. Однако, учитывая рост в популяции доли лиц старческого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями, частыми госпитализациями и применением системных АБ, актуальность данной проблемы может значительно возрасти в ближайшие годы. Данные по чувствительности к АБ внебольничных респираторных изолятов *P. aeruginosa* в РФ крайне ограничены и малоспецифичны. Факторы риска присутствия АБР/ «проблемных» возбудителей ВП обобщены на рис. 2.

Клинические и рентгенологические признаки внебольничной пневмонии

Общие принципы клинической диагностики

В общем виде ключевые характеристики ВП могут быть сформулированы следующим образом. Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на острый кашель, одышку, отделение мокроты и/или боль в грудной клетке, связанную с дыханием. Больные, переносящие ВП, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам. Информация, получаемая при физическом обследовании, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих заболеваний. Классическими объективными признаками ВП яв-

Пенициллинорезистентный пневмококк

- Проживание / недавнее посещение регионов с высокой частотой ПРП
- Возраст > 65 лет
- Терапия β-лактамом АБ ≤ 3 мес.
- Хронические сопутствующие заболевания (СД, ХСН, ХОБЛ и др.)
- Алкоголизм
- Иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия
- Тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения

Pseudomonas aeruginosa

- Терапия системными ГКС
- Муковисцидоз
- Бронхоэктазы
- Недавний прием системных АБ, особенно несколько курсов
- Предшествующая колонизация или инфекция *P. aeruginosa*
- Тяжелая ХОБЛ

MRSA

- Колонизация / инфекция MRSA в анамнезе
- Недавно перенесенные операции
- Недавняя госпитализация
- Пребывание в доме престарелых
- Постоянный в/в катетер
- Диализ
- Недавний прием системных АБ

БЛРС (+) энтеробактерии

- Недавняя госпитализация
- Недавний прием системных АБ
- Старческий возраст
- Наличие СД
- Инфекция БЛРС (+) энтеробактериями в анамнезе

Рис. 2. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных и «проблемных» возбудителей внебольничной пневмонии

Примечание: ПРП – пенициллинорезистентный пневмококк; АБ – антибиотик; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГКС – глюкокортикостероиды; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

ляются укорочение перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания.

Следует учитывать, что такие симптомы и признаки ВП, как остролихорадочное начало заболевания, боль в груди и т. д., могут не выявляться, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70%, а актуальная клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко у пожилых больных ВП дебютирует симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.

При тяжелой ВП клиническая картина заболевания может дополняться развитием септического шока (СШ), ОДН и/или другой органной дисфункции. Плевральный выпот, как правило ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев.

Диагностические исследования при внебольничной пневмонии

Лучевая диагностика и другие инструментальные исследования

Предположение о ВП, основанное на наличии определенных клинических симптомов (кашель, лихорадка, продукция мокроты, плевральные боли в грудной клетке), должно быть подтверждено результатами доступного метода лучевой диагностики, обычно рентгенографией органов грудной клетки (ОГК). Физическое обследование, обнаруживающее синдром уплотнения легочной ткани, является важным компонентом диагностики, но менее чувствительным и специфичным, чем визуализирующие исследования.

Рентгенологическое исследование больных известной или предполагаемой ВП направлено на обнаружение очагово-инфильтративного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления.

Лучевое исследование больных пневмонией должно начинаться с обзорной рентгенографии ОГК в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в прямой и правой боковой проекциях в связи с более высокой частотой встречаемости правосторонней ВП. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях.

Основной рентгенологический признак пневмонии — локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения при ВП чаще носят 1-сторонний характер, распространяются на 1–2 бронхолегочных сегмента.

Рентгенологические признаки пневмонии определяются типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса. Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) при пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при компьютерной томографии (КТ), а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония.

Интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло») наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании он характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом матового стекла определяется при КТ легких высокого разрешения — видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные, они могут быть не видны при обычном рентгенологическом исследовании и выявляются при КТ. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных, центрилобулярных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутривидольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония. При небактериальной инфекции нижних дыхательных путей могут возникать 2-сторонние диффузные изменения.

При наличии 2-сторонней инфильтрации в задних отделах легких всегда следует проводить дифференциальный диагноз с аспирационной пневмонией.

Следует иметь в виду, что у части пациентов с ВП, особенно на ранней стадии заболевания, при наличии иммуносупрессии патологические изменения на рентгенограммах ОГК отсутствуют. В этих случаях рентгенография может быть дополнена рядом других исследований, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в т. ч. скрытые легочные поражения, полостные

изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражения перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биопсией легкого, дифференцировать легочные и плевральные изменения.

Выделяют следующие основные показания к КТ легких при обследовании пациента с подозрением на ВП:

1. У больного с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют или имеют косвенный характер (например, изменение легочного рисунка).
2. При рентгенологическом исследовании пациента с предполагаемой по клиническим данным пневмонией выявлены нетипичные для этого заболевания изменения.
3. Имеет место рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предшествующем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 1 мес. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный в т. ч. злокачественным новообразованием, или другое заболевание легкого.

Рентгеноскопия не является в настоящее время рутинным методом исследования при ВП. Ее применение ограничено клиническими ситуациями, в которых необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Изменение положения тела при рентгеноскопии позволяет выявить смещение свободного плеврального выпота и наметить место выполнения плевральной пункции.

Ультразвуковая (УЗ) диагностика широко используется для оценки состояния плевры и плевральной полости при развитии парапневмонических экссудативных плевритов. УЗИ позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью определять наличие плеврального выпота, оценивать его характеристики (вероятный трансудат или экссудат), выявлять пациентов с подозрением на наличие эмпиемы плевры. В последние годы накапливаются данные о высокой информативности УЗИ легких в диагностике ВП. Исследование выполняется по специальному протоколу и, при наличии опытного специалиста, по диагностической точности не уступает лучевым методам исследования. Неинвазивность, быстрота выполнения, доступность приборов, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать УЗИ легких как важный «прикроватный» метод диагностики пневмонии, который особенно актуален у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при невозможности выполнения или недоступности КТ в случае высокой клинической вероятности пнев-

монии, но отсутствии инфильтрации на рентгенограммах ОГК.

Важным методом обследования пациентов с ВП является пульсоксиметрия. Это простой неинвазивный метод выявления ДН, использующийся для оценки потребности в респираторной поддержке и оценки ее эффективности.

Лабораторные исследования

Перечень лабораторных тестов при ВП разнообразен и включает в себя определенный набор, рекомендованный всем больным, и дополнительные исследования, которые выполняются при наличии показаний.

К первой группе относится развернутый общий анализ крови. Для ВП как заболевания преимущественно бактериальной этиологии характерны развитие лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением доли палочкоядерных форм нейтрофилов (> 10%), а в некоторых случаях и появлением юных форм, относительный лимфоцитоз.

Биохимические анализы крови (функциональные тесты печени, почек, гликемия электролиты, альбумин и др.), исследование свертывающей способности крови не дают какой-либо специфической информации при ВП, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, что имеет прогностическое значение, оказывать влияние на выбор лекарственных средств и/или режимов их применения.

Среди других лабораторных тестов определенное диагностическое значение имеют сывороточные биомаркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ). Количественное определение их уровня в сыворотке крови облегчает дифференциальную диагностику пневмонии с инфекциями нижних дыхательных путей вирусной природы, используется для оценки прогноза, определения оптимальной продолжительности АБТ.

Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика при ВП включает в себя: микроскопию и культуральное исследование респираторных образцов, венозной крови, плевральной жидкости; диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления трудно- или некультивируемых бактериальных возбудителей и респираторных вирусов; иммуносерологические исследования; экспресс-тесты.

Целесообразность проведения микробиологических исследований при ВП определяется рядом факторов.

- Мониторинг структуры возбудителей и их чувствительности к АБ необходим для адекватного формирования рекомендаций по эмпирическому выбору препаратов у разных категорий пациентов и их своевременной коррекции.
- Своевременно выполненные микробиологические исследования позволяют скорректировать

АБТ у конкретного пациента – в частности, при выделении необычного возбудителя, который не принимался в расчет при выборе препаратов для эмпирической терапии и/или в случае неожиданного профиля его резистентности к АБ.

- Исследования, направленные на выявление ряда потенциальных возбудителей, имеют важное эпидемиологическое значение с точки зрения профилактики эпидемий и выявления фактов биотерроризма.
- В то же время микробиологическая диагностика при ВП отличается некоторыми особенностями.
- Возбудителями могут быть довольно большой круг микроорганизмов из разных классов, что определяет широкий перечень биологических материалов и методов их исследования.
- Материал, использующийся для микробиологической диагностики, чаще всего оказывается контаминированным микрофлорой верхних дыхательных путей и полости рта, что затрудняет интерпретацию полученных данных.
- Микроорганизмы порядка *Enterobacteriales* и *S. aureus*, являясь нечастыми возбудителями ВП, могут колонизировать мокроту и «маскировать» выявление других возбудителей, в частности пневмококка.
- Предшествующая АБТ искажает первичную этиологию заболевания и затрудняет постановку этиологического диагноза.

Бактериоскопия и культуральное исследование респираторных образцов

Наиболее распространенным клиническим материалом для культуральной диагностики ВП является свободно отделяемая мокрота, реже используется индуцированная мокрота, трахеальный аспират (ТА) и инвазивные образцы – БАЛ, материал, полученный при бронхоскопии и защищенной браш-биопсии. Культуральный метод исследования, предполагающий посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды и последующую идентификацию выделенных возбудителей, играет ключевую роль в выявлении *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерий, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий (НФБ). Важным преимуществом данного метода является получение жизнеспособной культуры предполагаемого возбудителя и возможность определения его чувствительности к АБ. Результативность культуральной диагностики мокроты варьируется и в немалой степени зависит от качества материала, его последующей транспортировки, быстроты обработки, соответствия известным цитологическим критериям, отсутствия предшествующей АБТ и опыта специалиста, интерпретирующего результаты.

Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий каче-

ственной мокроты – наличие ≥ 25 полиморфноядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток при просмотре 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа.

При варьирующихся показателях чувствительности и специфичности бактериоскопия может использоваться для ранней этиологической диагностики ВП, вызванной пневмококками (характерно наличие большого количества грамположительных диплококков в мазке гнойной мокроты при окраске по Граму), помогает в правильной интерпретации результатов культурального исследования в случае выделения других условно-патогенных микроорганизмов. Бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных специальными методами, применяется в диагностике поражений легких, вызванных такими микроорганизмами, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*.

Этиологический диагноз ВП при бактериологическом исследовании мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов. При выделении условно-патогенных микроорганизмов, которые могут быть частью нормальной микрофлоры, таких как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерии, оценка их этиологической значимости определяется в совокупности с данными клинической картины и бактериоскопии окрашенного по Граму мазка. Следует отметить, что значимость культурального исследования мокроты возрастает и при подозрении на инфицирование редкими возбудителями, например CA-MRSA, *P. aeruginosa*, так как их выявление требует совершенно иного подхода к АБТ. Существенным объективным ограничением культурального исследования мокроты является то обстоятельство, что $\geq 40\%$ больных не могут откашливать мокроту или собрать ее в необходимое время – до начала АБТ.

Для этиологической диагностики ВП могут использоваться другие респираторные образцы, в первую очередь ТА и БАЛ. Однако получение большинства из них сопряжено с некоторыми техническими сложностями и требует участия квалифицированного персонала. Исследование ТА целесообразно в первую очередь выполнять всем больным тяжелой ВП, нуждающимся в ИВЛ, а БАЛ – у пациентов с иммунодефицитом, а также в случае неэффективности стартовой АБТ и необходимости дальнейшего диагностического поиска. Клинически значимыми считаются микроорганизмы, выделенные из БАЛ в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл, из биоптата, полученного с помощью защищенных щеток, – $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Очевидно, что отрицательный результат бактериологического исследования респираторного образца также может быть клинически значимым. Так, например, если из образца мокроты хорошего качества или ТА не удалось выделить *S. aureus* или грамотрицательные бактерии, это следует рассматривать как серьезное указание на отсутствие их этиологической роли в данном эпизоде ВП. Таким образом,

возможна ранняя деэскалация АБТ с отменой препаратов, активных против указанных возбудителей.

Исследование гемокультуры

Бактериemia может встречаться при инфицировании разными возбудителями (энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*), однако наиболее часто выявляется при ВП пневмококковой этиологии. Исследование крови культуральным методом характеризуется высокой специфичностью, однако чувствительность метода является достаточно низкой. Так, частота положительных результатов гемокультуры в когорте госпитализированных пациентов с ВП, по данным нескольких зарубежных исследований, варьировалась от 5 до 14%. Частота положительных результатов гемокультуры зависит от тяжести течения ВП, присутствия факторов риска бактериемии, предшествующей АБТ и соблюдения правил получения, хранения и транспортировки клинического материала. Так, получение образцов крови на фоне АБТ как минимум в 2 раза снижало результативность данного метода исследования. Повышению диагностической ценности метода способствует соблюдение правил сбора образцов: необходимо получение оптимального объема крови, составляющего у взрослых 20–30 мл, при этом соотношение крови с питательной средой должно быть 1 : 5 – 1 : 10. Кровь получают при венепункции из 2 разных периферических вен, что снижает частоту ложноположительных результатов исследования; для посева предпочтительно использовать коммерческие флаконы с питательными средами.

Бактериологическое исследование крови рекомендуется проводить всем больным с тяжелой ВП из-за более высокой вероятности выделения возбудителя, в т. ч. нечувствительного к эмпирически назначенным АБ. Данное исследование также показано больным с тяжелыми нарушениями иммунитета и сниженными возможностями «самостоятельной» элиминации возбудителя из крови, например при асплении или дефиците комплемента. Более высокая вероятность обнаружения бактериемии характерна также для больных ВП с хроническими диффузными заболеваниями печени, лейкопенией.

Исследование плевральной жидкости

Исследование плевральной жидкости предусматривает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму или другими методами (например, с целью выявления микобактерий), с последующим культуральным исследованием. Оно выполняется при наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя > 1 см). При исследовании возможно выявление как аэробных, так и анаэробных возбудителей. Результативность культурального исследования плевральной жидкости невелика, но влияние его положительного результата на тактику ве-

дения больного с точки зрения выбора и необходимости дренирования плевральной полости трудно переоценить. Так как плевральная жидкость в норме стерильна, данный образец при соблюдении правил получения, хранения и транспортировки отличается 100%-ной специфичностью.

Принципы выявления и идентификации микроорганизмов при исследовании плевральной жидкости и определения чувствительности к АБ аналогичны исследованию других респираторных образцов.

Антигенные тесты

Среди быстрых методов этиологической диагностики ВП наибольшее клиническое значение имеют коммерческие тесты для обнаружения в моче антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* I серогруппы. Для экспресс-диагностики пневмококковой ВП используется иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида в моче. Тест демонстрирует приемлемую чувствительность (70–75%) и достаточно высокую специфичность (> 90%) при ВП, по сравнению с культуральными методами. Его использование особенно актуально в случаях тяжелой ВП, при невозможности получения качественного респираторного образца и обследовании пациентов, получающих системную АБТ. Чувствительность иммунохроматографического теста для выявления *L. pneumophila* у пациентов с тяжелой ВП > 85%, специфичность – 95%. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноза легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза.

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не выявлено положительного влияния выполнения экспресс-тестов на исходы у пациентов с ВП, однако в наблюдательных исследованиях продемонстрировано их благоприятное влияние на прогноз. Ранняя идентификация возбудителей с помощью экспресс-тестов позволяет скорректировать режим стартовой АБТ.

Следует иметь в виду наличие ряда ограничений при интерпретации тестов на антигенурию. Так, экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому они имеют диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания. Экспресс-тест на пневмококковую антигенурию может быть ложноположительным при носительстве *S. pneumoniae* и у лиц с ХОБЛ. Экспресс-тесты для определения антигенов вирусов гриппа А и В также дают возможность установить этиологический диагноз в течение 15–30 мин. Диагностическая ценность теста зависит от его вида, исследуемого материала, длительности заболевания и возраста пациента. В большинстве случаев чувствительность тестов со-

ставляет 50–90% у взрослых, а специфичность приближается к 100%.

В настоящее время разработаны комбинированные иммунохроматографические тесты, предназначенные для одновременного выявления вирусов гриппа с их дифференциацией (А или В) и SARS-CoV-2. К их преимуществам помимо скорости получения результата можно отнести возможность установления диагноза в эпидемиологических целях, особенно в стационарах, когда необходимо принимать профилактические меры против распространения инфекции, а также ограничение использования АБ, в первую очередь при выявлении SARS-CoV-2.

Молекулярно-генетические методы

Среди молекулярных методов для этиологической диагностики ВП наиболее часто используется ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Молекулярно-генетические методы являются наиболее значимыми для выявления трудно- или некультивируемых бактериальных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *L. pneumophila* и респираторных вирусов). Более информативным для диагностики при ВП является клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота, ТА, БАЛ), но при невозможности их получения может исследоваться объединенный респираторный мазок из носоглотки и задней стенки глотки.

Следует отметить, что в настоящее время доступны мультиплексные тест-системы, предполагающие одновременное выявление в исследуемом материале ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, РНК/ДНК многих респираторных вирусов, в частности респираторно-синцитиального вируса (РСВ), метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавируса, риновирусов. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В, определить субтип вируса гриппа А – например, пандемический вариант А(Н1N1)рdm2009 и высокопатогенные вирусы гриппа птиц.

Для диагностики тяжелой ВП на основе мультиплексной ПЦР разработана панель диагностических тестов *Unyvero® HPN Panel (Curetis, Германия)*, которая позволяет проводить анализ биоматериала в полностью автоматизированном формате в едином картридже с помощью соответствующей системы *Unyvero A50*. Данная панель тестов обеспечивает выявление широкого спектра бактериальных возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, и одновременно выявлять спектр наиболее значимых генетических детерминант АБР. Анализируемым материалом является ТА или БАЛ.

Иммуносерологические исследования

Иммуносерологические исследования имеют ограниченное значение в диагностике ВП ввиду вариабельной чувствительности и специфичности методов и рассматриваются как альтернативные либо

дополнительные методы выявления трудно- или некультивируемых бактериальных возбудителей и респираторных вирусов.

Серологическая диагностика микоплазменной пневмонии направлена на выявление антител к антигенам *M. pneumoniae* разными методами, чаще иммуноферментным анализом (ИФА) и его модификациями. Первичный иммунный ответ характеризуется синтезом антител класса иммуноглобулинов (Ig) М через 1–3 нед. с момента инфицирования, обнаружение которых свидетельствует об острой фазе инфекции. Иммуноглобулины класса G появляются к концу 3–4-й нед. болезни. Свидетельством острой или недавно перенесенной микоплазменной инфекции следует считать как минимум 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках, собранных с интервалом не менее 3 нед.

Для выявления *C. pneumoniae* чаще всего используются реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и ИФА. Критерием острой хламидийной инфекции считается выявление титра антител класса IgM $\geq 1 : 16$ в одиночной сыворотке или 4-кратное повышение уровня IgG в парных сыворотках.

При использовании серологических методов диагностики хламидийной ВП следует учитывать ряд известных ограничений: при первом эпизоде заболевания при получении парных сывороток с разницей в 3–4 нед. у части пациентов иммунологический ответ не выявляется; при повторном эпизоде хламидийной инфекции IgM могут выявляться в низком титре или отсутствовать, а нарастание уровня антител класса IgG отмечается в более ранние сроки – уже на 1–2-й нед. болезни.

Серологическая диагностика легионеллезной инфекции включает методы непрямой иммунофлюоресценции, ИФА и его модификации. Чувствительность серологических методов варьируется от 41 до 94%. Получение образцов крови при подозрении на легионеллез производят в первые дни и не ранее 14–21-го дня заболевания; диагностическим критерием является не менее чем 4-кратное повышение титра антител в парных сыворотках. Реакция прямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять *Legionella spp.* при исследовании инвазивных респираторных образцов и плевральной жидкости в острый период заболевания. Однако чувствительность этого метода составляет 25–70%, а специфичность еще более вариабельна.

В повседневной практике диагностические исследования, направленные на установление этиологии ВП, у амбулаторных больных не являются обязательными, так как их выполнение не оказывает значимого влияния на тактику лечения и прогноз. Их проведение целесообразно у отдельных категорий пациентов, например при неэффективности стартовой АБТ, подозрении на инфицирование конкретным возбудителем с учетом клинических, эпидемиологических факторов риска. Наиболее оправданно проводить тестирование на вирусы гриппа, учитывая

Таблица 10. Клинические показания для развернутого диагностического обследования пациентов с внебольничной пневмонией

Клинический сценарий	Исследование гемокультуры	Культуральное исследование мокроты	Определение антигена <i>Legionella pneumophila</i> в моче	Определение антигена <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче	Другие
Направление в ОРИТ	×	×	×	×	×*
Неэффективность амбулаторной антибактериальной терапии	–	×	×	×	–
Деструкция легочной ткани	×	×	–	–	×**
Лейкопения	×	–	–	×	–
Алкоголизм	×	×	×	×	–
Хронические тяжелые заболевания печени	×	–	–	×	–
Тяжелые обструктивные/структурные заболевания легких	–	×	–	–	–
Аспления (анатомическая или функциональная)	×	–	–	×	–
Недавние поездки (в течение последних 2 нед.)	–	–	×	–	×***
Положительный результат теста на антигены <i>L. pneumophila</i> в моче	–	× [#]	НП	–	–
Положительный результат теста на антигены <i>S. pneumoniae</i> в моче	×	×	–	НП	–
Плевральный выпот	×	×	×	×	× ^{##}

Примечание: * – трахеальный аспират, если пациент интубирован, возможно исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа; ** – исследование на микромицеты и туберкулез; *** – см. табл. 6; [#] – специальные среды для *L. pneumophila*; ^{##} – торакоцентез и посев плевральной жидкости; НП – неприменим; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

доступность быстрых диагностических тестов непосредственно на месте лечения больного и возможность специфической терапии пациентов с факторами риска осложнений.

Всем госпитализированным пациентам с ВП целесообразно выполнять микроскопию мазка мокроты, окрашенного по Граму, и культуральное (бактериологическое) исследование качественных образцов для выделения возбудителя и определения его чувствительности к АБ. Пациентам с тяжелой ВП (табл. 10) дополнительно к респираторному образцу (мокрота, ТА, БАЛ) до начала АБТ рекомендуется исследование гемокультуры; среди некультуральных методов у данной группы больных обязательными являются экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии и исследование респираторного образца на грипп с использованием быстрых тестов и/или методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа).

Особенности внебольничной пневмонии, вызванной различными возбудителями

Несмотря на невысокую информативность клинического подхода в предсказании этиологии ВП, практикующий врач должен иметь представ-

ление не только об общих признаках заболевания, но и об отличительных особенностях ВП определенной этиологии.

Пневмококковая крупозная пневмония

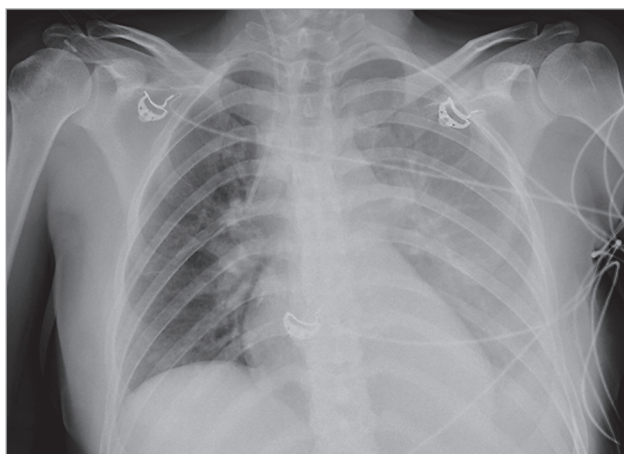
Ярким примером комплекса характерных признаков, свидетельствующих о пневмококковой этиологии заболевания, является крупозная пневмония. Болезнь начинается остро, с потрясающего озноба и быстрого повышения температуры тела до 39–40 °С, болей в груди на стороне поражения, усиливающихся при вдохе и кашле.

Продромальные симптомы редко предшествуют пневмонии. Иногда за несколько дней до начала болезни пациент отмечает насморк, боль в горле, головную боль, утомляемость, потерю аппетита. Кашель вначале сухой, но на 2–3-й день обычно начинает отделяться вязкая слизистая мокрота, имеющая ржавый или бурый цвет («диагноз пневмонии лежит на дне плевательницы»). Высокая лихорадка, отмечаемая в первые часы болезни, в последующем сохраняется с небольшими колебаниями. Дыхание поверхностное, учащенное до ≥ 40 мин⁻¹, пульс возрастает до 100–120 мин⁻¹. Пораженная сторона грудной клетки отстает при дыхании.

Принято считать, что динамика перкуторного звука и аускультации зависит от фазы воспалитель-

ного процесса. В первые дни (фаза гиперемии) над пораженным отделом легкого перкуторный звук имеет коробочный оттенок, дыхание ослаблено с удлиненным выдохом. В дальнейшем быстро нарастает тупость, соответствующая пораженной доле легкого. В начале следующей фазы развития болезни (фаза опеченения) выслушивается нежная крепитация. Дыхание над этой зоной бронхиальное. В фазе разрешения перкуторная тупость ослабевает, бронхиальное дыхание сменяется жестким, вновь начинают выслушиваться крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы.

К рентгенологическим признакам крупозной пневмонии относятся массивность поражения, захватывающего нередко целую долю легкого, отчетливая плевральная реакция. Наиболее характерные изменения наблюдаются в фазе опеченения (уплотнения) легочной ткани. При КТ ОГК на фоне воспалительной инфильтрации отчетливо прослеживается воздушная бронхограмма, что позволяет уверенно отличить пневмонию от ателектаза легкого (рис. 3).



Стафилококковая пневмония

Пневмония стафилококковой этиологии отличается исходной тяжестью, рефрактерностью к проводимой терапии, высоким удельным весом неблагоприятных исходов. Заболевание начинается постепенно в течение 2–3 дней повышением температуры тела, выраженной одышкой, болью в груди, кашлем. Кровохарканье, по данным разных авторов, встречается в 25–65% случаев. Тяжесть течения не соответствует размерам обнаруживаемого вначале воспалительного очага. Над участком поражения отмечают притупленный перкуторный звук, ослабленное дыхание, немногочисленные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Классическим рентгенологическим признаком ВП стафилококковой этиологии является деструкция легочной ткани. При этом в начале заболевания визуализируются круглые или разлитые тени, разбросанные с обеих сторон (рис. 4). Затем на фоне инфильтрации появляются округлые тонкостенные полости, локализованные вначале в прикорневых отделах. Они отличаются

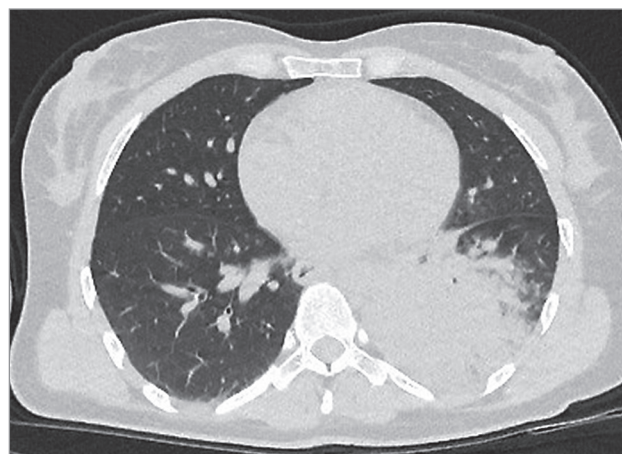


Рис. 3. Пневмококковая внебольничная пневмония тяжелого течения. Обзорная рентгенограмма и компьютерная томография органов грудной клетки
Примечание: в нижней доле левого легкого определяется массивная инфильтрация легочной ткани (консолидация).

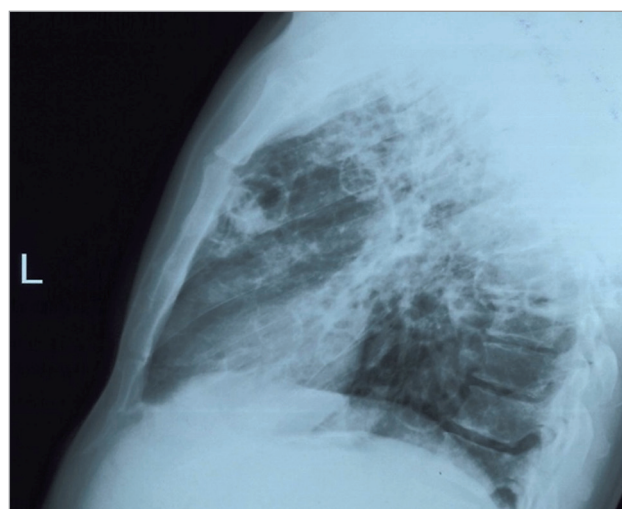


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus*; стафилококковая буллезная пневмопатия
Примечание: 2-стороннее поражение легких очагово-сливного характера с наличием множественных кольцевидных теней просветления.

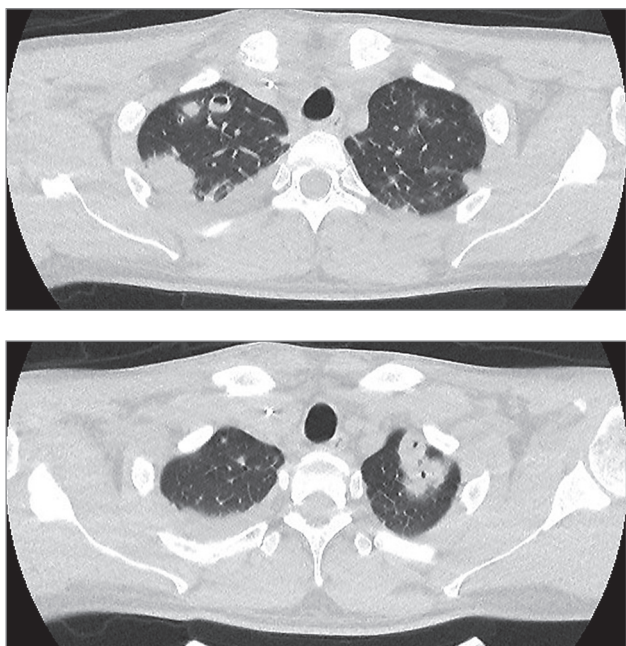


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана и бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*
Примечание: 2-стороннее поражение легких с множественными разнокалиберными инфильтратами и очагами деструкции; 2-сторонний плевральный выпот.

быстрой изменчивостью формы и величины, достигают иногда гигантских размеров.

Рентгенологическая картина динамична: инфильтрация легочной ткани постепенно распространяется, меняет свою конфигурацию, отмечается исчезновение одних теней и возникновение новых. Количество выделяемой мокроты не соответствует величине и числу быстро меняющихся полостей. В периферической крови отмечается высокий нейтрофильный лейкоцитоз, реже — лейкопения, но обязательно с резким палочкоядерным сдвигом (иногда до метамиелоцитов) и токсигенной зернистостью нейтрофилов.

Стафилококковая пневмония является частым осложнением инфекционного эндокардита и сопутствующей бактериемии. При этом заболевание может развиваться без классических клинических проявлений (нередко отсутствуют кашель, одышка, боли в грудной клетке) и выявляться при обследовании в рамках диагностического поиска, предусматривающего выполнение визуализирующих исследований ОГК (рис. 5).

Клебсиеллезная (фридлендеровская) пневмония

Принято считать, что по массивности участка поражения, своеобразной окраске мокроты кровяным пигментом, тяжести течения пневмония, вызываемая *K. pneumoniae*, сходна с крупозной ВП. Заболевание нередко развивается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. *K. pneumoniae* часто становятся причиной сливных (псевдолобарных) пневмоний.

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39–40 °С, боли в грудной клет-



Рис. 6. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*
Примечание: справа в проекции верхней доли выявляется интенсивная однородная инфильтрация легочной ткани, нижней доли — множественные очагово-сливные тени; слева в проекции среднего легочного поля определяется участок инфильтрации средней интенсивности.

ке, кашля с гнойной или кровянистой мокротой. Воспалительные инфильтраты быстро сливаются в обширную зону. В 75% случаев пневмония имеет 1-стороннюю локализацию, преимущественно в задних отделах правого легкого. Уже в первые дни болезни могут обнаруживаться множественные бесформенные просветления, обусловленные распадом и расплавлением легочной паренхимы. Реакция корней легких и плевры бывает значительно выражена.

К особенностям симптоматики относят скудное количество хрипов над участками перкуторно определяемой тупости. Выраженная интоксикация дополняется ранним развитием ДН. Содержание лейкоцитов в крови остается нормальным или отмечается умеренный лейкоцитоз. Особенностью заболевания является нередкое осложнение в виде эмпиемы плевры. Фридлендеровская пневмония часто имеет тенденцию к затяжному течению, продолжаясь несколько недель и даже месяцев. На рис. 6 и 7 представлены рентгенограмма и КТ ОГК пациентов с клебсиеллезной ВП.

Пневмония, вызванная *P. aeruginosa*

Пневмония, обусловленная синегнойной палочкой, характеризуется тяжелым прогрессирующим течением. Нередко заболеванию предшествуют симптомы поражения верхних дыхательных путей, за которыми следуют лихорадка с ознобом, выраженная одышка, кашель с выделением гнойной, иногда кровянистой мокроты. Некоторые авторы отмечают особенности температурной кривой, которая, в отличие от пневмоний другой этиологии, характеризуется максимальными показателями в утренние часы. Другим отличительным признаком ВП, обусловленной *P. aeruginosa*, является относительная брадикардия. Хотя заболевание часто сопровождается развитием эмпиемы плевры, боль

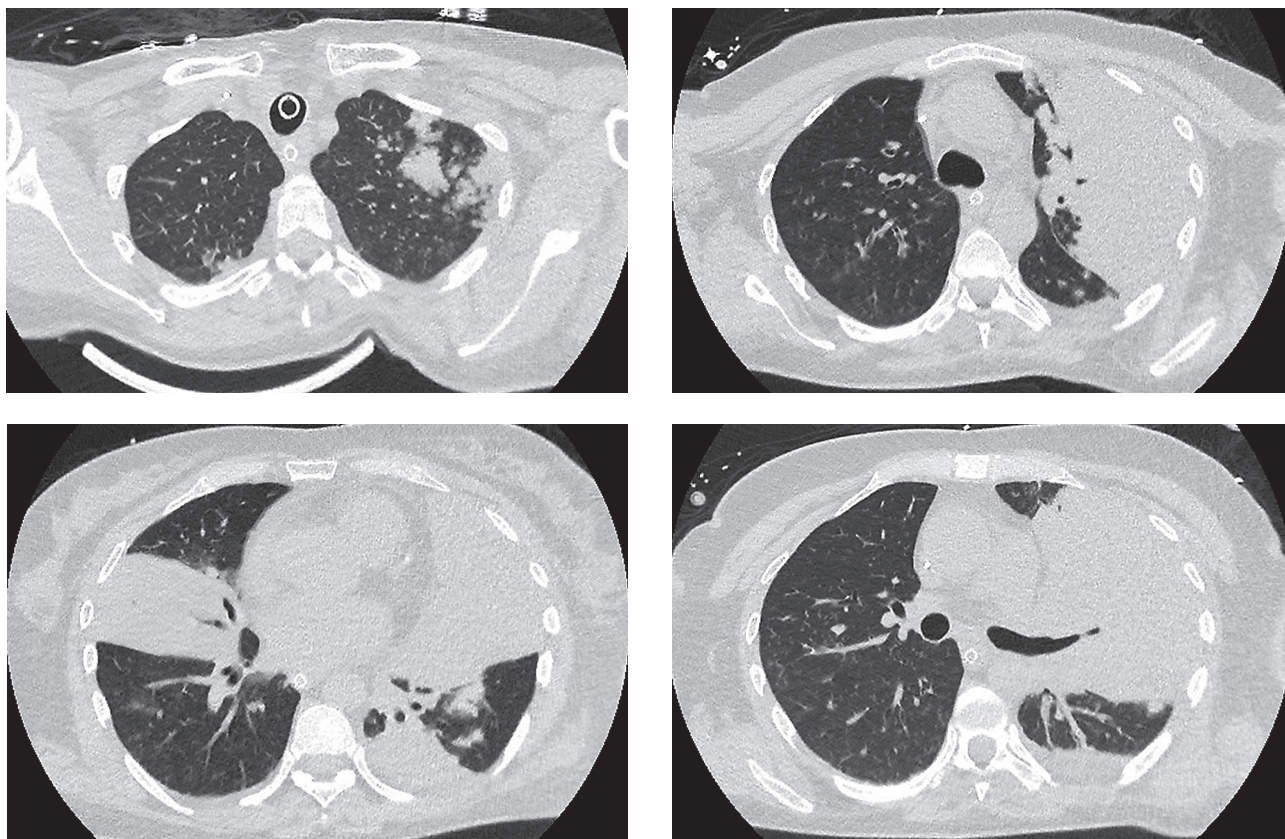


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки, злоупотребляющей алкоголем, с тяжелой ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Примечание: в средней доле правого легкого, в верхней доле и S9 и S10 левого легкого выявляется гомогенная инфильтрация с воздушной бронхограммой. В остальной паренхиме – множественные перибронхиальные зоны уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», местами переходящие в консолидацию.

в грудной клетке является нехарактерным симптомом. Анализ периферической крови в первые дни заболевания не выявляет существенных отклонений, в последующем развивается гиперлейкоцитоз, иногда – эозинофилия. Напротив, лейкопения является нехарактерным признаком пневмонии. Если заболевание осложняется бактериемией, то в ряде случаев появляются характерные признаки поражения кожи – пузырьки, которые быстро превращаются в пустулы и гангренозные язвы с нечеткими краями пурпурного цвета.

Рентгенологическое исследование выявляет мультифокальную 2-стороннюю инфильтрацию, которая часто распространяется на все доли. Данные о частоте формирования абсцессов и парапневмонического экссудативного плеврита при синегнойной пневмонии довольно вариабельны – от 20 до 90%.

Микоплазменная пневмония

ВП, обусловленная *M. pneumoniae*, наиболее часто диагностируется у лиц молодого возраста, достигая 20–30% всех этиологически верифицированных ВП. Наряду со спорадическими случаями наблюдаются и групповые вспышки заболевания, в основном в организованных коллективах. Напротив, в старших возрастных группах ВП, обусловленная *M. pneumoniae*, диагностируется редко (1–3%).

Микоплазменная пневмония характеризуется гриппоподобным продромальным периодом, который проявляется саднением в горле, упорным приступообразным кашлем, лихорадкой неправильного типа, мышечными и головными болями. Кровохарканье и боль в груди являются нетипичными симптомами. Физическое обследование выявляет скудную симптоматику: локально выслушиваются мелкопузырчатые хрипы или незвучная крепитация при отсутствии укорочения перкуторного звука.

Описаны случаи микоплазменной пневмонии, сопровождающейся лимфаденопатией, кожной сыпью, гепатоспленомегалией. При рентгенографии ОГК отмечают мелкоочаговую, нередко многофокусную инфильтрацию (рис. 8), которая лучше визуализируется при проведении КТ.

Массивная очагово-сливная инфильтрация, деструкция легочной ткани, плевральный выпот не характерны для микоплазменной пневмонии.

Хламидийная пневмония

Клиническая картина пневмонии, обусловленной *C. pneumoniae*, имеет мало отличий от микоплазменной. Лихорадка и малопродуктивный приступообразный кашель встречаются в 50–80% случаев. В дебюте заболевания у трети больных наблюдаются гиперемия задней стенки глотки, боль при глотании.

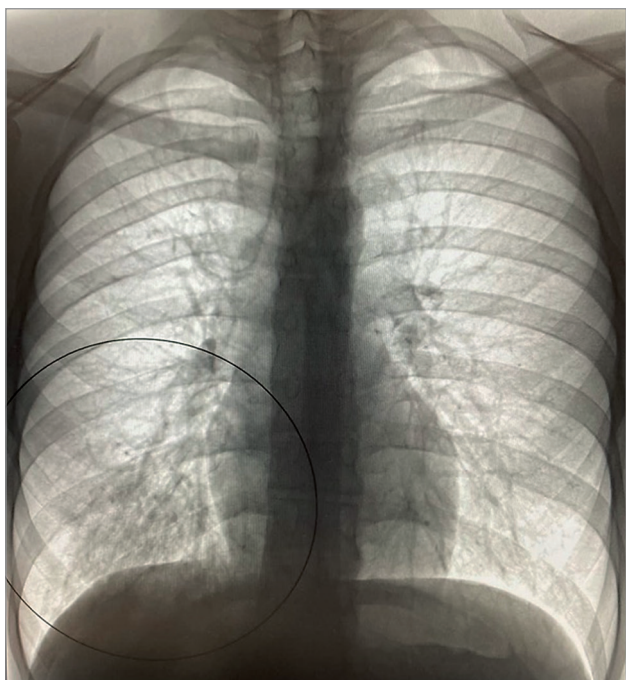


Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*
Примечание: справа в проекции S7–9 выявляется неоднородная инфильтрация легочной паренхимы.

Изменения легочной ткани (рис. 9) сходны с таковыми при микоплазменной ВП. Деструкция легочной ткани, плевральный выпот являются нехарактерными признаками. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула находятся обычно в пределах референсных значений. Хламидийная пневмония характеризуется, как правило, нетяжелым, но нередко затяжным течением.

Легионеллезная пневмония

Клинические проявления инфекционного процесса при легионеллезе характеризуются широким спектром — от субклинических, практически бессимптомных или нетяжелых скоротечных заболеваний по типу острых респираторных инфекций (лихорадка Понтиак) до тяжелых состояний с поражением многих органов, но чаще всего проявляющихся пневмонией.

Инкубационный период легионеллезной пневмонии составляет обычно 2–10 дней, однако на фоне иммунологических нарушений может быть более продолжительным — до 3 нед. В коротком продромальном периоде отмечаются повышенная утомляемость, анорексия, умеренная головная боль. Симптомы поражения верхних дыхательных путей, как правило, отсутствуют. В этой фазе заболевания пациентов нередко беспокоит преходящая диарея. В дальнейшем состояние больных резко ухудшается, температура тела в течение нескольких часов достигает 40 °С, сопровождается ознобом, сильными головными болями, нарастающей адинамией, миалгией, иногда полиартралгией. Уже в 1-й день болезни появляется сухой непродуктивный кашель с последующим отделением

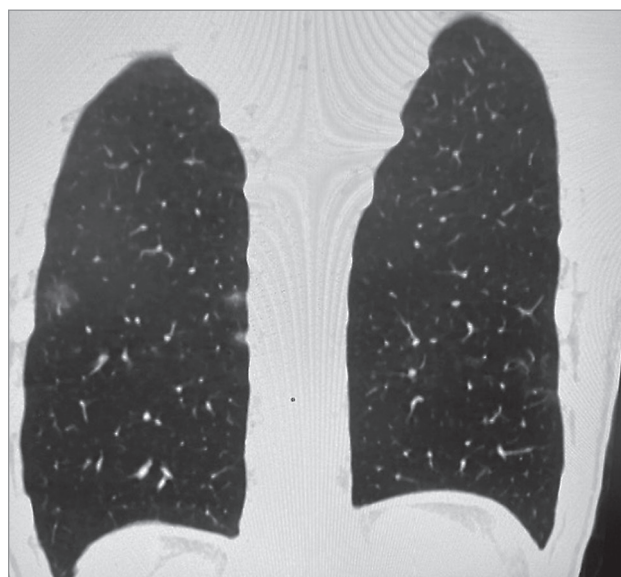
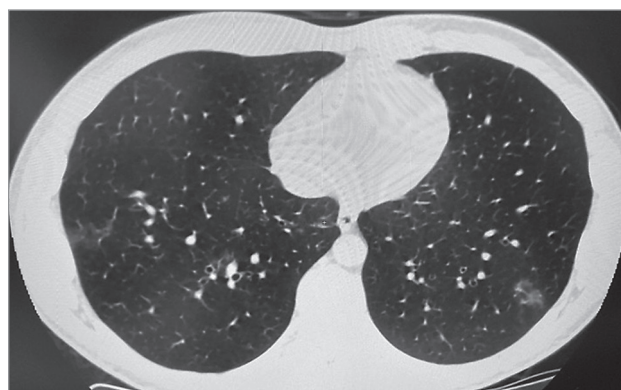
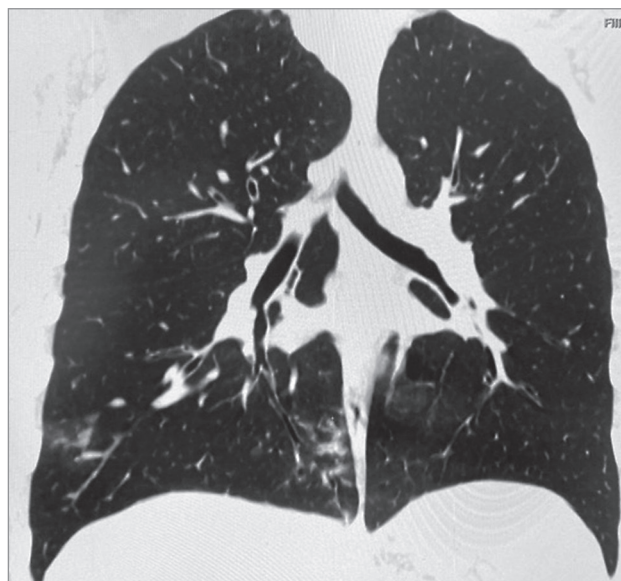


Рис. 9. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Chlamydia pneumoniae*
Примечание: справа в S6–9 и слева в S4, -5, -8, -9 выявляется неоднородная инфильтрация легочной паренхимы.

скудной слизистой, реже слизисто-гноющей мокроты, изредка возможно кровохарканье.

Характерны жалобы на колющие интенсивные боли в груди, усиливающиеся при кашле и глубоком

дыхании, которые связываются с развитием фибринозного плеврита. Одышка является одним из патогномоничных и ранних симптомов и прогрессирует при неадекватном лечении. Нарастающая ОДН диагностируется у 20–30% больных и требует респираторной поддержки. В ряде случаев развивается СШ.

При обследовании выявляются бронхиальное дыхание, крепитация, усиленная бронхофония, локальные мелко- и среднепузырчатые хрипы; при долевыми поражениями и плевральном выпоте – укорочение или тупой перкуторный звук.

Внелегочная симптоматика, обусловленная главным образом интоксикацией, нередко доминирует в клинической картине. У 25% больных в начальном периоде болезни наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): больных беспокоят тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Гепатомегалия является одним из характерных признаков «болезни легионеров». В тяжелых случаях определяется симптоматика токсической энцефалопатии: нарушение сознания, дезориентация в месте и времени, дизартрия, возможны судороги, мозжечковые нарушения, имеются сообщения о развитии менингоэнцефалита. Почки при легионеллезе поражаются вторично, острое почечное повреждение (ОПП) является следствием СШ и гипоперфузии.

При рентгенографии ОГК визуализируются 1- или 2-сторонние очаговые инфильтраты, которые в последующие 2–3 суток консолидируются и распространяются с вовлечением новых сегментов (рис. 10). Ограниченный плевральный выпот определяется практически у каждого второго больного. Обращает на себя внимание длительное разрешение легочных и плевральных изменений, значительно отстающее от сроков клинического выздоровления.

При лабораторном исследовании крови выявляется умеренный, иногда выраженный лейкоцитоз

с относительной и абсолютной лимфопенией, повышение СОЭ (нередко до 60–80 мм/ч). Характерны диспротеинемия с уменьшенным содержанием альбуминов, резкое повышение концентрации СРБ, гипонатриемия, гипофосфатемия. У $> 1/3$ больных увеличивается активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), у 15% регистрируется гипербилирубинемия. В тяжелых случаях отмечается нарастающая гипоксемия, повышается уровень креатинина и азота мочевины в крови, возможно развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Лихорадочный период обычно продолжается 10–15 дней и при благоприятном течении отмечается медленное выздоровление с длительным сохранением астенических симптомов. В тяжелых случаях больные погибают от нарастающей ДН, развития ОРДС, а в условиях продолжительной реанимации – ПОН. Летальность при анализе различных вспышек «болезни легионеров» колеблется от 8 до 40% и определяется своевременностью диагностики, сроками назначения этиотропной терапии и ее эффективностью.

Несмотря на описанные выше особенности клинической картины и течения ВП различной этиологии, необходимо еще раз подчеркнуть, что они могут существенно варьироваться у разных пациентов. Поэтому определенное клиническое суждение об этиологии ВП должно подкрепляться надежной микробиологической диагностикой.

Критерии диагноза внебольничной пневмонии

Диагноз ВП является **определенным** при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере 2 клинических признаков из числа следующих:

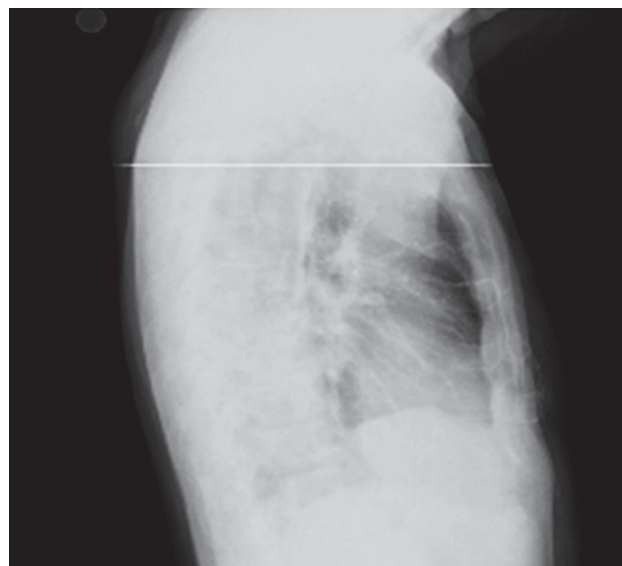
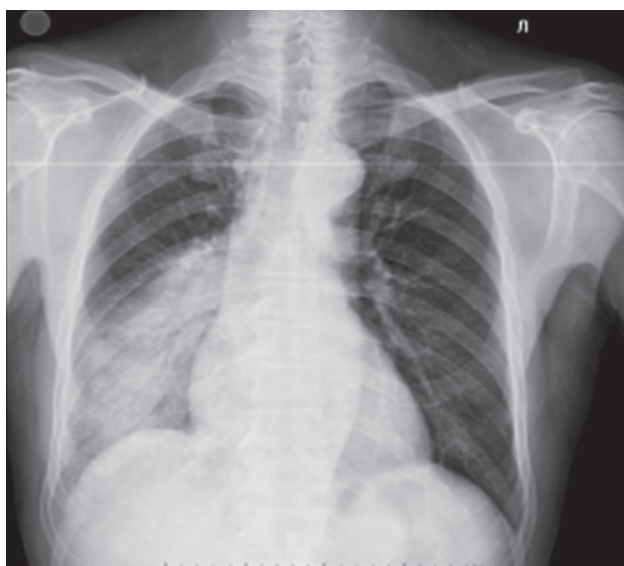


Рис. 10. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila*. Прямая и правая боковая проекции

Примечание: определяется интенсивное гомогенное затенение (инфильтрация) в нижней доле правого легкого.

- остролихорадочное начало заболевания ($t^{\circ} > 38,0^{\circ} \text{C}$);
- кашель с мокротой;
- физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$).

В связи с этим следует по возможности стремиться к клинико-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких делает диагноз ВП **неточным или неопределенным**. При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным**.

Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя заболевания.

Оценка степени тяжести и выбор места лечения

Понятие «тяжелая пневмония» неизменно ассоциируется с исключительной тяжестью течения, сложностями лечения и непредсказуемым прогнозом. Несмотря на то, что история изучения пневмонии насчитывает несколько тысячелетий (первое описание относится к античным временам), в литературе до сих пор не прекращаются дискуссии о причинах развития заболевания и подходах к установлению диагноза.

Первые балльные системы (шкалы) стали активно использоваться пульмонологами и врачами ОРИТ с 1980-х гг. Впоследствии благодаря совершенствованию подходов статистического анализа и всеобщему признанию приоритетов доказательной медицины шкалы видоизменялись, появлялись новые. Системы оценки степени тяжести ВП предназначены для ответов на многочисленные вопросы. Главная задача большинства шкал — это выделение группы пациентов с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития тяжелых осложнений. Следовательно, используя разработанные критерии диагностики,

врач может быстро распознать тяжелое течение заболевания и направить больного в ОРИТ. Внедрение шкал может способствовать снижению затрат на лечение больных, переносящих ВП нетяжелого течения. Специалисты в области фармакоэкономики описывают несколько механизмов, эффективно сокращающих стоимость лечения больных ВП. Это предложения от уменьшения длительности пребывания больного в стационаре до полного запрещения госпитализации пациентов, не относящихся к группе высокого риска летального исхода.

Использование шкал сделало возможным проведение больших клинических исследований по ВП в различных странах благодаря унифицированным подходам к дизайну и оценке результатов. Однако важно подчеркнуть, что современные шкалы не лишены недостатков. Большинство систем предназначено для предсказания риска летального исхода или развития осложнений, что не всегда равнозначно определению степени тяжести заболевания. Например, пожилой больной, страдающий многочисленными сопутствующими заболеваниями, имеет высокий риск летального исхода при развитии ВП. При этом причиной летального исхода является декомпенсация имеющейся сопутствующей хронической патологии, а не пневмония сама по себе. С другой стороны, молодой, ранее здоровый человек может перенести тяжелую пневмонию, которая благодаря исходно хорошему состоянию здоровья характеризуется низким риском летального исхода.

Сложность разработки единой шкалы обусловлена также национальными особенностями системы здравоохранения. Очевидно, что термин «тяжелая» должен означать пневмонию, лечение которой требует госпитализации пациента в ОРИТ. С этим предложением впервые выступило Американское торакальное общество в 1993 г. Однако показания к направлению больного в ОРИТ в разных странах имеют существенные различия. Это ярко демонстрируют показатели госпитализации больных тяжелой ВП в ОРИТ: 1–3% в Новой Зеландии, 5% — в Великобритании, 12–18% — в США, 35% — в Германии.

Ниже приводится краткий обзор наиболее популярных шкал оценки степени тяжести больного ВП.

Шкала PSI

Шкала PSI (*Pneumonia severity index* — Индекс тяжести пневмонии) стала составной частью глобального исследования, получившего название «Исследование исходов пневмонии», целью которого было установление критериев неблагоприятного прогноза ВП. Учитывая это обстоятельство, создатели шкалы никогда не ставили перед собой задачу уточнения признаков заболевания, требующих госпитализации в ОРИТ или непосредственного установления степени тяжести заболевания (рис. 11; табл. 11).

Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из 5 групп. Для этого была предложена сложная двухступенчатая система подсче-

та баллов, которая основывалась на анализе ряда демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков. Исследование данной

Таблица 11. Балльная оценка факторов риска по шкале PSI

Параметр	Баллы
Демографические характеристики:	
• мужчина;	Возраст, годы
• женщина;	Возраст, годы + 10
• пребывание в доме престарелых или учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания:	
• злокачественное новообразование;	+ 30
• серьезные хронические заболевания печени;	+ 20
• застойная сердечная недостаточность;	+ 10
• цереброваскулярные заболевания;	+ 10
• серьезные хронические заболевания почек	+ 10
Физические признаки	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания ≥ 30 мин ⁻¹	+ 20
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	+ 20
Температура < 35°C или ≥ 40 °C	+ 15
Пульс ≥ 125 мин ⁻¹	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови < 7,35	+ 30
Остаточный азот мочевины крови ≥ 9 ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови ≥ 14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит < 30%	+ 10
P_{aO_2} < 60 мм рт. ст. или SpO_2 < 90%	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Примечание: P_{aO_2} – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO_2 – сатурация кислородом гемоглобина крови.

системы выявило, что показатели летальности составляют: для I класса – 0,1–0,4%; II класса – 0,6–0,7%; III класса – 0,9–2,8%; IV класса – 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов, относящихся к V классу риска. Несмотря на то что шкала PSI разрабатывалась для уточнения факторов риска летального исхода при ВП, исследователи выдвинули гипотезу о том, что пациенты, относящиеся к низкому классу риска (I–III), могут проходить лечение в амбулаторных условиях, в то время как больные IV и V классов требуют госпитализации.

Оценка степени тяжести больного ВП по шкале PSI была принята в Канаде и США в 2000 г. Проведенные впоследствии проспективные исследования по изучению эффективности системы PSI выявили, что при принятии решения о выборе места лечения пациента с ВП врачи часто нарушают рекомендации разработчиков шкалы, руководствуясь собственным клиническим опытом. Так, несмотря на требования протокола о необходимости лечения пациентов, относящихся к группе низкого риска летального исхода, в амбулаторных условиях, 31–43% больных I–III классов риска были госпитализированы. В Европе эффективность использования PSI была проанализирована по результатам работы нескольких госпиталей. Врачи, которые при решении вопроса о госпитализации использовали критерии PSI, лечили в амбулаторных условиях 42,8% пациентов I–III классов риска, в то время как в клиниках, не применяющих данную шкалу, лишь 23,9% больных указанных классов получали помощь в домашних условиях. Данные результаты свидетельствуют о том, что PSI имеет определенные ограничения и не может являться единственным инструментом при принятии решения о необходимости госпитализации больного ВП.

Шкала CURB-65

Название шкалы CURB-65 является акронимом (*Confusion* – нарушения сознания, *Urea* – азот мочевины, *Respiratory rate* – частота дыхания, *Blood pressure* – артериальное давление, 65 – возраст боль-

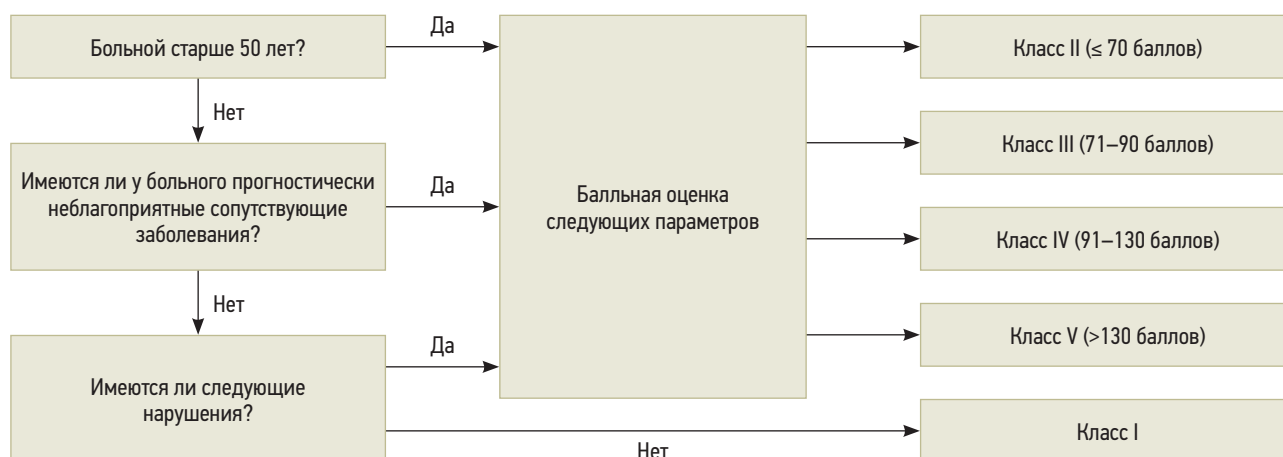


Рис. 11. Схема оценки пациента с внебольничной пневмонией по шкале PSI

ного ≥ 65 лет). С клинической точки зрения это наиболее простой подход оценки степени тяжести больного ВП, который предлагает использовать лишь 5 признаков:

- 1) сознание (точнее, его нарушение, обусловленное пневмонией);
- 2) повышение уровня азота мочевины > 7 ммоль/л;
- 3) тахипноэ ≥ 30 /мин;
- 4) снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. или диастолического ≤ 60 мм рт. ст.;
- 5) возраст больного ≥ 65 лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл. Таким образом, степень тяжести больного ВП может характеризоваться суммой от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов. При общей сумме баллов 0–1 прогнозируемый риск летального исхода составляет 0%, 2 балла – 8,3%, 3 балла – $> 20\%$.

На основании полученных результатов авторы сформулировали рекомендации о месте лечения больного ВП (рис. 12). Если степень тяжести больного ВП соответствует 0–1 баллу, он может лечиться в домашних условиях, при сумме в 3 балла требуется госпитализация. Если степень тяжести больного соответствует 2 баллам, необходима кратковременная госпитализация с ранней выпиской при стабилизации состояния. Простота и удобство использования шкалы CURB-65 очевидны.

В дальнейшем из шкалы CURB-65 был исключен лабораторный признак – исследование азота мочевины. Это упростило использование системы в клинической практике. Упрощенная шкала получила название CRB-65. Результаты последующих исследований показали, что обе шкалы – CURB-65 и CRB-65 могут прогнозировать вероятность 30-дневного летального исхода, однако CRB-65 недооценивает риск смерти от ВП. Так, 26% больных, отнесенных по этой шкале к группе невысокого риска летального исхода, умерли от ВП. На основании полученных данных исследователи сделали заключение о целесообразности использования системы CRB-65

в амбулаторных условиях, а CURB-65 – в условиях стационара.

Критерии Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней

В 1993 г. эксперты Американского торакального общества предложили 10 критериев для определения ВП тяжелого течения, однако ни один из этих признаков не прошел независимого исследования, в т. ч. методами дискриминантного анализа. В последующем было сформулировано заключение, согласно которому для обоснования направления больного тяжелой ВП в ОРИТ необходимо присутствие 2 из 3 малых критериев (снижение систолического АД ≤ 90 мм рт. ст., мультилобарная инфильтрация, индекс оксигенации – отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси $P_aO_2/FiO_2 \leq 250$) или 1 из 2 больших критериев (СШ или потребность в ИВЛ). Этот подход характеризовался лучшими показателями чувствительности (69%) и специфичности (98%), чем критерии PSI и CURB-65, при решении вопроса о необходимости оказания помощи в ОРИТ. Учитывая полученные данные, в рекомендациях Американского торакального общества 2001 г. было сформулировано определение ВП тяжелого течения, основанное на присутствии больших или малых критериев (табл. 12).

В совместных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества 2007 г. критерии для направления больного в ОРИТ были дополнены. Направление больного в ОРИТ представлялось обоснованным при наличии, как минимум, 3 из числа малых признаков ($P_aO_2/FiO_2 \leq 250$; частота дыхания (ЧД) ≥ 30 /мин; нарушение сознания; мультилобарная инфильтрация; систолическая гипотензия < 90 мм рт. ст., сохраняющаяся несмотря на адекватную регидратацию; повышение азота мочевины ≥ 20 мг/дл; лейкопения $< 4\,000 \times 10^9$ /л; тромбоцитопения $< 100 \times 10^{12}$ /л; гипотермия $< 36^\circ\text{C}$).

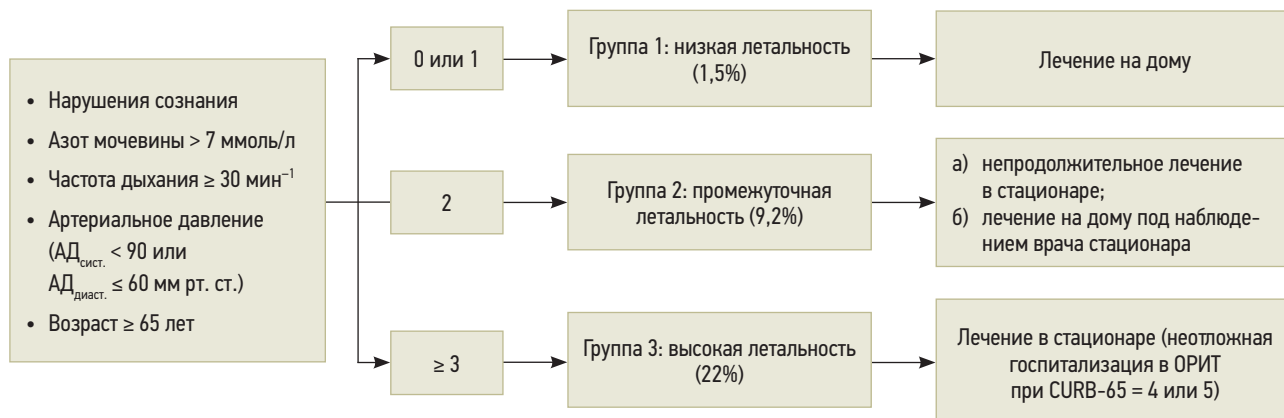


Рис. 12. Схема оценки пациента с внебольничной пневмонией по шкале CURB-65

Таблица 12. Критерии тяжелой внебольничной пневмонии

Большие критерии
Выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ
Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)
«Малые» критерии
Частота дыхания ≥ 30 мин ⁻¹
$P_aO_2/FiO_2 \leq 250$
Мультилобарная инфильтрация
Нарушение сознания
Уремия (остаточный азот мочевины** ≥ 20 мг/дл)
Лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л)
Тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ /л)
Гипотермия (< 36 °C)
Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание: * – могут учитываться дополнительные критерии (гипогликемия – у пациентов без сахарного диабета; гипонатриемия; не объяснимые другими причинами метаболический ацидоз и/или повышение уровня лактата; цирроз печени; аспления; передозировка или резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов); ** – остаточный азот мочевины (мг/дл) = мочевины (ммоль/л) $\times 2,8$; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Шкала SMART-COP

Группа австралийских исследователей выдвинула гипотезу о том, что необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки является более объективным признаком тяжелой ВП, чем факт направления в ОРИТ. На основании изучения многофакторной модели авторы пришли к выводу о том, что необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при наличии 8 клинических признаков, объединенных авторами акронимом SMART-COP: систолическая гипотензия < 90 мм рт. ст.; мультилобарная инфильтрация; гипоальбуминемия $< 3,5$ г/дл; тахипноэ (ЧД ≥ 25 мин⁻¹ для пациентов ≤ 50 лет и ≥ 30 мин⁻¹ для пациентов > 50 лет); тахикардия (> 125 мин⁻¹); нарушение сознания; гипоксемия ($P_aO_2 < 70$ мм рт. ст. для пациентов ≤ 50 лет или < 60 мм рт. ст. для пациентов > 50); ацидоз артериальной крови ($pH < 7,35$). Каждый признак получает определенное количество баллов. Необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при сумме баллов ≥ 5 .

Чувствительность данного подхода составляет 92,3%, специфичность – 62,3%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 22 и 98,6% соответственно. Модифицированный вариант шкалы, называемый SMRT-CO, может использоваться в амбулаторной практике и приемных отделениях стационаров, так как не требует определения таких параметров, как уровень альбуминемии, P_aO_2 и pH артериальной крови (табл. 13). Риск потребности в ИВЛ или назначении вазопрес-

соров по шкале SMRT-CO является высоким при сумме баллов ≥ 3 . Подход SMART-COP предназначен для больных, поступивших в ОРИТ, которым требуется оказание интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки, а также пациентов, переведенных в ОРИТ из общетерапевтического отделения.

Внедрение описанных выше прогностических шкал при ВП, безусловно, полезно, так как позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного исхода, а также выделить категорию лиц, нуждающихся в интенсивной терапии. Однако их использование сопряжено с рядом трудностей: во-первых, они оценивают тяжесть состояния пациента и/или прогноз в конкретный период времени; при этом не учитывается вариабельность клинической картины ВП и возможность очень быстрого прогрессирования заболевания. Прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, которые нередко являются основной причиной госпитализации пациентов, а также немедицинские показания к госпитализации. Поэтому любая из прогностических шкал может быть только ориентиром в выборе места лечения, в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться лечащим врачом индивидуально.

Госпитализацию при подтвержденном диагнозе ВП целесообразно рассмотреть независимо от результатов оценки по прогностическим шкалам при наличии ≥ 1 признака из представленных ниже:

- данные объективного обследования: ЧД ≥ 30 мин⁻¹; диастолическое АД ≤ 60 мм рт. ст.; систолическое АД < 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 125 мин⁻¹; t° тела $< 35,5$ °C или $\geq 39,9$ °C; нарушение сознания;
- лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови $< 4,0 \times 10^9$ /л или $> 20,0 \times 10^9$ /л; $SpO_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии); $P_aO_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $P_aCO_2 > 50$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови $> 176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л (азот мочевины = мочевины (ммоль/л) : 2,14); наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот (при наличии показаний к пункции, дренированию); быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации $> 50\%$ в течение ближайших 2 суток); гематокрит $< 30\%$ или гемоглобин < 90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ($pH < 7,35$), коагулопатией.

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может быть рассмотрен в случае декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний

Таблица 13. Шкалы SMART-COP и SMRT-CO

А. Оцениваемые параметры		
	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	Частота дыхания ≥ 25 мин ⁻¹ в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30 мин ⁻¹ в возрасте > 50 лет	1
T	Частота сердечных сокращений ≥ 125 мин ⁻¹	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: P _a O ₂ * < 70 мм рт. ст., или SpO ₂ < 94%, или P _a O ₂ /FiO ₂ < 333 в возрасте ≤ 50 лет P _a O ₂ * < 60 мм рт. ст. или SpO ₂ < 90%, или P _a O ₂ /FiO ₂ < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		
Б. Интерпретация SMART-COP		
Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах	
0–2	Низкий риск	
3–4	Средний риск (1 из 8)	
5–6	Высокий риск (1 из 3)	
≥ 7	Очень высокий риск (2 из 3)	
В. Интерпретация SMRT-CO		
Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах	
0	Очень низкий риск	
1	Низкий риск (1 из 20)	
2	Средний риск (1 из 10)	
3	Высокий риск (1 из 6)	
≥ 4	Высокий риск (1 из 3)	

Примечание: * – не оцениваются в шкале SMRT-CO; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

(ХСН, СД и др.) и неэффективности стартового режима АБТ при условии адекватного выбора препарата и режима его дозирования.

Лечение внебольничной пневмонии

Общие принципы лечения

Лечение пациентов с ВП предполагает комплекс мероприятий, включающих назначение АБ, противовирусных препаратов, адекватную респираторную поддержку, применение по показаниям неантибактериальных ЛС и профилактику осложнений. Чрезвычайно важны своевременное выявление и лечение декомпенсации и обострения сопутствующих заболеваний. Всем пациентам с ВП рекомендуется временное ограничение чрезмерной физической нагрузки, потребление жидкости в достаточном объеме, курящим – прекращение курения.

Системная АБТ занимает ключевое место в лечении пневмонии, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. АБ у пациентов с подтвержденным диа-

гнозом ВП должны назначаться в как можно более короткие сроки с момента верификации диагноза. В случае тяжелой ВП и СШ задержка с введением первой дозы АБ не должна превышать 1 ч. Стартовая АБТ в большинстве случаев назначается эмпирически. К выбору препаратов следует подходить дифференцированно с учетом тяжести пневмонии, наличия сопутствующих заболеваний, предшествующей АБТ и ряда других факторов.

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике АБТ (табл. 14). В 1-ю группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. системные АБ ≥ 2 дней и не имеющие других факторов риска инфицирования редкими возбудителями и/или ПРВ: пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитали-

Таблица 14. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АБ ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респираторные вирусы	Амоксициллин внутрь	Макролид (азитромицин, кларитромицин) внутрь***
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями** и/или принимавших за последние 3 мес. АБ ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriales</i> , респираторные вирусы	Амоксициллин + клавула- новая кислота внутрь	Респираторный хинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; АБ – антибиотики; * – хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; ** – к факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; *** – в районах с высоким ($> 25\%$) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторных хинолонов; при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким ($> 25\%$) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторных хинолонов или доксицилина.

заций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, внутривенная инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. У этих больных в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов.

В связи с быстрым и существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в РФ их назначение в качестве препаратов первого ряда не рекомендуется ввиду риска клинических неудач. Макролиды (азитромицин, кларитромицин) могут применяться при невозможности назначить амоксициллин (индивидуальная непереносимость, аллергические реакции немедленного типа на β -лактамы АБ в анамнезе). Их использование может также рассматриваться при наличии клинических / эпидемиологических данных, которые с высокой степенью вероятности свидетельствуют о ВП, вызванной *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.

Во 2-ю группу включены пациенты с ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, СД, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) с снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавшие за последние 3 мес. АБ системного действия ≥ 2 дней, и/или имеющие другие факторы риска инфицирования редкими и/или ПРВ, которые указаны выше. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. обладающих некоторыми механизмами резистентности) у таких больных возрастает, в качестве препарата выбора рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота). Альтернативой является применение

респираторных хинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Фторхинолоны *in vitro* имеют определенные преимущества перед амоксициллином + клавулановой кислотой (более высокая активность в отношении энтеробактерий, действие на *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, ПРП), однако это не находит подтверждения в сравнительных РКИ. Кроме того, такой подход к применению фторхинолонов обусловлен необходимостью уменьшить селекцию АБР и возможность их использования при неэффективности АБ системного действия 1-го ряда.

Несмотря на определенную роль «атипичных» возбудителей в этиологии ВП у пациентов данной группы, рутинное назначение комбинации β -лактамоного АБ и макролида не рекомендуется, так как на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улучшает исходы лечения при возможном увеличении риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и селекции АБР.

При амбулаторном лечении ВП адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных лекарственных форм (ЛФ) АБ. Парентеральные АБ в данном случае не имеют доказанных преимуществ перед пероральными, при этом создают угрозу развития постинъекционных осложнений и требуют дополнительных затрат на введение.

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и основных клинических симптомов и признаков ВП. Если у пациента сохраняются лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику АБТ и повторно

Таблица 15. Возможные причины неэффективности стартового режима антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов и варианты замены

АБ на 1-м этапе лечения	АБ на 2-м этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролид. Моксифлоксацин	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>). Возможная причина неэффективности – ПРП, грамотрицательные бактерии или <i>S. aureus</i>
Амоксициллин + клавулановая кислота	Макролид. Моксифлоксацин	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>). Возможная причина неэффективности – ПРП
Макролиды	Амоксициллин + клавулановая кислота. Моксифлоксацин	Возможная причина неэффективности – резистентные пневмококки или грамотрицательные бактерии

Примечание: АБ – антибиотик; ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки. Макролиды могут назначаться как в дополнение к β-лактамам, так и вместо последних.

оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима АБТ в случае неэффективности приведены в табл. 15.

До настоящего времени оптимальная длительность применения АБ у пациентов с ВП остается предметом обсуждения. Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что при неосложненной ВП высокая клиническая эффективность может быть достигнута при использовании и более коротких курсов АБТ. Согласно результатам РКИ и нескольких метаанализов, короткие курсы терапии (3–7 дней) не отличались по клинической эффективности и безопасности от стандартных (7–10 дней). В то же время следует отметить, что короткий курс АБТ можно использовать только у пациентов с неосложненной ВП. Короткие курсы могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной такими возбудителями, как *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

Таким образом, при решении вопроса об отмене АБ рекомендуется руководствоваться критериями «достаточности», перечисленными ниже:

- стойкое снижение температуры тела < 37,2 °С в течение не менее 48 ч;

- отсутствие интоксикационного синдрома;
- частота дыхания < 20 мин⁻¹ (у пациентов без хронической ДН);
- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
- количество лейкоцитов в крови < 10 × 10⁹/л, нейтрофилов – < 80%, юных форм – < 6%.

При следовании критериям «достаточности» АБТ длительность ее применения в большинстве случаев не превышает 5–7 дней.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации (табл. 16). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии.

Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография ОГК не может служить критерием для определения длительности применения АБ. Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого (РЛ), туберкулез, ХСН и др.

Таблица 16. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии

Симптом (признак)	Комментарий
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5 °С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении, лекарственной лихорадки
Сухой кашель	Может наблюдаться в течение 1–2 мес. после перенесенной внебольничной пневмонии, особенно у курящих, пациентов с ХОБЛ
Хрипы при аускультации	Могут наблюдаться в течение ≥ 3–4 нед. после перенесенной внебольничной пневмонии и отражают естественное течение заболевания
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (инфильтрация, усиление легочного рисунка)	Могут наблюдаться в течение 1–2 мес. после перенесенной внебольничной пневмонии
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в условиях стационара

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных ЛФ АБ.

Стартовая АБТ тяжелой ВП предполагает внутривенное введение АБ, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП возможно применение широкого круга АБ — ампициллина, комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз, цефалоспоринов (ЦС) с высокой антипневмококковой активностью эртапенема, респираторных хинолонов, демонстрирующих в РКИ сопоставимую эффективность.

Проводится стратификация пациентов на 2 две группы по аналогии с амбулаторными больными на основании сопутствующих заболеваний, недавнего приема АБ и дополнительных факторов риска инфицирования редкими и ПРВ (табл. 17). Пациентам с ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других факторов риска инфицирования редкими возбудителями и/или ПРВ в качестве препаратов выбора рекомендуются ампициллин и ингибиторозащищенные аминопенициллины, альтернативы — респираторные хинолоны.

Пациентам 2-й группы в качестве препаратов выбора рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины, ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные хинолоны, а у отдельных категорий пациентов — цефтаролин и эртапенем. Цефтаролин может иметь преимущества в регионах с высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП, эртапенем — у пожилых больных

с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, наличии факторов риска аспирации, у проживающих в домах престарелых и других учреждениях длительного пребывания. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны препараты с высокой активностью против *S. aureus* (см. рекомендации по этиотропной терапии ВП).

Несмотря на наличие когортных проспективных и ретроспективных исследований, демонстрирующих определенные преимущества комбинации β-лактамино АБ и макролида по сравнению с монотерапией β-лактамина АБ рутинное назначение комбинированной АБТ при нетяжелой ВП нецелесообразно в связи с риском селекции АБР. В случае госпитализации пациентов с нетяжелой ВП по немедицинским показаниям (например, в силу невозможности обеспечить адекватное лечение амбулаторно) при отсутствии нарушений всасывания в ЖКТ допускается сразу назначение пероральных АБ в соответствии с рекомендациями по лечению амбулаторных пациентов. Рекомендации по АБТ тяжелой ВП (ТВП) представлены в табл. 18.

Комбинированная АБТ остается более предпочтительной стратегией с точки зрения прогноза как при пневмококковой ВП, так и при ТВП непневмококковой этиологии, при этом наибольшее количество исследований демонстрировало преимущества при включении в состав комбинированной терапии макролидов. Несмотря на наличие у респираторных хинолонов активности в отношении большинства возбудителей тяжелой ВП и отдельные клинические исследования, эксперты считают этого недостаточным для того, чтобы рекомендовать эмпирическую монотерапию ТВП данным классом АБ, так как ее эффективность не изучалась у наиболее тяжелых больных (ИВЛ, потребность в вазопрессорах).

Таблица 17. Антибактериальная терапия в стационаре при нетяжелой внебольничной пневмонии

Группа	Наиболее вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АБ ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респираторные вирусы	Ампициллин в/в, в/м, или амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м	Респираторный хинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями**, и/или принимавших за последние 3 мес. АБ ≥ 2 дней, и/или имеющих другие факторы риска**	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriales</i> , респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м, или ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м, или респираторный хинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или цефтаролин [#] в/в, или эртапенем ^{##} в/в, в/м	

Примечание: ВП — внебольничная пневмония; АБ — антибиотики; ЦС — цефалоспорины; ПРП — пенициллинорезистентный пневмококк; * — хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; ** — к факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапию, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; [#] — предпочтителен при высокой распространенности ПРП в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП; ^{##} — использовать по ограниченным показаниям (пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией).

Таблица 18. Антибактериальная терапия в стационаре при тяжелой ВП*

Категория пациентов	Рекомендованные препараты	Альтернативные препараты
Без дополнительных факторов риска	Амоксициллин + клавулановая кислота, или ампициллин + сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин + азитромицин, или кларитромицин	Амоксициллин + клавулановая кислота, или ампициллин + сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон, или цефтаролин + моксифлоксацин, или левофлоксацин
С факторами риска инфицирования ПРП	Цефтаролин, или цефотаксим**, или цефтриаксон** + азитромицин, или кларитромицин	Цефтаролин, или цефотаксим**, или цефтриаксон** + моксифлоксацин, или левофлоксацин
С факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин + тазобактам, или цефепим, или меропенем, или имипенем + циластатин + цiproфлоксацин, или левофлоксацин	Пиперациллин + тазобактам, или цефепим, или меропенем, или имипенем + циластатин + азитромицин, или кларитромицин ± амикацин
С факторами риска инфицирования MRSA	1. Амоксициллин + клавулановая кислота, или ампициллин + сульбактам, или цефотаксим или цефтриаксон + азитромицин, или кларитромицин + линезолид, или ванкомицин	1. Амоксициллин + клавулановая кислота, или ампициллин + сульбактам, или цефотаксим, или цефтриаксон + моксифлоксацин, или левофлоксацин + линезолид, или ванкомицин
	2. Цефтаролин + азитромицин или кларитромицин	2. Цефтаролин + моксифлоксацин или левофлоксацин
С факторами риска инфицирования энтеробактериями БЛРС (+)	Имипенем + циластатин, или меропенем, или эртапенем + азитромицин, или кларитромицин	Имипенем + циластатин, или меропенем, или эртапенем + моксифлоксацин, или левофлоксацин
С подтвержденной или предполагаемой аспирацией	Ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, эртапенем + азитромицин или кларитромицин	Ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин
При наличии показаний (документированный грипп, вероятное инфицирование вирусами гриппа по клиническим или эпидемиологическим данным) во всех группах дополнительно к АБ назначаются осельтамивир или занамивир		

Примечание: ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки; MRSA – метициллинорезистентные *S. aureus*; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; * – при наличии аллергических реакций немедленного типа на любой β-лактам предпочтение нужно отдавать антибиотик с другой химической структурой (например, может назначаться респираторный хинолон в комбинации с линезолидом или ванкомицином); ** – цефотаксим должен назначаться в дозе ≥ 6 г в сутки, цефтриаксон – 4 г в сутки.

Стартовая АБТ ТВП назначается в большинстве случаев эмпирически с учетом факторов риска инфицирования ПРП, редкими возбудителями (энтеробактерии БЛРС (+), *P. aeruginosa*, MRSA) и предполагаемую или задокументированную аспирацию. Факторы риска инфицирования данными возбудителями представлены на рис. 3.

У пациентов без дополнительных факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей ТВП и *L. pneumophila*. Рекомендованные режимы АБТ в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор в конкретной клинической ситуации определяется дополнительными факторами – переносимостью, сопутствующими заболеваниями, риском лекарственных взаимодействий, затратной эффективностью.

Ряд нерандомизированных исследований и мета-анализы свидетельствуют о потенциальных преимуществах режимов комбинированной АБТ, содержащих макролиды, с точки зрения исходов и длительности пребывания в стационаре, в т. ч. в сравнении с респираторными хинолонами. Улучшение прогноза при ТВП при назначении данного класса АБ наблюдается и в случае выявления макролидорезистентных патогенов, что подчеркивает потенциальный вклад в суммарный эффект неантимикробных эффектов макролидов.

У пациентов с факторами риска инфицирования ПРП предпочтительным является цефтаролин, который превосходит ЦС III поколения по активности против *S. pneumoniae*, в т. ч. ПРП. *P. aeruginosa* не является частым возбудителем ТВП, однако выявление данного микроорганизма ассоциируется с возрастанием летальности, поэтому назначение АБ с антисинежной активностью (пиперациллин + тазобактам, цефепим, меропенем и др.) в режим эмпирической АБТ лицам из группы риска может улучшать исходы лечения. Пациентам с факторами риска инфицирования MRSA в стандартную АБТ должны быть включены АБ, активные в отношении данного возбудителя (табл. 17). Карбапенемы обладают высокой активностью в отношении энтеробактерий БЛРС (+) и являются препаратами выбора при наличии факторов риска инфицирования данными возбудителями.

Выделение в отдельную группу пациентов с предполагаемой или документированной аспирацией основано на предположении о более высокой доле анаэробов в структуре возбудителей ВП; соответственно, целесообразным будет включение в режимы стартовой АБТ препаратов с антианаэробной активностью. Частота аспирации среди госпитализированных больных ВП может достигать 5–15%, наиболее высок ее уровень среди проживающих в домах престарелых и других учреждениях длительного ухода. Однако, как обсуждалось ранее, исследования

о значимости анаэробов в этиологии ВП у больных с предполагаемой или документированной аспирацией остаются противоречивыми, а клинические исследования по сравнению режимов АБТ с и без анаэробной активности у лиц с предполагаемой аспирацией отсутствуют. Учитывая данный факт, а также потенциальное повышение риска осложнений АБТ, например риск инфекций, ассоциированных с *Clostridioides difficile*, назначение препаратов с антианаэробной активностью должно быть индивидуализированным и предполагать как дифференциальную диагностику аспирационного пневмонита и ВП, так и оценку соотношения риска и пользы для конкретного больного.

Вирусы гриппа имеют существенное клиническое значение при ТВП, особенно в период подъема заболеваемости или эпидемии в конкретном регионе. Поэтому при подтвержденном гриппе или наличии клинических и эпидемиологических данных, предполагающих вероятное инфицирование вирусами гриппа, наряду с АБ пациентам могут назначаться ингибиторы нейраминидазы. При эмпирическом назначении терапии целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом ПЦР.

Всем госпитализированным пациентам, в т. ч. при тяжелой ВП через 48–72 ч после начала лечения рекомендуется оценка эффективности и безопасности стартового режима АБТ для своевременного пересмотра тактики лечения с возможной его деэскалацией. Как и при лечении амбулаторных пациентов, основными критериями эффективности АБТ в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и основных клинических симптомов и признаков ВП, ДН, при ТВП – проявлений ПОН.

Если у пациента сохраняется лихорадка и интоксикационный синдром, прогрессируют симптомы и признаки ВП или развиваются осложнения, АБТ следует расценивать как неэффективную. В этом случае, а также появлении НЛР, требующих отмены АБ, необходимо пересмотреть тактику лечения, повторно оценить тяжесть ВП и целесообразность перевода в ОРИТ. При неэффективности АБТ на 2-м этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При наличии результатов микробиологических исследований целесообразно рассмотреть деэскалацию АБТ с назначением препаратов, обладающих наиболее высокой активностью в отношении выделенного возбудителя и его чувствительности к АБ. В исследованиях пациентов ОРИТ с тяжелыми инфекциями деэскалация являлась эффективной и безопасной стратегией, использование которой сопровождалось сокращением длительности госпитализации, продолжительности АБТ и частоты АБ-ассоциированных осложнений.

При ведении госпитализированных больных ВП особое значение приобретает ступенчатый режим АБТ, предполагающий 2-этапное применение АБ: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование 2 ЛФ (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБ, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам.

Важнейшим критерием выбора АБ для 2-го этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь. Для ступенчатой терапии ВП можно использовать следующие АБ: амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин. Для некоторых АБ, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин → амоксициллин). Перевод с парентерального на пероральный прием АБ осуществляется при достижении таких критериев клинической стабильности, как:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($< 37,8$ °С) при 2 измерениях с интервалом 8 ч;
- отсутствие нарушений сознания;
- частота дыхания < 24 мин⁻¹;
- частота сердечных сокращений < 100 мин⁻¹;
- систолическое АД > 90 мм рт. ст.;
- SpO₂ $> 90\%$ или P_aO₂ > 60 мм рт. ст. (артериальная кровь);
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБ появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения.

Оптимальная продолжительность применения АБ у госпитализированных пациентов с ВП, как и в случае амбулаторного лечения до настоящего времени не определена. По мнению экспертов, для большинства больных тяжелой ВП достаточным является 7-дневный курс АБТ. Более длительные курсы АБТ (до ≥ 10 –14 дней) можно использовать при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, стафилококковой бактериемии, инфицировании *P. aeruginosa*. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с нетяжелой ВП зависит от различных факторов: возраста, сопутствующих

заболеваний, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБ системного действия, выявляемых возбудителей. В данном случае, как и при лечении амбулаторных больных, целесообразно руководствоваться критериями достаточности АБТ (см. выше). Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивира и занамивира) обычно составляет 5–10 дней. Рекомендации по выбору АБ в случае выявления конкретного возбудителя ВП представлены в табл. 19.

Неантимикробная терапия внебольничной пневмонии

При амбулаторном лечении ВП большинству пациентов достаточно назначения АБ, по показаниям дополнительно может использоваться симптоматическая терапия: парацетамол или ибупрофен в качестве жаропонижающих препаратов и анальгетиков (при наличии выраженного болевого синдрома, обусловленного плевритом), муколитики и мукоурегуляторы при малопродуктивном кашле (амброксол, ацетилцистеин и др.). Пациентам с ТВП необходима

Таблица 19. Этиотропная антибактериальная терапия пациентов с внебольничной пневмонией

Возбудитель	Рекомендованные препараты	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> , пенициллин-чувствительные штаммы*	Пенициллины: амоксициллин, ампициллин	Цефалоспорины: цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон. Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин. Линезолид
<i>S. pneumoniae</i> , пенициллино-резистентные штаммы**	Амоксициллин в высокой дозе***. Цефалоспорины: цефтаролин. Фторхинолоны: моксифлоксацин. Линезолид	Цефалоспорины: цефотаксим [#] , цефтриаксон [#] . Карбапенемы: имипенем + циластатин, меропенем, эртапенем. Фторхинолоны: левофлоксацин
<i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i>	Доксициклин	Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин. Макролиды: азитромицин, кларитромицин
<i>M. pneumoniae</i>	Макролиды: азитромицин, кларитромицин	Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин. Доксициклин
<i>H. influenzae</i>	Пенициллины: амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам. Цефалоспорины: цефепим, цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон. Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин	Карбапенемы: эртапенем
<i>S. aureus</i> , метициллиночувствительные штаммы	Пенициллины: оксациллин. Цефалоспорины: цефазолин, цефтаролин	Линезолид. Пенициллины: амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам. Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>S. aureus</i> , метициллинорезистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин ^{##} . Цефтаролин
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин + рифампицин. Азитромицин + рифампицин	Доксициклин + рифампицин
<i>Enterobacteriales</i> БЛРС (–)	Цефалоспорины: цефепим, цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон	Карбапенемы: имипенем + циластатин, меропенем, эртапенем. Фторхинолоны ^{###} : левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин
<i>Enterobacteriales</i> БЛРС (+)	Карбапенемы: имипенем + циластатин, меропенем, эртапенем	
<i>P. aeruginosa</i> [^]	Цефалоспорины: цефепим, цефтазидим. Карбапенемы: имипенем + циластатин, меропенем. Пиперациллин + тазобактам. Ципрофлоксацин + амикацин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин

Примечание: * – целесообразно проводить скрининг чувствительности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину (диск 1 мкг оксациллина или определение МПК бензилпенициллина); в случае чувствительности к бензилпенициллину изолят рассматривается как чувствительный ко всем антипневмококковым β-лактамам АБ; в случае резистентности необходимо определение МПК каждого препарата; ** – выбор оптимальной терапии целесообразно проводить с учетом определения МПК каждого конкретного β-лактама АБ; *** – только при нетяжелой ВП и возможности перорального приема АБ; [#] – цефотаксим должен назначаться в дозе ≥ 6 г в сутки, цефтриаксон – 4 г в сутки; ^{##} – эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы или назначение других АБ; ^{###} – только при подтвержденной чувствительности возбудителя; [^] – надежных режимов АБТ *P. aeruginosa* не существует, необходимо ориентироваться на результаты определения чувствительности возбудителя в конкретной клинической ситуации.

адекватная инфузионная терапия; с целью профилактики системных тромбоэмболий на весь период ограниченной двигательной активности (постельный режим) показано назначение антикоагулянтов. Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время представляют системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины, некоторые иммуностимуляторы.

Системные ГКС (гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки) рекомендуется пациентам с ТВП, осложненной СШ длительностью < 1 суток, рефрактерном СШ или необходимости использования норэпинефрина в дозе > 0,5 мкг/кг/мин. Длительность его применения не должна превышать 7 дней. Возможности использования ГКС у пациентов с ВП без СШ активно изучаются. В РКИ и систематических обзорах показано, что применение ГКС сокращает сроки достижения клинической стабильности и длительность пребывания в стационаре, уменьшает вероятность развития ОРДС, потребность в ИВЛ и летальность. В тоже время в отношении данного класса ЛС при ВП остается много нерешенных вопросов – выбор конкретного препарата и популяции пациентов с наилучшим клиническим ответом, режимы дозирования, оптимальная длительность терапии, частота и спектр возможных отсроченных НЛР и др.

Несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных иммуноглобулинов пациентам с ВП, осложненной сепсисом, преждевременно. Это связано с ограничениями имеющейся доказательной базы при ВП: крайняя разнородность групп по основной нозологии и небольшое количество пациентов во многих РКИ, различные конечные точки оценки эффективности, разные режимы дозирования иммуноглобулинов (0,5–2,0 г/кг на курс терапии), разные препараты.

Эффективность иммуностимулирующих ЛС филграстима и молгратима исследовалась при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее и имели более высокое исходное содержание в крови интерлейкина (IL)-6.

Респираторная поддержка

ОДН является ведущей причиной смерти больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с тяжелой ВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%. Главной задачей лечения ОДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, так как выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами.

Назначение кислорода является одним из основных направлений терапии ОДН при ВП. Целевые значения SpO_2 составляют 92–96%, P_aO_2 – 65–80 мм рт. ст. (для пациентов с ХОБЛ и другими хрониче-

ческими респираторными заболеваниями – SpO_2 88–92% и P_aO_2 55–80 мм рт. ст.). При умеренной гипоксемии (SpO_2 80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании используется стандартная низкочастотная оксигенотерапия (НПО) через назальные канюли, лицевые маски разных конструкций.

Если не достигаются «целевые» параметры оксигенации либо их достижение сопровождается выраженной работой дыхания больного на фоне НПО, рекомендовано применение высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) или неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). ВПО улучшает оксигенацию артериальной крови и снижает работу дыхания по сравнению со стандартной оксигенотерапией. НИВЛ по сравнению с ВПО может в большей степени улучшать оксигенацию и снижать инспираторное усилие, особенно у пациентов с более тяжелой гипоксемией. НИВЛ также приводит к снижению нагрузки на дыхательную мускулатуру.

При недостаточной эффективности ВПО/НИВЛ проводится эскалация респираторной поддержки. Интубацию трахеи и ИВЛ следует рассматривать в следующих случаях: гипоксемия ($SpO_2 < 92%$), несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%; нарастание видимой экскурсии грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%; возбуждение или угнетение сознания, остановка дыхания, нестабильная гемодинамика.

В случае гипоксемии и индекса $P_aO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст. при проведении ИВЛ рекомендуется вентиляция в положении «лежа на животе» в течение не менее 16 ч в сутки. Подходы к ИВЛ при ВП тяжелого течения без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРДС: используется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых дыхательных объемов и подхода «открытого легкого»), что позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным ОДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса: более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом или менее пораженном. В такой ситуации пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование положительного давления на выдохе в данной ситуации, как правило, неэффективно и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень положительного давления на выдохе, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы.

Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у пациента с 1-сторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*); раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности положительного давления на выдохе в здоровом и «больном» легком.

Крайне тяжелые случаи ОДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). ЭКМО рекомендуется инициировать пациентам с ТВП и ОРДС тяжелой степени, малорекрутабельных легких, наличии или высоком риске развития остро легочного сердца в первые 7 суток с начала ОРДС.

«Трудная» внебольничная пневмония

С учетом возможного ответа на АБТ выделяют пневмонию с адекватным ответом на лечение, «не отвечающую» на АБТ пневмонию и медленно разрешающуюся/неразрешающуюся пневмонию (рис. 13). Термином «пневмония, не отвечающая на лечение» описываются клинические ситуации, при которых, несмотря на проводимую АБТ, не наблюдается адекватный клинический ответ. Общепринятыми сроками оценки эффективности антибактериальной терапии ВП являются первые 48–72 ч с момента начала лечения. На основании этого критического для больных ВП временного интервала (72 ч с начала лечения) определяют раннюю или позднюю неэффективность.

Помимо этого, у госпитализированных пациентов выделяют 2 разновидности неэффективности лечения. К первой из них относят т. н. прогрессирующую пневмонию или истинное клиническое ухудшение, сопровождающееся развитием, как правило, в первые 72 ч от момента поступления больного в стационар с ОДН, требующей респираторной поддержки, и/или СШ. Ухудшение состояния пациента чаще всего связано с неэффективной терапией, развитием осложнений ВП, формированием внелегочных очагов инфекции или с альтернативным пневмонии заболеванием (рис. 14). Здесь важно подчеркнуть, что ~ 50% больных ВП, находящихся в ОРИТ, перво-

начально поступают в отделение общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое), откуда в последующем ввиду прогрессирующего течения заболевания переводятся в ОРИТ.

Позднее прогрессирующее ухудшение состояния больных ВП (спустя 72 ч от начала лечения) чаще всего обуславливается присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением / декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

В этом контексте особый интерес представляют данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к генерализованному воспалительному ответу при пневмонии и даже летальному исходу заболевания. Так, известно, в частности, что тяжесть ВП ассоциируется с генетическими изменениями локуса IL-10. Другое генетическое отклонение, связываемое с модификацией белка теплового шока, характеризуется возрастанием риска развития СШ при пневмонии.

Ко 2-й разновидности неэффективности лечения больных ВП в стационаре относят т. н. персистирующую, или «не отвечающую» должным образом на АБТ, пневмонию. В данном случае имеет место замедленное обратное развитие клинических симптомов заболевания, наблюдаемое в 15–25% случаев.

Ожидаемые сроки разрешения клинических симптомов пневмонии у больных, демонстрирующих адекватный «ответ» на АБТ, представлены на рис. 15. Лихорадка на фоне адекватного лечения регрессирует на 2–4-е сутки лечения. К числу других критических точек, определяющих эффективность терапии, относят частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, показатели систолического АД, SpO₂ и пр. (т. н. критерии клинической стабильности). При адекватном ответе среднее время достижения соответствующих значений вышеуказанных критериев составляет 3 суток; напротив, для пациентов с персистирующей пневмонией этот временной отрезок составляет ≥ 6 дней. Причинами неэффективности лечения в случаях персистирующей ВП могут служить обострение или декомпенсация сопутствующих заболеваний, присоединение нозокомиальной суперинфекции, а также многочисленные неинфекционные заболевания, нередко ошибочно принимаемые за пневмонию, а именно

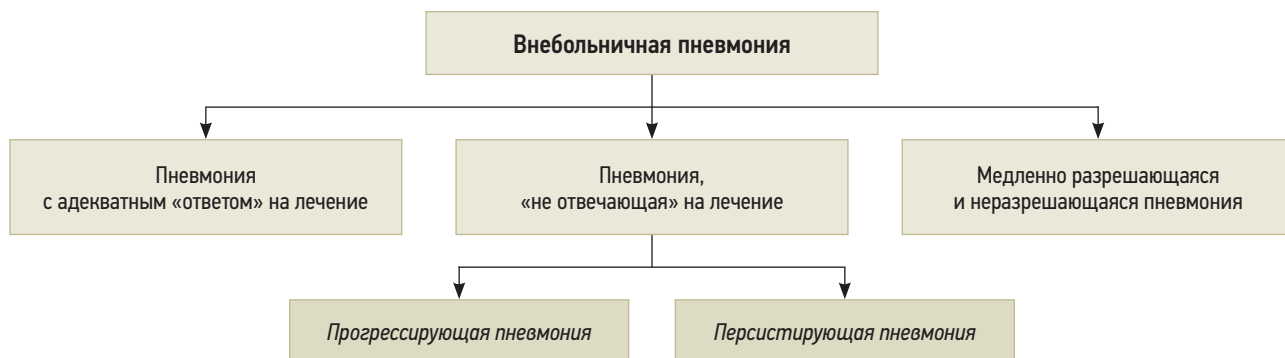


Рис. 13. Варианты течения внебольничной пневмонии

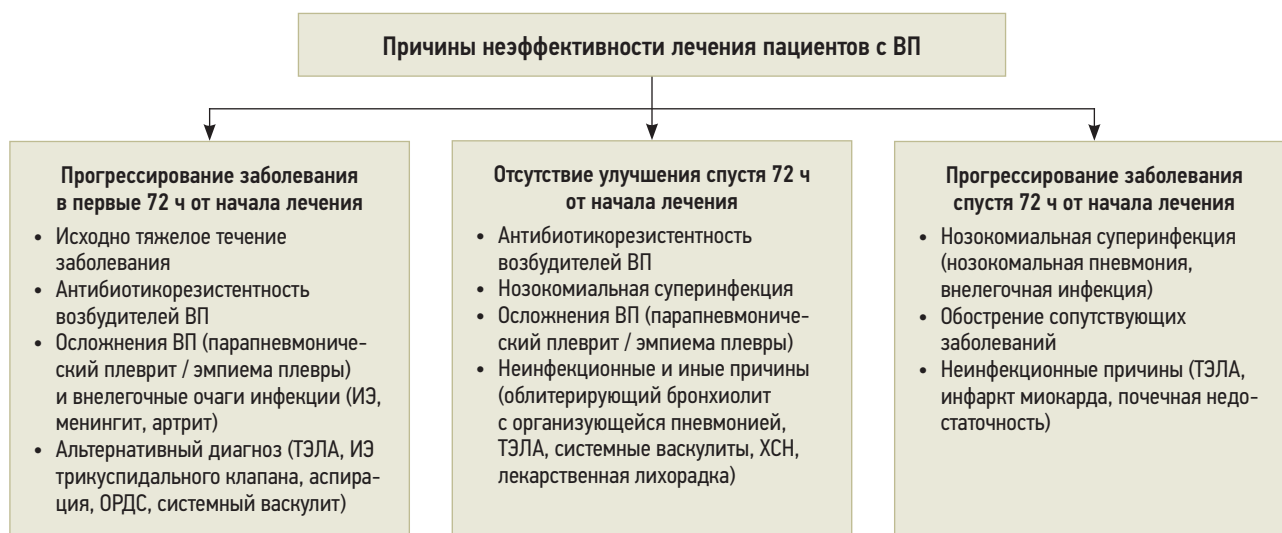


Рис. 14. Причины неэффективности лечения больных внебольничной пневмонией

тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), системные васкулиты, ХСН, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др.

В значительной части случаев (> 40%) неэффективность терапии как при прогрессирующей, так и персистирующей пневмонии обуславливается инфекционными причинами; при этом может иметь место как первичная инфекция, вызванная, в частности, лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей, так нозокомиальная суперинфекция. В ряду наиболее частых микробиологических находок фигурируют *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

К сожалению, в реальной клинической практике конкретную причину неэффективности АБТ ВП не удается установить едва ли не в половине случаев. Выделение представленных разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное практическое значение, так как определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Очевидно, что модификация АБТ оправдана только при «прогрессирующей» пневмонии, в случаях получения данных микробиологических исследований, указывающих на выде-

ление культуры микроорганизма с природной или приобретенной устойчивостью к назначавшимся АБ или при открывшихся эпидемиологических данных, позволяющих предполагать альтернативную этиологию заболевания. В определенных клинических ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й нед. (30 дней) от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического выздоровления, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП. Данный вариант течения заболевания рассматривается отдельно от пневмонии, «не отвечающей» на лечение, и требует иных подходов к ведению больного.

Если анализу причин неэффективности лечения ВП было посвящено довольно много исследований, то предикторы (факторы риска) неэффективности стали изучаться относительно недавно. Так, в частности, были установлены следующие прогностические факторы неэффективности эмпирической АБТ: проживание в доме престарелых, сопутствующие заболевания печени и ЖКТ. Достоверно ассоциировались с увеличением риска неэффективности

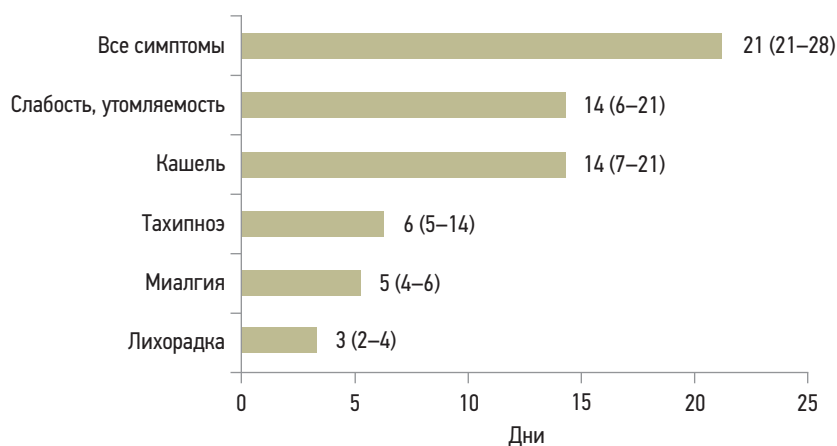


Рис. 15. Среднее время разрешения клинических симптомов у больных внебольничной пневмонией

лечения больного ВП лейкопения и гипонатриемия, мультилобарное поражение легочной ткани. Осложнения пневмонии (абсцедирование, плевральный выпот) увеличивали риск развития отрицательного «ответа» на терапию в 2–4 раза; неэффективность АБТ чаще отмечалась у пациентов с тяжелым течением заболевания (35 и 13,5% пациентов, отнесенных к IV и V классам риска по шкале PSI соответственно).

Интересным представлялся тот факт, что у пациентов с сопутствующей ХОБЛ частота терапевтических неудач оказалась ниже, что могло быть связано с терапией ингаляционными ГКС, которые обладают мощным противовоспалительным действием. Впрочем, подтверждение данного предположения требует дополнительных исследований. Предшествующая вакцинация антипневмококковой вакциной также характеризовалась снижением риска общей неэффективности лечения. Была выявлена отчетливая связь между частотой терапевтических неудач и этиологией ВП: отмечено, в частности, что пневмония, вызываемая *Legionella* spp. и грамтрицательными микроорганизмами, ассоциируется с риском ранней неэффективности АБТ. Другим важным фактором риска неэффективности лечения оказалось применение АБ, не соответствующих современным клиническим рекомендациям.

Анализируя установленные факторы риска неэффективности лечения ВП (табл. 20), с практической точки зрения важно выделить ряд факторов, поддающихся модификации (пересмотр тактики АБТ), а также те клинические ситуации (например, пневмония, вызванная грамтрицательными микроорганизмами, «болезнь легионеров» и пр.), развитие которых возможно предугадать при анализе клинико-эпиде-

миологических данных или установить с помощью современных методов экспресс-диагностики.

Анализируя представленные данные, важно подчеркнуть, что одним из важнейших независимых факторов риска ранней неэффективности лечения является проводимая АБТ, не соответствующая клиническим рекомендациям. Другой важной проблемой, характерной для амбулаторной практики лечения ВП и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкая комплаентность пациентов. Справедливость этого заключения многократно подтверждалась результатами клинических исследований, демонстрировавших значительное снижение эффективности АБТ ВП при несоблюдении пациентами предписанного режима лечения. Проведенное в РФ исследование показало, что каждый второй пациент, получающий антибиотики, не соблюдает график приема препаратов, а 3% вовсе не следуют рекомендациям врача.

Ведение пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, предполагает следующий алгоритм действий:

- 1) перевод больного на более высокий уровень лечения (т. е. госпитализация в случае первоначального амбулаторного лечения или перевод из отделения общего профиля в ОРИТ);
- 2) пересмотр тактики АБТ;
- 3) проведение целенаправленного диагностического поиска.

Очевидно, что первым врачебным действием при лечении ВП у госпитализированных больных является тщательный пересмотр анамнестических, эпидемиологических и клинических данных, позволяющих определить альтернативную этиологию пневмонии, анализ факторов риска инфицирования

Таблица 20. Факторы риска неэффективности антибактериальной терапии пациентов с внебольничной пневмонией

Факторы риска	Неэффективность лечения в целом		Ранняя неэффективность лечения	
	Снижение риска	Повышение риска	Снижение риска	Повышение риска
Возраст > 65 лет	–	–	0,35	–
ХОБЛ	0,60	–	–	–
Заболевания печени	–	2,0	–	–
Применение гриппозной вакцины	0,30	–	–	–
Плевральный выпот	–	2,7	–	–
Мультилобарная инфильтрация	–	2,1	–	1,81
Абсцедирование	–	4,1	–	–
Лейкопения	–	3,7	–	–
Высокий класс риска по шкале PSI (IV и V классы)	–	1,3	–	2,75
Легионеллезная пневмония	–	–	–	2,71
Пневмония, вызываемая грамтрицательными микроорганизмами	–	–	–	4,34
Терапия «респираторными» фторхинолонами	0,5	–	–	–
Терапия, соответствующая рекомендациям	–	–	0,61	–
Терапия, не соответствующая рекомендациям	–	–	–	2,51

полирезистентными штаммами микроорганизмов, полноценное микробиологическое обследование и последующее модифицирование АБТ с учетом выявленных причин неэффективности лечения.

Безусловным подспорьем в обсуждаемой клинической ситуации могут оказаться результаты культурального исследования респираторного образца (мокрота, ТА), которые чаще всего доступны на 2–3-е сутки от начала лечения. Впрочем, стоит заметить, что, по некоторым данным, целенаправленная модификация АБТ с учетом результатов микробиологических исследований демонстрирует сравнимую летальность с эмпирически назначенным лечением – 67 и 64% соответственно. Однако даже отрицательный результат (например, отсутствие *P. aeruginosa* или MRSA в исследуемом образце) заставляет принять решение о дальнейшем системном диагностическом поиске (лучевая диагностика высокого разрешения, инструментальные и лабораторные методы). Известно, что такой подход обследования больных с ВП, «не ответившей» на лечение, приводит к постановке определенного диагноза в 70% случаев. При ухудшении состояния больного и прогрессировании симптомов заболевания необходимо проводить повторные посевы крови, так как в данном случае возникает риск развития вторичной бактериемии. Несмотря на предшествующую АБТ, данное исследование имеет большую диагностическую ценность, поскольку в случае положительного результата посева крови на фоне адекватной АБТ можно сделать вывод об инфицировании устойчивыми к назначенному АБ возбудителе, либо о появлении других очагов инфекции, например, инфекционный эндокардит (ИЭ).

В последние годы все большее внимание привлекает исследование сывороточного уровня СРБ и ПКТ как предикторов тяжелого течения и неэффективности АБТ ВП. Показано, в частности, что наиболее высокая концентрация СРБ отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой и легионеллезной пневмонией. Повышение концентрации СРБ или снижение на > 50% на фоне АБТ свидетельствует о неэффективности лечения и неблагоприятном прогнозе. Уровень ПКТ также коррелирует с тяжестью состояния больных ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. Впрочем, окончательного мнения о целесообразности использования вышеуказанных тестов для дифференциации этиологии и определения тяжести состояния пациентов пока нет.

Безусловно, важным в ходе обследования является определение возможных иммунологических нарушений с их последующей коррекцией (наряду с пересмотром тактики АБТ). В настоящее время в общетерапевтической и пульмонологической практике нередкими стали случаи пневмоцистной пневмонии (возбудитель – *P. jiroveci*), являющейся едва ли не основным клиническим проявлением поражения легких у больных СПИДом.

В ряде случаев на фоне применения АБ, чаще β-лактамов, наблюдается лекарственная лихорадка, требующая отмены ЛС. Кроме того, при приеме пенициллина (реже других β-лактамов антибиотиков), сульфаниламидов возможно развитие аллергического (гиперчувствительного) васкулита, манифестирующего геморрагической сыпью и легочными инфильтратами. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на ЛС в анамнезе.

Следует помнить и о том, что неэффективность лечения может быть обусловлена внелегочными очагами инфекции (инфекции кожи, мочевых путей, брюшной полости, катетер-ассоциированные инфекции), в т. ч. нозокомиального характера, что обуславливает дальнейший диагностический поиск и микробиологическое исследование актуального материала.

В числе необходимых методов диагностики, применяемых при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, следует прежде всего упомянуть КТ ОГК, фибробронхоскопию и торакоцентез, результаты которых дают возможность заподозрить, а порой и диагностировать альтернативное пневмонии заболевание. КТ ОГК, помимо исключения неинфекционных заболеваний (например, бронхоолита с организуемой пневмонией) позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения ВП: осложненный плеврит или эмпиему, абсцесс легкого и пр. Как обсуждалось ранее, выполнение КТ ОГК целесообразно у пациентов с выявленными ранее при рентгенографии нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), при рецидивирующей пневмонии (повторно возникающие инфильтративные изменения в одной и той же доле, сегменте), а также в случае затяжной пневмонии.

Бронхоскопия позволяет выявить ряд патологических процессов (мукоидную закупорку бронха, бронхогенную карциному и пр.), а микробиологическое исследование БАЛ или материала щеточной биопсии имеет большую ценность, чем рутинное культуральное исследование мокроты. Так, исследование БАЛ с использованием специальной окраски серебром или иммунофлюоресцентным красителем характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике инфекции *P. jiroveci*. По данным одного из исследований, у 44% больных ВП, «не ответившей» на лечение, этиология заболевания была установлена именно при бронхоскопии.

При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм показан торакоцентез с последующим исследованием плевральной жидкости (микроскопия мазков, окрашенных по Граму, и на кислотоустойчивые бактерии; посев на аэробы, анаэробы; подсчет

Таблица 21. Причины неэффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии и способы их коррекции

Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных и международных клинических рекомендаций
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной АБТ
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОРИТ
Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу АБ, сохраняющих активность против микроорганизмов с наиболее распространенными механизмами вторичной резистентности (учет данных микробиологической диагностики)
Внелегочные очаги инфекции (ИЭ, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация АБТ
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Торакоцентез, пересмотр тактики АБТ с учетом актуальных (предполагаемых или выделенных) возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, ИЭ трикуспидального клапана, облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.)	КТ органов грудной клетки, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная АБТ

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; АБ – антибиотики; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИЭ – инфекционный эндокардит; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КТ – компьютерная томография.

лейкоцитов с лейкоцитарной формулой; определение рН, активности ЛДГ, содержание белка и пр.). Например, лимфоцитарный плевральный выпот позволяет заподозрить наличие у пациента туберкулеза легких.

Сводный анализ причин неэффективности лечения ВП и способов их коррекции представлен в табл. 21. При получении данных микробиологического исследования, свидетельствующих о выделении соответствующего пневмотропного микроорганизма, проводится целенаправленная терапия согласно представленным ранее рекомендациям.

Медленно разрешающаяся / неразрешающаяся внебольничная пневмония

Термин «медленно разрешающаяся / неразрешающаяся ВП» принят для обозначения случаев заболевания, когда рентгенологические изменения сохраняются достаточно длительное время, превосходя ожидаемые сроки обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких. Пожалуй, наиболее точное определение такого рода ВП было дано *S.H. Kirtland* и *R.H. Winterbauer*. «...медленный регресс рентгенологических изменений у иммунокомпетентных больных, характеризующийся уменьшением размеров пневмонической инфильтрации на < 50% к исходу 2-й нед. и неполным разрешением к исходу 4-й нед. от начала заболевания при улучшении клинической картины (в частности, достижении апирексии и пр.) на фоне проводимой АБТ».

Причины медленного разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких разнообразны и связываются с характеристиками возбудителя, особенностями клинического течения заболевания и факторами «хозяина». Здесь же следует упомянуть и многочисленный перечень заболеваний и патоло-

гических состояний, синдромосходных с пневмонией (рис. 16). Причины затяжного течения ВП, связанные с пациентом, как правило, оказывают более существенное влияние на клинико-рентгенологическую эволюцию заболевания, нежели известные характеристики возбудителя (вирулентность, лекарственная устойчивость). В числе важнейших факторов медленного рентгенологического разрешения пневмонии следует выделить пожилой и старческий возраст пациента и наличие у него сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов. Так, лишь у 30% больных в возрасте > 50 лет спустя 4 нед. от начала лечения наблюдается полное исчезновение пневмонической инфильтрации, в то время как у пациентов молодого и/или среднего возраста рентгенологическое выздоровление в эти сроки наблюдается в > 90% случаев. У 70–80% пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, ХСН, ХБП, СД и пр.) также наблюдается затяжное (> 4 нед.) разрешение ВП. В этом перечне особое место занимает ХСН. Во-первых, при этом заболевании нередко ошибочно диагностируется пневмония, что «побуждает» к неоправданному назначению АБ. Во-вторых, венозное полнокровие в малом круге кровообращения вследствие «застоя» сурфактанта и нарушения лимфатического дренажа обуславливает предрасположенность к бактериальной инвазии и оказывается одной из причин медленного разрешения пневмонической инфильтрации.

Медленное рентгенологическое выздоровление наблюдается у немалого числа (35–75%) больных алкоголизмом, а курение табака угнетает мукоцилиарный клиренс и является самостоятельным фактором риска инвазивной пневмококковой инфекции. Кроме этого, курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии и рассматривается

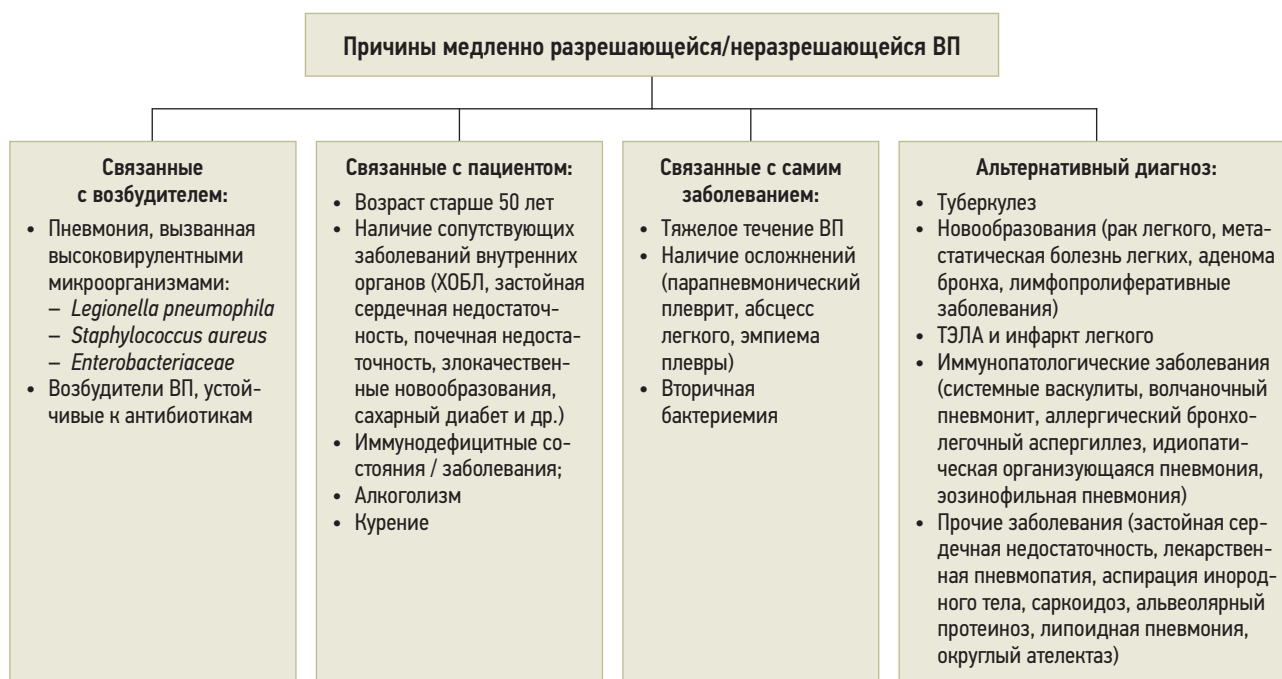


Рис. 16. Причины медленно разрешающейся и неразрешающейся внебольничной пневмонии

как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции.

Отдельно необходимо выделить случаи пневмонии у лиц с иммунодефицитом, практически всегда сопровождающиеся синдромом затяжного рентгенологического разрешения. У ВИЧ-инфицированных больных обычно диагностируется пневмония, вызываемая *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, однако при снижении числа лимфоцитов $CD4^+ < 0,2 \times 10^9$ /л чаще других развивается пневмоцистная пневмония (возбудитель – *P. jiroveci*), являющаяся ведущей оппортунистической инфекцией при СПИДе. При этом на рентгенограмме ОГК у большинства пациентов (> 85%) визуализируются ограниченные или диффузные 2-сторонние затенения (при КТ наблюдается картина «матового стекла»), формируются полосные образования.

Примечательно, что в 15–25% случаев, несмотря на демонстративную клиническую симптоматику (лихорадка, признаки интоксикации, одышка), рентгенограмма может оставаться малоизмененной или интактной. Пациентам из групп риска (молодые люди, предполагаемые внутривенные наркоманы) с замедленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов пневмонии показаны обследование на ВИЧ-инфекцию и микробиологическая диагностика, направленная на верификацию пневмоцистной пневмонии – микроскопия окрашенных мазков БАЛ, выявление антигенов *P. jiroveci* в реакции иммунофлюоресценции с моноклональными антителами или с помощью ПЦР с последующей модификацией АБТ.

Пневмония у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями / состояниями характеризуется, как правило, тяжелым / осложненным течением и мед-

ленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов заболевания. Нередкими микробиологическими находками у такого рода больных наряду со *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* оказываются *P. jiroveci*, а также цитомегаловирусная и грибковая инфекции. Подозрение на вторичные иммунодефициты должно возникать всякий раз у истощенного больного, в случаях диагностики солидных злокачественных новообразований, диффузных заболеваний соединительной ткани, гемобластозов, при приеме системных ГКС, а также у реципиентов донорских органов.

К группе высокого риска инвазивного аспергиллеза легких относят пациентов с нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л), лейкозами, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, солидных органов; умеренного риска – больных ХОБЛ и длительной терапией ГКС, злокачественными новообразованиями солидных органов, циррозом печени, ВИЧ-инфекцией, перенесших трансплантацию легких с антифунгальной профилактикой, получающих иммунодепрессанты. Каких-либо специфических клинических признаков инвазивного аспергиллеза легких не существует, для дифференциальной диагностики с пневмонией бактериальной этиологии у пациентов групп риска, особенно при отсутствии ответа на адекватную АБ терапию, следует использовать тест на галактоманн в БАЛ и сыворотке крови, а также КТ легких: ранними признаками являются мелкие, связанные с сосудами очаги, расположенные субплеврально, изменения по типу «матового стекла», симптом «ореола», уплотнения треугольной формы, примыкающие к плевре, позднее появляются очаги деструкции и полости с содержимым (симптомы «полумесяца», «погремушки»).

Важной причиной медленного разрешения ВП является тяжелое течение заболевания, при котором средние сроки рентгенологического выздоровления составляют ~ 10 нед. Мультилобарная пневмоническая инфильтрация и вторичная бактериемия также являются независимыми факторами риска затяжного течения пневмонии. Еще одним из возможных факторов риска медленно разрешающейся ВП нередко оказывается неэффективная стартовая АБТ, в свою очередь, обусловливаемая выбором АБ, неактивного в отношении возбудителя / возбудителей заболевания (приобретенная или природная устойчивость), нарушениями режима дозирования и пр.

Затяжное течение ВП закономерно часто коррелирует с такими осложнениями заболевания, как абсцесс легкого или осложненный плеврит / эмпиема плевры, которые нередко разрешаются с образованием постпневмонического пневмоплеврального фиброза. На первый взгляд, парадоксальным представляется тот факт, что *S. pneumoniae*, являющийся ведущим возбудителем ВП, обуславливает и большинство случаев затяжного течения заболевания. Между тем еще в одном из первых исследований, посвященных изучению причин медленно разрешающейся пневмонии, было показано, что рентгенологическое разрешение пневмококковой пневмонии к исходу 4-й нед. отмечалось у 91% больных с однодолевым поражением легких и только в 56% случаев — при мультилобарной распространенности процесса. В числе известных причин затяжного течения пневмококковой пневмонии фигурируют выявление ПРП и вторичная бактериемия. В последнем случае сроки полного обратного развития пневмонической инфильтрации составляют 3–5 мес.

При пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, практически во всех случаях наблюдается длительное сохранение инфильтративных изменений в легких. Отчасти это связано с тем, что больные не отвечают должным образом на эмпирическую АБТ, что сопровождается как клиническим, так и рентгенологическим ухудшением. Смена АБ с назначением фторхинолонов или макролидов позволяет добиться выздоровления, но при этом рентгенологическое разрешение запаздывает порой до 6–12 мес. Впрочем, и в случаях адекватной стартовой АБТ для «болезни легионеров» характерным является медленное обратное развитие очагово-инфильтративных изменений и высокая частота образования постпневмонического пневмофиброза. Показано, в частности, что у 65% больных с легионеллезной пневмонией рентгенографические изменения в легких сохраняются и спустя 8 нед. от начала заболевания. Согласно результатам ряда исследований, рентгенологическое выздоровление наблюдается в течение первых 4 нед. в среднем у 12% (от 0 до 29%) и сохраняется > 12 нед. у 54% (от 42 до 70%) больных.

Для микоплазменной пневмонии характерно не тяжелое течение; однако лишь в 40% случаев к исходу 4-й нед. заболевания достигается рентгено-

логическое выздоровление, тогда как в остальных случаях для этого требуется ≥ 8 нед. Пневмония, вызываемая *S. pneumoniae*, также протекает не тяжело и характеризуется быстрым разрешением клинико-рентгенологических симптомов, особенно у молодых пациентов. В большинстве случаев сроки разрешения пневмонической инфильтрации при этой форме ВП не превышают 4 нед., но у 20% больных могут достигать 8–9 нед. Более того, остаточные изменения в виде постпневмонического пневмофиброза сохраняются у 10–20% пациентов. В отношении других возбудителей известно, что пневмония, вызываемая *H. influenzae*, в > 1/2 случаев сопровождается длительным (в среднем 6 нед.) разрешением пневмонической инфильтрации. ВП, вызываемая энтеробактериями, характеризуется, как правило, более тяжелым течением и практически всегда сопровождается длительным сроком рентгенологического выздоровления. Стафилококковая пневмония характеризуется закономерно частым формированием деструктивных изменений в легких; разрешение заболевания медленное, часто с исходом в локальный пневмофиброз.

АБТ возбудителей ВП также может оказаться причиной затяжного заболевания. В этой связи важное значение приобретают знание врачом локальной эпидемиологии резистентности основных возбудителей пневмонии и учет известных факторов риска инфицирования ПРП.

Перечень заболеваний, протекающих под маской собственно пневмонии, чрезвычайно разнообразен (рис. 17), поэтому в случаях медленно разрешающейся и неразрешающейся ВП поиск альтернативного заболевания приобретает порой решающее значение. В целом у > 20% больных с синдромом затяжной пневмонии устанавливается альтернативный диагноз.

В первую очередь, следует учесть возможные факторы риска медленного рентгенологического выздоровления:

- возраст > 55 лет;
- алкоголизм, курение;
- наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХСН, ХБП, злокачественные новообразования, СД и др.);
- тяжелое течение ВП;
- мультилобарную инфильтрацию;
- наличие осложнений ВП (плевральный выпот, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- вторичную бактериемию;
- высоковирулентные возбудители (*L. pneumophila*, *S. aureus*, энтеробактерии);
- лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей.

В тех случаях, когда у пациента присутствуют факторы риска медленного разрешения пневмонии, но при этом наблюдается отчетливое клиническое улучшение, целесообразна выжидательная тактика с проведением контрольного рентгенологического исследования ОГК спустя 4 нед.



Рис. 17. Схема обследования пациента с медленно разрешающейся и неразрешающейся внебольничной пневмонией

Напротив, при отсутствии известных факторов затяжного течения заболевания показано дополнительное обследование — в ряду первоочередных диагностических мероприятий следует провести КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопию с комплексом бактериологических и цитологических исследований.

Профилактика внебольничной пневмонии

Наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в т. ч. пневмококковой ВП с бактериемией, у взрослых в РФ используется 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППСВ-23), содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ-13). Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций. К ним относятся:

- пациенты в возрасте ≥ 65 лет;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной системы (ХОБЛ, БА в сочетании с хроническим бронхитом и эмфиземой и длительным приемом системных ГКС), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, ХСН, кардиомиопатии и др.), СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), ХБП, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантатами, ликвореей, функциональной или органической

асплением (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);

- пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- курильщики.

Рекомендуется первоначально вакцинировать ПКВ-13 однократно, а затем через ≥ 12 мес. лиц из следующих групп: больных старше 65 лет; иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т. ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами); пациентов, страдающих нефротическим синдромом, ХБП и требующих диализа; лиц с кохлеарными имплантатами (или подлежащих кохлеарной имплантации); ликвореей; пациентов, страдающих гемобластомами и получающих иммуносупрессивную терапию; лиц с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) асплением, гемоглобинопатиями (в т. ч. серповидно-клеточной анемией); пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

Пациентам 18–64 лет, не относящимся к группе иммунокомпрометированных, рекомендуется вакцинация однократно ППСВ-23.

Пациентам > 65 лет и иммунокомпрометированным пациентам, получившим ранее вакцину для профилактики пневмококковых инфекций, рекомендуется ревакцинация ППСВ-23 каждые 5 лет с целью повышения эффективности вакцинопрофилактики.

Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в т. ч. ВП,

рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся:

- пациенты в возрасте ≥ 65 лет;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, нервной системы (эпилепсией, миопатиями), гемоглобинопатиями;
- лица с иммуносупрессией (включая ВИЧ и прием иммунодепрессантов);
- женщины в период беременности и 2 нед. после родов;
- пациенты с морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²);
- пациенты в возрасте < 19 лет, длительно получающие аспирин;
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимален период с начала октября по 1-ю половину ноября. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам. Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.

Литература

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022; 32 (3): 295–355.
2. Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В. и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова 2021; 3: 27–46.
3. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Анестезиол и реаниматол 2022; 1: 6–35.
4. Рачина С.А., Синопальников А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Мойсеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и др. М.: ООО «МИА», 2-е изд. Т. 1. 145–169.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
6. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.

7. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012; 67: 71–79.

8. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ES-CMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): 1–59.

9. Blasi F., Mantero M., Santus P., et al. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 1–8.

10. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128.

11. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. Pharmacol Ther 2021; 217: 107663.

12. Almirall J., Rofes L., Serra-Prat M., et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. Eur Respir J 2013; 41: 923–8.

13. Kornum J.B., Norgaard M., Dethlefsen C., et al. Obesity and risk of subsequent hospitalisation with pneumonia. Eur Respir J 2010; 36: 1330–1336.

14. Kornum J.B., Due KM., Norgaard M., et al. Alcohol drinking and risk of subsequent hospitalisation with pneumonia. Eur Respir J 2012; 39: 149–155.

15. Mullerova H., Chigbo C., Hagan G.W., et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. Respir Med 2012; 106: 1124–133.

16. Teepe J., Grigoryan L., Verheij T.J. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. Eur Respir J 2010; 35: 1113–1117.

17. Chidiac C., Che D., Pires-Cronenberger S. et al. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. Eur Respir J 2012; 39: 963–970.

18. Ruiz L.A., Gomez A., Jaca C., et al. Bacteraemic community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria: incidence, clinical presentation and factors associated with severity during hospital stay. Infection 2010; 38: 453–458.

19. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. Adv Ther 2020; 37: 1302–1318.

20. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A., et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. Infect Dis (Lond) 2018; 50(4): 247–272.

21. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27–72.

22. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant Streptococcus pneumoniae Thera-

peutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399–1408.

23. Metlay J.P., Watsore G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): e45–e67.

24. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023; 61(4): 2200735.

25. González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P., et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(1): 69–86.

26. Boyles T.H., Brink A, Calligaro G.L., et al. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *J Thorac Dis* 2017; 9(6):1469–1502.

27. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl III): iii1–55.

28. Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention – Update 2021. Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Virological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI). Ewig S., Kolditz M., Pletz M., et al. *Pneumologie* 2021; 75(9): 665–729.

29. Рачина С.А., Сухорукова М.В. Микробиологическая диагностика инфекций нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и др. М.: МИА, 2020, 2-е изд. Т. 1. 97–106.

30. Cao B., Huang Y., She D-Y., et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J*. 2018; 12(4): 1320–1360.

31. Rachina S, Zakharenkov I, Dekhlich N, et al. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(5): 1368–1370.

32. Miyashita N., Matsushima T., Oka M., et al. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45(7): 419–428.

33. van der Eerden M.M., Vlaspolter F., de Graaff C.S., et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678.

34. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 165–169.

35. de Roux A., Marcos M.A., Garcia E., et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343–1351.

36. Yu V.L., Chiou C.C., Feldman C., et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230–237.

37. File T.M. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.

38. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1169–1227.

39. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10–21.

40. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med* 2004; 117(Suppl 9A): 5S–11S.

41. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389–395.

42. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837–1842.

43. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D., et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845–1850.

44. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667–1672.

45. Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D. et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–313.

46. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637–644.

47. Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260–1270.
48. Müller-Redetzky H, Lienau J, Suttrop N, Witzzenrath M. Therapeutic strategies in pneumonia: going beyond antibiotics. *European Respiratory Review* 2015; 24: 516–524.
49. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S. et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 630–635.
50. Kurtland S.H., Winterbauer R.H. Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12: 303–318.
51. Aliberti S., Di Pasquale M., Zanaboni A.M., et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 470–478.
52. Jay S.J., Johnson W.G., Pierce A.K. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293: 798.
53. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H. et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28.
54. Rodrigues J., Niederman M.S., Fein A.M. Non-resolving pneumonia in steroid treatment of patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29.
55. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., и др. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. *Пульмонология* 2015; 25 (3): 261–276.
56. Van Metre T.E. Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics. The prognostic significance of certain clinical findings. *N Engl J Med* 1954; 251: 1048–1052.
57. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team. Engl J Med* 2000; 342: 681–689.
58. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2417–2422.
59. Тартаковский И.С., Рачин С.А., Синопальников А.И., и др. Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения. *Пульмонология* 2020; 30 (3): 350–360.
60. Rodriguez L.A., Ruigomez A., Wallander M.A. et al. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology* 2009; 20: 800–806.
61. Sepkowitz K.A., Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098–1107.
62. Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология* 2016; 2: 20–28.
63. Israel H.L., Weiss., Eisenberg G.M. et al. Delayed resolution of pneumonia. *Med Clin North Am* 1956; 40: 1291–1303.
64. Kuru T., Lynch J.P. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623.
65. Fine M.J., Medsger A.R., Stone R.A. et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 47–56.
66. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Jacqueline A., et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2006; 28: 346–351.
67. Torres A, Chalmers JD, Dela Cruz CS, et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med* 2019; 45:159–171.
68. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68: 1057–1065.
69. Nelson S., Mason C.M., Kolls J. et al Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16: 1–12.
70. File T.M. Optimal treatment strategies for community-acquired pneumonia: non-responders to conventional regimens. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl. 4): 11–18.
71. Occupational Safety & Health Administration. eTools Home: Legionnaires' disease facts and frequently asked questions. URL: <https://www.osha.gov/dts/osta/otm/legionnaires/faq.html>.
72. База данных AMRmap. URL: <https://amrmap.ru> (дата обращения: 31.08.2023).
73. Фесенко О.В., Синопальников А.И. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого течения: перспективы и ограничения. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13: 204–213.
74. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(7): 1065–1079.
75. von Baum H., Welte T., Marre R. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J.* 2010; 35(3): 598–605.
76. British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med.* 1992; 86: 7–13.
77. Charles P.C., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375–381.
78. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–965.
79. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-

acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–160.

80. Metlay J., Atlsas S., Borowsky L., Singer D. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *RespiratoryMedicine* 1998; 92: 1137–1142.

81. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N. et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *ArchInternMed* 2004; 164: 502–508.

82. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–160.

83. Kothe H., Bauer T., Marre R. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008; 32: 139–146.

84. Ruiz-González A., Falguera M., Nogués A. et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.

85. Авдеев С.Н., Брико Н.И., Галстян Г.Р. и др. Резолюция по итогам совещания экспертов российской федерации по вопросам вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2021; 23 (2): 161–165.

86. Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидеми-

ологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология* 2016; 2: 20–28.

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

Информация об авторах

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., академик РАЕН, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Фесенко Оксана Вадимовна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (Author ID: 734194, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>)

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

1.2. Адьювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев

1.2. Adjuvant (not antimicrobial) treatment of community-acquired pneumonia

Andrey A. Zaitsev

Ведение больного с внебольничной пневмонией (ВП), как правило, не ограничивается назначением антимикробных препаратов и в клинической практике применяются ряд других (неантибактериальных) методов лечения. Среди лекарственных средств, относящихся к адьювантной терапии ВП, наибольший интерес представляют мукоактивные препараты, внутривенные иммуноглобулины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), статины, оксид азота (NO), системные глюкокортикостероиды (сГКС).

Нестероидные противовоспалительные средства

При ВП с симптоматической целью практически всегда используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Важно, что в литературе можно встретить целый ряд свидетельств о противовоспалительном эффекте НПВП, которые рассматриваются рядом авторов как основание для включения НПВП в стандартные режимы противовоспалительной терапии при ВП. Однако крупных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось, и, учитывая тот факт, что для всех НПВП, включая парацетамол, характерен ряд серьезных нежелательных явлений, их применение при ВП не должно быть длительным и оправдано лишь для достижения жаропонижающего и анальгетического действия. Кроме того, с практической точки зрения, курсовые дозы НПВП могут дезориентировать врача в эффективности антимикробной терапии, которая в первую очередь основывается на клинических данных (наличие лихорадки).

Таким образом, назначение НПВП рекомендовано пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью. Применение их длительным курсом нецелесообразно. Рекомендованы к применению парацетамол в дозировке 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 500 мг), ибупрофен – 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен, парацетамол и ибупрофен.

Мукоактивные средства

Основными целями проводимой мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты. Среди мукоактивных средств (мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных с ВП получили муколитические препараты. Из последних чаще всего применяются N-ацетилцистеин и амброксола гидрохлорид, так как эти средства доступны в лекарственных формах и для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения. Каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при ВП, не проводилось.

Применение мукорегулятора **карбоцистеина** у больных с ВП наиболее оправдано в случае наличия клинических признаков сочетанного поражения легких и патологии со стороны верхних отделов респираторного тракта: мукоактивный эффект реализуется на всем протяжении респираторного тракта – в полости и придаточных пазухах носа, в верхних и нижних дыхательных путях. Кроме того, его назначение будет оправдано в случае длительно сохраняющегося продуктивного кашля при затяжном течении ВП.

Необходимо выделить наиболее широко применяющийся при ВП **N-ацетилцистеин** (НАС). Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать этот препарат при тяжелой ВП, когда необходимо применять парентеральный или ингаляционный (через небулайзер) способ введения. По показаниям также может использоваться эндобронхиальное введение препарата. Кроме этого, НАС является мощным антиоксидантом, что нашло свое применение и при лечении больных с тяжелой ВП. Так, в российском исследовании госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали НАС внутривенно, капельно в дозировке 40 мг/кг в сутки в течение 7 дней. На фоне лечения у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время внимание исследователей привлекло положительное действие НАС у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). При его использовании отмечается сокращение времени пребывания пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); помимо этого, уменьшается вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности. В российском исследовании использовались высокие дозы НАС (70 мг/кг) у больных с ОРДС, развившимся на фоне вирусной пневмонии. У лиц, получавших этот препарат, отмечено уменьшение длительности респираторной поддержки и времени пребывания в стационаре, в т. ч. отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации. Также наблюдалась тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности. Длительная терапия НАС в дозе 1 800 мг в сутки *per os* в течение 3 мес. у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводит к более быстрому улучшению и восстановлению диффузионной способности легких.

Что касается применения при ВП β_2 -агонистов и других бронхолитических препаратов, следует констатировать отсутствие исследований, в которых оценивалась бы роль таких лекарственных средств в качестве адьювантной терапии. С практической точки зрения можно отметить, что при отсутствии противопоказаний применение малых доз фенотерола + ипратропия бромида через небулайзер у больных с ВП может сопровождаться положительным влиянием на мукоцилиарный клиренс, однако четких показаний к применению данного метода в настоящее время нет.

Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

Искусственная перкуссионная вентиляция легких (ИПВЛ) представляет собой гибридную форму ИВЛ. Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов/мин) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. В настоящее время имеется несколько исследований, посвященных применению данного метода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), муковисцидозом: отмечался положительный эффект в виде купирования ателектазов и повышения продукции мокроты. Исследований эффективности применения у пациентов с ВП не публиковалось, однако имеются интересные данные, полученные в проспективном мультицентровом исследовании, где перкуссионная вентиляция легких применялась у трахеостомированных пациентов: было показано улучшение газообмена и работы дыхательных мышц.

Другим методом является **методика высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки**, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. В российском исследовании изучалась эффективность такого воздействия у пациентов с ВП. Авторами отмечен более ранний регресс основных клинических признаков и симптомов заболевания при использовании данной методики.

Еще один перспективный метод — **виброакустическая терапия (ВАТ)**, сочетающая акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, усиленных резонансным эффектом. ВАТ оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей. Процедура выполняется на аппарате *Bark VibroLung (Bark Technology, Сингапур)*. Аппарат генерирует электрические сигналы, которые с помощью 2 виброакустических излучателей преобразуются в акустические волны высокой интенсивности. Излучатели прикладываются к поверхностям грудной клетки, и звуковые волны распространяются на легкие, вызывая колебания в структурах легочной паренхимы. Частота воздействующего сигнала постоянно изменяется, что обеспечивает ряд эффектов, включая резонанс. Акустические волны, распространяемые на стенки бронхов, вызывают их вибрацию, которая, в свою очередь, ослабляет контактное сцепление с бронхиальным секретом. Его эвакуацию ускоряют низкочастотные колебания давления в просвете бронхов. Кроме того, положительное давление в дыхательных путях, достаточное для поддержания коллабированных альвеол в расправленном состоянии, и вибрация структурных единиц паренхимы легких, вызванная акустическими волнами, способствуют рекрутменту альвеол и улучшению вентиляционно-перфузионного отношения.

Ингаляционное применение оксида азота

В настоящее время перспективы использования ингаляций оксида азота (iNO) в респираторной медицине связаны с появлением новых устройств, таких как «Тианокс» (Российского федерального ядерный центр, Всероссийский НИИ экспериментальной физики, РФ), *LungFit (Beyond Air, США)* и *INOpulse (Pulse Technologies, США)*. Эти приборы позволяют проводить iNO в амбулаторных условиях, повышают доступность применения оксида азота, в т. ч. для длительной терапии. Пандемия COVID-19 сопровождалась неуклонным интересом к NO, в связи с чем было проведено достаточное количество исследований.

Так, известно, что при ОРДС iNO сопровождается снижением давления в легочных сосудах, селективной вазодилатацией легочного сосудистого русла и ведут к улучшению оксигенации. Однако

применение NO не сопровождалось снижением продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ или снижением уровня смертности. При COVID-19 применение NO улучшает оксигенацию, но также не оказывает влияния на снижение смертности. Известно, что лучше всего на iNO лучше реагируют пациенты с дисфункцией правого желудочка, тяжелой гипоксемией и повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина. Также использование NO может быть более эффективным у больных с большим дыхательным объемом и высоким комплаенсом. В отношении ВП существуют несколько экспериментальных работ, которые на модели пневмонии у крыс показали, что iNO приводят к снижению бактериальной нагрузки.

Таким образом, потенциальные возможности применения NO в терапии тяжелой ВП являются высокими. Рекомендации по использованию метода следующие: подача газа осуществляется в инспираторный контур у пациентов с ИВЛ, наиболее оптимальной является синхронизация с инсультацией (высокопоточная оксигенотерапия) у спонтанно дышащих пациентов. Начальная доза NO – 5 ppm, средняя концентрация – 20–35 ppm; время ингаляции – от 2 до $\geq 4,5$ ч. Необходимо контролировать уровень метгемоглобина в крови и содержание NO₂ в выдыхаемом воздухе.

Ингаляции гелиево-кислородной смесью

Использование ингаляций смеси гелия с кислородом может улучшать распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях как при спонтанном дыхании, так и при заполнении дыхательного контура во время ИВЛ. В одном из исследований была изучена возможность применения гелия с кислородом в качестве носителей аэрозольных частиц антибиотика цефтазидима при экспериментальной пневмонии. Оказалось, что такой способ введения антибиотика (цефтазидима) характеризуется увеличением его внутрилегочной концентрации по сравнению с его парентеральным введением. В российском исследовании изучалась эффективность применения курса ингаляций подогретой кислородно-гелиевой смеси (термогелиокса) в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией. Оказалось, что термогелиокс способствует восстановлению бронхиальной проходимости (мукоактивный эффект), улучшает легочное кровообращение, вентиляцию.

В настоящее время роль гелиево-кислородной смеси в ведении больных с ВП остается неопределенной и необходимы дальнейшие исследования.

Бронхологическая санация

Восстановление дренажной функции – одна из важнейших задач патогенетической терапии при пневмониях. Обтурация бронхов, дренирующих пораженные сегменты (частично или полностью), слизисто-гноной пробкой является нередкой ситуацией,

обуславливающей неэффективность терапии и затяжное течение заболевания впоследствии. Поэтому при наличии показаний (обтурация дыхательных путей вязким гнойным секретом, ателектаз легкого, необходимость получения материала для микробиологического исследования, санация дыхательных путей у пациентов на ИВЛ, необходимость дифференциальной диагностики со специфическим, неопластическим и другими процессами) с санационной и диагностической целью у больных с ВП используется фибробронхоскопия, а при необходимости может быть применено эндобронхиальное введение НАС. Как-правило, одна или несколько санационных эндобронхиальных манипуляций, применяемых по показаниям, позволяют ускорить разрешение пневмонического процесса. Полученный при бронхоскопии материал («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) необходимо в обязательном порядке отправить на микробиологическое исследование, бактериоскопию с окраской по Граму, выполнить исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на микобактерии туберкулеза. При необходимости выполняется исследование методом ПЦР на респираторные вирусы, аспергиллы и пр., цитологическое и гистологическое исследования.

Заместительная терапия иммуноглобулинами

Использование иммуноглобулинов (Ig) в лечении тяжелых бактериальных инфекций, протекающих с сепсисом, патогенетически оправдано ввиду целого ряда положительных эффектов, доказанных в рамках авторитетных исследований. В их числе нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахаридов, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

В ряде исследований применение поликлональных Ig у больных с сепсисом демонстрирует снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM. В то же время, по мнению экспертов, будет преждевременным однозначно рекомендовать применение внутривенных Ig пациентам с тяжелой ВП, осложненной сепсисом. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования по выделению групп пациентов, в которых назначение Ig способно оказать наиболее значимый эффект.

Таким образом, рутинное применение внутривенных Ig у пациентов с тяжелой ВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной до-

казательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения Ig следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

В отношении применения с целью иммунокоррекции различных иммуномодуляторов (левамизол, продигозан, тималин, циклоферон, полиоксидоний и пр.) стоит отметить, что эти препараты в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований не изучались, что делает нецелесообразным их использование при ВП.

Иммуностимуляция

Эффективность иммунного ответа при пневмонии зависит от активации и привлечения в очаг воспаления лейкоцитов, в первую очередь мононуклеарных фагоцитов. При тяжелой пневмонии у ряда пациентов через несколько дней или недель может развиваться патологическое состояние, которое характеризуется пониженной иммунологической реактивностью, что сопровождается ухудшением состояния пациента, затяжным течением заболевания. Как правило, речь идет о снижении активности естественных киллерных клеток, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитарной функции нейтрофилов. В настоящее время проведено достаточное количество исследований, в которых изучались иммунологические нарушения при тяжелых бактериальных процессах. Среди всех иммуномодулирующих препаратов наибольшие перспективы связаны с применением гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (ГКСФ и ГМ-КСФ). Установлено, что назначение ГКСФ в дозе 300 мкг в сутки (в течение 10 дней) приводит к 3-кратному росту уровня лейкоцитов в периферической крови, ускорению рентгенологического разрешения пневмонии, уменьшению частоты осложнений (эмпиемы плевры, ОРДС, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови). В то же время эксперты склоняются к мнению, что рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа. На данный момент мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, следовательно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного. Применение каких-либо иных средств, относящихся к группе иммуномодуляторов, при ВП не рекомендовано.

Глюкокортикостероиды

До настоящего времени использование сГКС при ВП является предметом жарких дискуссий.

Так, несмотря на отсутствие доказательств явной клинической пользы от применения таких препаратов, в клинической практике их нередко назначают при тяжелой ВП. Одно из исследований с участием 3 257 пациентов, проводившееся в 1997–2008 гг., продемонстрировало, что сГКС были назначены 260 больным (8%) в средней дозе 36 мг в сутки. Средний возраст пациентов, получавших ГКС, составил 74 года (в контрольной группе – 65 лет); у них достоверно чаще наблюдалось тяжелое течение пневмонии и имелись сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ и сердечная недостаточность. Результаты показали, что в группах не различались уровень летальности и время достижения клинической стабильности, однако среди пациентов, которым назначали сГКС, пребывание в стационаре было более длительным, по сравнению с контролем.

В обзоре *I. Siempos* (2008) отмечено, что применение ГКС у пациентов с тяжелой пневмонией было ассоциировано со снижением смертности по сравнению с плацебо, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований. В их числе стоит упомянуть 2 наиболее известные публикации, в которых было продемонстрировано, что использование ГКС у пациентов с тяжелой ВП приближает срок достижения клинической стабильности и сокращает длительность пребывания в стационаре. В последующем метаанализе были суммированы данные по использованию ГКС в лечении ВП. Результаты подтвердили, что применение ГКС уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность пребывания в стационаре, снижает вероятность развития ОРДС и уменьшает необходимость в проведении ИВЛ. На фоне применения ГКС возможно развитие клинически незначимой гипергликемии. Однако во включенных в анализ исследованиях значительно варьировались используемые препараты (применялся как преднизолон, так и гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон), режимы их дозирования и длительность применения (от однократного введения до 9 дней). В настоящее время опубликованы результаты исследования, включившего 800 пациентов с тяжелой ВП, где было показано, что пациенты, получавшие терапию гидрокортизоном, имели более низкий риск смерти по сравнению с плацебо.

Однако в различных национальных документах по ведению больных с ВП отмечается сдержанное отношение к применению ГКС. Так, в рекомендациях Американского торакального общества отмечено, что больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в восполнении объема жидкости, должны быть обследованы на предмет скрытой надпочечниковой недостаточности и назначение ГКС целесообразно у пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола. В рекомендациях Европейского респираторного общества применение ГКС не рекомендовано за исключением случаев септического шока.

Учитывая вышеизложенное, целесообразность назначения ГКС может рассматриваться, в первую очередь, при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком (СШ). Показаниями для назначения ГКС являются: длительность СШ < 1 суток, рефрактерный СШ или необходимость использования норадреналина в дозе > 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки, длительность его применения не должна превышать 7 дней. Рекомендуемый режим – инфузионный путь введения со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через 2 дня необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии тяжелой ВП; длительность применения не должна превышать 7 дней.

В нескольких исследованиях было показано, что терапия ГКС приводила к значимому снижению маркеров системного воспаления (провоспалительных цитокинов и/или С-реактивного белка), снижению длительности ИВЛ и возможному снижению больничной летальности у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ОРДС вследствие внебольничной пневмонии и/или СШ. В подавляющем числе исследований ГКС назначались при ОРДС ранней стадии. По сравнению с поздним началом терапии (> 7 суток), раннее начало лечения метилпреднизолоном (< 72 ч) продемонстрировало ответ на меньшие дозы (1 мг/кг в сутки при раннем ОРДС по сравнению с 2 мг/кг в сутки при позднем ОРДС) в виде уменьшения длительности ИВЛ и продолжительности лечения в ОРИТ. В последующих рандомизированных контролируемых исследованиях терапия метилпреднизолоном в первые 7 суток ОРДС сопровождалась улучшением выживаемости и снижением длительности ИВЛ. Терапия ГКС не повышала риск развития полинейромиопатии критических состояний, нозокомиальных инфекций и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного. Отмеченная авторами транзиторная (< 36 ч с начала терапии) гипергликемия не сопровождалась развитием осложнений.

Итак, пациентам с ранним ОРДС (первые 7 суток), развившимся вследствие ВП и/или СШ, рекомендованы малые дозы ГКС для уменьшения системного воспаления, снижения летальности и уменьшения длительности респираторной поддержки: гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки в сочетании с флудрокортизоном в течение 7 дней, или малые дозы метилпреднизолона (1 мг/кг в сутки) в течение 7 дней, или дексаметазона (20 мг в сутки) внутривенно однократно в первые 5 дней с последующим снижением дозы до 10 мг в сутки однократно с 6-го по 10-й день.

Антикоагулянты

При тяжелой ВП повышается риск системной тромбоземболии. С целью профилактики на весь период ограниченной двигательной активности (постельного режима) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в профилактических дозах. На-

значение парентеральных антикоагулянтов показано всем пациентам с тяжелой ВП.

Антисекреторные препараты

Всем пациентам с тяжелой ВП показано назначение антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторы) для профилактики «стрессовых» язв.

Статины

По данным ряда исследований, при применении статинов помимо основного действия наблюдаются дополнительные противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления. Возможности использования таких препаратов при ВП изучались в 7 исследованиях, при этом в 5 из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ВП, в настоящее время недостаточно. Кроме того, пневмония не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы лекарственных средств. Таким образом, при ВП не рекомендуется назначение статинов как препаратов с противовоспалительной активностью.

Селен

В ряде исследований было показано, что у пациентов в критическом состоянии, находящихся в ОРИТ, наблюдается снижение концентрации селена в плазме крови. У больных с низкой концентрацией селена чаще развиваются нозокомиальная пневмония и полиорганная недостаточность. При этом отмечается, что низкая концентрация уровня селена у пациентов с сепсисом, коррелирует со степенью тяжестью пациентов. В российском исследовании, включившем 114 пациентов с ВП, было показано, что в 84,2% отмечается различной степени выраженности недостаточность селена. В этом же протоколе изучалось применение селенсодержащей биологически активной добавки, применявшейся у больных ВП от 14 до 24 дней в дозе 90 мкг в сутки. Оказалось, что такая терапия характеризуется более ранними сроками разрешения пневмонии (в среднем на 2 суток). В метаанализе, включившем 9 исследований ($n = 792$), применение парентерального селена у пациентов с сепсисом характеризовалось снижением риска летального исхода по сравнению с плацебо. В другом исследовании применение высоких доз селена не привело к снижению риска летального исхода, но сопровождалось повышением активности глутатионпероксидазы и характеризовалось снижением риска возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Таким образом, имеются определенные перспективы применения селена у больных с сепсисом, одна-

ко необходимы дальнейшие исследования для определения его роли в адьювантной терапии ВП. Кроме того, в настоящее время практическое использование парентерального селена ограничено в связи с отсутствием данной лекарственной формы в РФ.

Антигистаминные препараты

Отсутствуют данные о положительном влиянии антигистаминных препаратов на течение ВП. Применение антигистаминных препаратов 1-го поколения (дифенгидрамина, клемастина, хлоропирамина, прометазина и др.) способствует подавлению кашля и может приводить к увеличению вязкости мокроты. Также следует знать, что применение антигистаминных препаратов не предотвращает развития аллергических реакций при использовании антибиотиков.

Литература

1. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М., с соавт. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
2. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., с соавт. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1 // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 58–66.
3. Белевский А.С. Современные возможности адьювантной терапии внебольничной пневмонии // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 49–52.
4. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей / Москва, 2015.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 361–367.
6. Иванов В.В., Харитонов М.А., Журкин М.А., с соавт. Применение вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 72–77.
7. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Золкина И. В., Алехин А. И., Потапов В. Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая медицина. – 2013. – № 5 (91). – С. 38–41.
8. Семаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии // Лечебное дело. – 2012. – №2. – С. 81–86.
9. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2002. – № 3. – С. 233–238.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., с соавт. Клинические рекомендации

по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых» // М.: М-Вести – 2014. – 92 с.

11. Alejandria M., Lansang M., Dans L., Mantaring J. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – 16 (9). – CD001090.
12. Alhazzani W., Jacobi J., Sindi A., et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Crit Care Med. – 2013. – 41(6). – P. 1555–64.
13. Blum C., Nigro N., Briel M., et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. – 2015. – 385. – P. 1511–1518.
14. Chelkeba L., Ahmadi A., Abdollahi M., Najafi A., et al. The effect of parenteral selenium on outcomes of mechanically ventilated patients following sepsis: a prospective randomized clinical trial // Ann Intensive Care. – 2015. – 5(1). – 29.
15. Feldman C, Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. J Thorac Dis. 2016. – 8(3). – E162–E171.
16. Hunt J., Bronicki R., Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome // Front Pediatr. – 2016. – 2 (4). – 74.
17. Jean D, Maitre B, Tankovic J et al. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance // Crit Care Med. – 2002. – 30. – 442–7.
18. Kong Z., Wang F., Ji S., Deng X., Xia Z. Selenium supplementation for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Emerg Med. 2013. – 31(8). – 1170–5.
19. Laurent T., Markert M., Feihl F. et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine // Chest. – 1996. – № 1 (109). – P. 163–166.
20. Lissner R., Struff W., Autenrieth I., et al. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, and IgM enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion // Eur J Surg. – 1999. – 584. – P. 17–25.
21. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27–72.
22. Nelson S., Farkas S., Fotheringham N., et al. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP) // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – 153. – P535.
23. Polverino E., Cillóniz C., Dambrava P., et al. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome // Respirology 2013. – 18(2). – С.263–71.

24. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P., et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med.* – 2015. – 163. – P. 519–528.
25. Siempos I., Vardakas K., Kopterides P., Falagas M. Adjunctive therapies for community acquired pneumonia: a systematic review // *J Antimicrob Chemother* 2008. – 62. – P. 661–68.
26. Siobal M., Hess D. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? // *Respir Care.* – 2010. – 55(2). – P. 144–57.
27. Tonnellier M., Ferrari F., Goldstein I., et al. Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen // *Anesthesiology* 2005. – 102. – P. 995–1000.
28. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2015. – 313. – P. 677–686.
29. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 Suppl 6: E1-59.
30. Ichinose F., Roberts Jr J.D., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109(25): 3106-11. doi: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
31. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M., et al. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91(4): 1090-. doi: 10.1097/00000542-199910000-00030.
32. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(13): 1603-9. doi: 10.1001/jama.291.13.1603.
33. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6). doi: 10.1002/14651858.CD002787.
34. Prakash A., Kaur S., Kaur C., et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2021; 53(3): 236. doi: 10.4103/ijp.ijp_382_21.
35. Beitler J.R., Thompson B.T., Baron R.M., et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00157-0.
36. Tavazzi G., Pozzi M., Mongodi S., et al. Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020; 24(1): 1-2. doi: 10.1186/s13054-020-03222-9.
37. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R., et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled epoprostenol and inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2(10). doi: 10.1097/CCE.0000000000000259.
38. Yilmaz S., Daglioglu K., Yildizdas D., et al. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome // *Ann Thorac Med.* – 2013. – 8 (1). – 46–52.
39. Dequin, P., Meziani F., Quenot J., et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388: 1931-1941.

Информация об авторе

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

1.3. Нозокомиальная пневмония

С.Н. Авдеев, С.А. Рачина

1.3. Nosocomial pneumonia

Sergey N. Avdeev, Svetlana A. Rachina

Нозокомиальная пневмония (НП), в т. ч. ИВЛ-ассоциированная (НП_{ИВЛ}), является важной причиной заболеваемости и смертности в мире, несмотря на совершенствование профилактических стратегий и антибактериальной терапии (АБТ). НП занимает 1–2-е место в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и относится к ведущим причинам смерти от нозокомиальных инфекций (НИ) у пациентов в критическом состоянии [1, 2].

Развитие данного осложнения ассоциируется с повышением летальности, более длительным пребыванием пациентов в стационаре, ростом применения антибиотиков (АБ) и затрат на лечение [3–6]. В исследованиях установлено, что присоединение НП приводит к увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 7,6–11,5 дня и сроков пребывания в стационаре на 11,5–13,1 дня по сравнению с группой контроля. При этом дополнительные затраты на один эпизод НП_{ИВЛ} оцениваются в 40 000 долл. США [5].

Одна из ключевых проблем лечения НП в Российской Федерации – повсеместное распространение экстремально резистентных бактериальных возбудителей в многопрофильных стационарах, что существенно ограничивает возможности для адекватной эмпирической АБТ и, таким образом, ухудшает прогноз [7, 8]. Одновременно с этим возрастает актуальность мер, направленных на профилактику данного осложнения как среди пациентов как отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и обычных отделений терапевтического, хирургического, неврологического профиля.

Определение и классификация

НП – это пневмония, которая развилась у пациента не ранее чем через 48 ч с момента госпитализации при условии исключения инфекций, которые на момент поступления в стационар находились в инкубационном периоде [9–11]. НП_{ИВЛ} определяется как пневмония, возникшая в срок > 48 ч с момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков инфекции легких на момент интубации [9–11].

По времени возникновения НП можно разделить на 2 группы:

- 1) ранняя НП возникает в течение 4 дней с момента госпитализации, вызывается возбудителями, чувствительными к традиционно используемым АБ, имеет более благоприятный прогноз;
- 2) поздняя развивается с 5-го дня госпитализации, характеризуется более высоким риском наличия возбудителей, резистентных к большинству доступных АБ, и менее благоприятным прогнозом. Дополнительно у пациентов с ранней НП российские эксперты предлагают учитывать наличие факторов риска инфицирования поли- и экстремально резистентными бактериальными возбудителями (ПРВ и ЭРВ), к которым относятся [9]:
 - системная АБТ (≥ 2 суток) в предшествующие 90 дней;
 - высокий уровень антибиотикорезистентности (АБР) у основных возбудителей в конкретных отделениях стационара;
 - госпитализации в течение > 2 суток в предшествующие 90 дней;
 - пребывание в домах длительного ухода (постарелых, инвалидов и др.);
 - хронический диализ в предшествующие 30 дней;
 - наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ и ЭРВ.

Эпидемиология

Показатели заболеваемости НП и НП_{ИВЛ} существенно варьируются в разных странах, что связано с различиями в определении, диагностических критериях, доступности микробиологических исследований и, наконец, системах регистрации и учета НИ [12]. Заболеваемость НП колеблется в пределах 5–20 : 1 000 госпитализаций, при этом значительно чаще развивается у пациентов в ОРИТ и при проведении ИВЛ [13–15].

По данным *M.D. Zilberberg et al.*, среди всех зарегистрированных в стационарах случаев НП на долю НП_{ИВЛ} приходилось 47,9%, в 26,5% выявлялась НП, не требовавшая ИВЛ, а у 25,6% больных развивалась НП, которая в дальнейшем прогрессировала до потребности в ИВЛ [16].

Частота НП_{ИВЛ} варьируется от 2 до 18 эпизодов на 1 000 дней ИВЛ [17–19]. В одном из недавних проспективных многоцентровых исследований,

проводившихся в 9 странах Европы, за период пребывания в ОРИТ НП развивалась у 34% пациентов [19]. По оценочным данным, НП_{ИВЛ} возникает у 9–27% вентилируемых больных [11]. При этом риск развития наиболее высок в первые 5 дней респираторной поддержки (3%); между интубацией трахеи и развитием пневмонии в среднем проходит ~ 3 дня [20]. Данный риск уменьшается на 2% в сутки между 5-м и 10-м днями вентилиации и затем на 1% в сутки. Наиболее высокая частота НП_{ИВЛ} отмечается среди пациентов с травмами, в т. ч. черепно-мозговыми, что, по-видимому, обусловлено угнетением сознания и аспирацией при получении травмы [21].

Летальность при НП_{ИВЛ} варьируется от 24 до 50%, существенно возрастая в случае инфицирования ПРВ и ЭРВ [22–24]. Атрибутивная летальность при НП_{ИВЛ}, по данным метаанализа, составляет ~ 13% [25].

Как правило, НП характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с НП_{ИВЛ}, но также в ~ 50% случаев ассоциируется с такими осложнениями, как экссудативный плеврит, острая дыхательная недостаточность (ОДН), острое повреждение почек (ОПП), септический шок (СШ) и эмпиема плевры [10, 13, 22]. Однако в случае прогрессирования НП до интубации прогноз значительно ухудшается. Так, в одном из недавних многоцентровых исследований в США летальность у пациентов с НП без ИВЛ составила 12%, но возрастала до 29% при последующей интубации [16]. В исследовании *W. Ibn Saied et al.* среди пациентов ОРИТ как НП, так и НП_{ИВЛ} ассоциировались со значимым повышением риска 30-дневной летальности (относительный риск (ОР) – 1,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,35–2,45 и ОР – 1,38; 95%-ный ДИ – 1,24–1,52 соответственно) [26].

Этиология

НП может быть вызвана различными возбудителями, что определяется многими факторами, такими как сроки пребывания в лечебном учреждении, тип стационара, госпитализация в ОРИТ, предшествующая АБТ, политика применения АБ в стационаре и др. [12]. Этиология ранней НП без факторов риска инфицирования ПРВ и ЭРВ имеет некоторые сходства с ВП: среди возбудителей могут выявляться *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA), представители порядка *Enterobacterales* с близким к природному профилю чувствительности к АБ [9]. Однако доля таких пациентов среди всех случаев НП в многопрофильных стационарах России, по оценочным данным, не превышает 5%.

В целом в этиологии НП и НП_{ИВЛ} наиболее значимыми являются грамотрицательные бактерии порядка *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae* и др.), *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, на долю которых приходится $> 2/3$ всех случаев заболевания установленной этиологии (рис. 1.) [27].

Реже выявляются грамположительные кокки, преимущественно *S. aureus*.

Распространенность таких «проблемных» возбудителей, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, природно устойчивых к многим классам АБ, варьируется в зависимости от стационара, типа отделения, популяции пациентов. *S. maltophilia* чаще выявляется у тяжелых больных, которым требуются длительное пребывание в ОРИТ и пролонгированная ИВЛ [28].

L. pneumophila может вызывать как спорадические случаи НП (чаще у лиц с иммуносупрессией), так и внутрибольничные вспышки при контаминации данным возбудителем системы водоснабжения и/или несоблюдении требований безопасности [29].

Частота НП и НП_{ИВЛ}, ассоциированной с респираторными вирусами (вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы и др.), отличается значительной вариабельностью в разных исследованиях (5–40%). Вирусы могут самостоятельно вызывать НП либо встречаться как копатогены при бактериальных инфекциях; чаще вирусные поражения легких выявляются у пациентов с иммуносупрессией и сопровождаются высокой летальностью [30].

В ряде случаев НП может также носить полимикробный характер. В исследовании *M. Ferrer et al.* среди НП в ОРИТ ≥ 2 возбудителей выявлялись у 16% пациентов, наиболее часто при этом обнаруживались MSSA, *H. influenzae* и энтеробактерии [31].

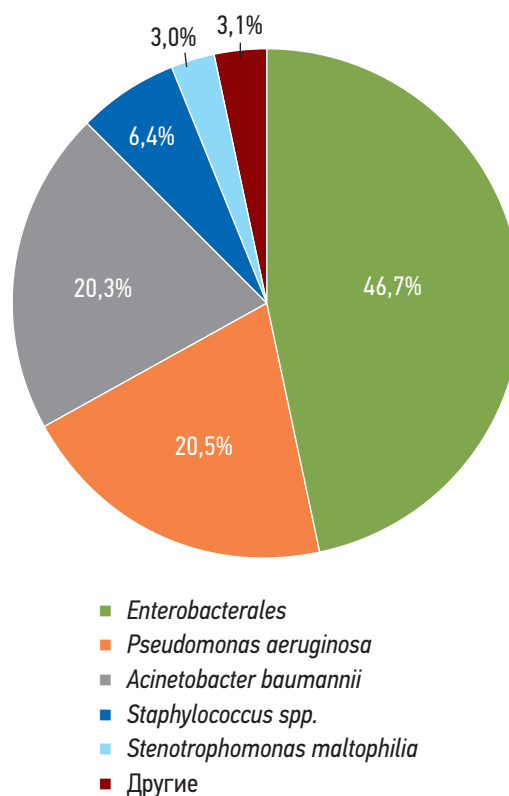


Рис. 1. Частота выделения различных возбудителей нозокомиальной пневмонии в многопрофильных стационарах РФ в 2019–2021 гг.; $n = 3\ 970$ (по базе данных AMRmap [27])

Следует отметить, что как в России, так и в других странах Европы в этиологии НП и НП_{ИВЛ} отмечается отчетливая тенденция увеличения удельного веса грамотрицательных бактерий при сокращении доли *S. aureus*. Она ассоциируется с широким распространением в стационарах изолятов с множественной устойчивостью к АБ. В РФ получили глобальное распространение в последнее десятилетие устойчивые к карбапенемам представители порядка *Enterobacteriales*, экстремально- и панрезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Наиболее актуальным представителем энтеробактерий при НП в РФ является *Klebsiella pneumoniae*, с которой ассоциируется $\frac{1}{3}$ всех эпизодов заболевания с установленной этиологией. *K. pneumoniae* ответственна как за спорадические случаи НП, так и за внутрибольничные вспышки. Основная опасность циркулирующих госпитальных изолятов заключается в наличии приобретенной устойчивости к большинству доступных на сегодняшний день АБ. Новая серьезная проблема – появление гипервирулентных полирезистентных изолятов *K. pneumoniae*; такие инфекции характеризуются быстро прогрессирующим течением и очень высокой летальностью [32, 33]. Наиболее высокую активность против *K. pneumoniae* в РФ сохраняют полимиксины и цефтазидим + авибактам (табл. 1).

A. baumannii занимает 2–3-е место в этиологической структуре НП и является одним из ведущих возбудителей НП_{ИВЛ} в ОРИТ. *A. baumannii* относится к одним из наиболее «проблемных» микроорганизмов при терапии НП. Для *A. baumannii* в целом характерна природная резистентность ко многим классам АБ, а с 2010-х гг. отмечается быстрое и повсеместное распространение изолятов с приобретенной устойчивостью к карбапенемам [34]. Против *A. baumannii* из зарегистрированных в РФ препаратов предсказуемо высокую активность *in vitro* демонстрируют только полимиксины (табл. 2).

P. aeruginosa – не менее актуальный возбудитель НП, особенно часто встречающийся у больных, многократно или длительно получавших АБ и/или системные глюкокортикостероиды (ГКС) до развития текущего эпизода заболевания. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* к АБ, выделенных из респираторных образцов в РФ, представлена в табл. 3. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, представляют серьезную проблему для врача, так как этот возбудитель отличается большим разнообразием потенциальных механизмов резистентности ко всем доступным классам АБ [35].

Формирование устойчивости к карбапенемам у грамотрицательных бактерий может быть обусловлено рядом механизмов, но доминирующим является

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.; $n = 3\ 061^*$ (по базе данных *AMRmap* [27])

Антибиотик	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Азтреонам	15,98	0,69	83,34	–	256
Амикацин	57,11	0,0	42,89	8,00	512
Ампициллин	0,42	0,13	99,58	–	256
Гентамицин	41,56	0,0	58,44	32,00	256
Имипенем	51,16	8,23	40,61	2	32
Котримоксазол	21,72	1,93	76,35	–	256
Колистин	94,41	0,13	5,59	0,25	1
Меропенем	44,56	9,83	45,61	8	32
Пиперациллин + тазобактам	16,11	0,0	83,89	–	256
Тобрамицин	15,83	0,0	84,17	32,00	256
Фосфомицин	40,12	0,0	59,88	64,00	512
Хлорамфеникол	31,13	0,0	68,87	–	256
Цефепим	12,02	4,77	83,21	128	256
Цефотаксим	10,03	1,05	88,93	–	256
Цефтазидим	12,87	1,57	85,56	–	256
Цефтазидим + авибактам	72,75	0,0	27,25	1	256
Ципрофлоксацин	11,17	2,58	86,25	–	128
Эртапенем	29,37	0,0	70,63	–	32

Примечание: * – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК₉₀ – 90 штаммов.

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Acinetobacter baumannii* в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.; $n = 1\,404^*$ (по базе данных AMRmap [27])

Антибиотики	Изоляты по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,59	0,0	0,41	0,5	1
Котримоксазол	28,23	6,59	65,18	16	256
Тобрамицин	32,42	0,0	67,58	–	256
Гентамицин	18,89	0,0	81,11	–	256
Меропенем	8,86	6,32	84,82	64	128
Имипенем	9,20	2,68	88,12	32	64
Амикацин	9,13	0,0	90,87	–	512
Ципрофлоксацин	0,0	2,2	97,80	–	128

Примечание: * – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК₉₀ – 90 штаммов.

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.; $n = 1\,738^*$ (по базе данных AMRmap [27])

Антибиотик	Изоляты по категориям, %			МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,48	0,0	0,52	–	1
Цефтазидим + авибактам	66,69	0,0	33,31	4	64
Цефтолозан + тазобактам	64,44	0,0	35,56	0,5	256
Амикацин	61,68	0,0	38,32	4	128
Азтреонам	0,0	58,57	41,43	16	128
Тобрамицин	57,02	0,0	42,98	1	256
Меропенем	44,99	10,59	44,42	4	64
Цефепим	0,0	55,12	44,88	8	128
Цефтазидим	0,0	52,3	47,70	8	128
Ципрофлоксацин	0,0	48,79	51,21	1	64
Имипенем	0,0	47,35	52,65	8	128
Пиперациллин + тазобактам	0,0	46,09	53,91	32	256

Примечание: * – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК₉₀ – 90 штаммов.

продукция карбапенемаз. Эта группа ферментов, инактивирующих β-лактамы АБ, включает сериновые протеазы (например, сериновые карбапенемазы (КРС) и оксациллиназа (ОХА)-подобные ферменты), а также металло-β-лактамазы (МБЛ), такие как IMP, NDM и VIM. Гены карбапенемаз локализованы на различных подвижных элементах, что определяет их способность к быстрому внутри- и межвидовому распространению [36].

Еще одной актуальной проблемой является рост устойчивости энтеробактерий к полимиксинам (полимиксин В, колистин) – одной из возможных опций терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacterales* [37]. Около 8% изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ за 2011–2021 гг., резистентны к полимиксинам [27]. Главная

детерминанта устойчивости к полимиксину В – это переносимый плазмидами ген *MCR-1*, кодирующий фермент фосфатидилэтаноламинотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез липополисахарида клеточной стенки бактерии [38]. Устойчивость к колистину среди *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в РФ остается невысокой, но требует тщательного мониторинга ввиду существенного роста частоты назначения данного класса АБ при НИ. Важно отметить, что 1/2 карбапенем- и полимиксин-резистентных штаммов характеризуются панрезистентностью. Это негативно влияет на выживаемость пациентов с тяжелыми инфекциями. Так, по данным исследования *G. Patel et al.*, летальность у пациентов, инфицированных карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, возросла в 2 раза по сравнению

с теми, у кого были выявлены чувствительные изоляты [39].

Наиболее значимой проблемой при лечении НИ, вызванных *S. aureus*, является резистентность к метициллину, обуславливающая также устойчивость почти ко всем β -лактамам АБ. Среди нозокомиальных изолятов *S. aureus*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг., метициллинорезистентными (MRSA) являлись 29% [27]. Все или практически все штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность к гликопептидам (ванкомицину и телаванцину), оксазалидинонам (линезолид, тедизолид), тигециклину и котримоксозолу. Доля изолятов с МПК ванкомицина > 1 мг/л составила 2% [27].

Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их высокая вирулентность [12, 41, 42].

Известны 4 патогенетических механизма, которые могут обуславливать развитие пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки и реже содержимого желудка;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Аспирация секрета ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития НП. Особенностью пациентов с НП является значительное увеличение частоты колонизации ротоглотки и нижних дыхательных путей типичными нозокомиальными патогенами – *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, которая растет пропорционально длительности госпитализации и пребывания в ОРИТ [43, 44]. Ингаляция микробного аэрозоля встречается реже, данный механизм играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными патогенами, например *Legionella spp.* [42]. При наличии других очагов инфекции и бактериемии (инфекционный эндокардит, катетер-ассоциированные инфекции кровотока) возможно гематогенное распространение микроорганизмов с поражением легочной паренхимы.

Инфицирование при НП может происходить эндогенным и экзогенным путем [9]. В последнем

случае источниками выступают окружающая среда или другие пациенты, а факторами передачи – руки медицинских работников, изделия медицинского назначения и контаминированное оборудование. Важная роль при эндогенном инфицировании отводится транслокации условно-патогенных бактерий из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вследствие ишемии кишечной стенки и нарушения полноценной функциональной активности кишечника происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также нарушение барьерной функции энтероцитов, что приводит к проникновению бактерий и токсинов в портальный и системный кровоток.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ), препятствующей эффективной экспекторации мокроты и акту глотания, существенно возрастает опасность аспирации содержимого ротовой полости [45, 46]. Наличие ЭИТ служит также дополнительным фактором, повреждающим локальные механизмы антимикробной защиты. Это усиливает адгезию бактерий к эпителию и, в свою очередь, вероятность колонизации нижних дыхательных путей потенциально патогенными микроорганизмами.

Поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева патогенной микрофлорой способствует образование биопленок на слизистых дыхательных путей и поверхности инородных тел [47].

В дополнение к этому, необходимо отметить, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии (что обычно бывает в ОРИТ), достаточно часто развивается дисфункция иммунной системы еще до возникновения НП [48–50]. Данный эффект может быть связан с ингибирующим действием анафилатоксина C5a на фагоцитарную активность нейтрофилов [49]. *A. C. Morris et al.* показали, что сочетание дисфункции Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов может быть хорошим предиктором развития НИ [49]. Повышение числа регуляторных Т-клеток (Tregs), деактивация моноцитов (оцениваемая по экспрессии HLA-DR моноцитов) и дисфункция нейтрофилов (определяемая по экспрессии CD88) являются факторами риска развития инфекций у больных, находящихся в критическом состоянии.

Факторы риска

Факторы риска развития НП и НП_{ИВЛ} во многом сходны за исключением того, что в последнем случае дополнительно присутствует интубация трахеи и инвазивная ИВЛ. Условно выделяют 3 группы:

- 1) факторы риска, связанные с пациентом (возраст, коморбидность, статус питания, тяжесть состояния, включая уровень сознания, наличие гипотонии и метаболических нарушений, наличие осложнений и др.);
- 2) обусловленные характером лечебного процесса (ИВЛ, длительные хирургические вмешательства, в первую очередь на грудной клетке и брюшной

полости, использование ГКС и иммунодепрессантов, избыточная седация и назначение антисекреторных препаратов и др.);

- 3) являющиеся следствием неправильной организации лечебного процесса (перегруженность отделений, нехватка медицинского персонала и площадей, дефицит расходного материала и др.) [51].

С точки зрения возможностей профилактики факторы риска НП и НП_{ИВЛ} могут быть условно разделены на модифицируемые и немодифицируемые, связанные и не связанные с интубацией трахеи и ИВЛ [9, 12, 40, 41, 51].

Модифицируемые факторы риска включают в себя:

- аспирацию,
- уровень сознания,
- использование антисекреторных лекарственных средств (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), АБ, ГКС и цитостатиков;
- наличие назагастрального зонда;
- использование нескольких центральных катетеров;
- заместительную почечную терапию.

К немодифицируемым факторам риска относятся:

- возраст > 60 лет;
- мужской пол;
- тяжесть состояния;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие хронические заболевания легких и верхних дыхательных путей;
- неврологические нарушения, предрасполагающие к аспирации;
- травма;
- недавние хирургические вмешательства на органах грудной клетки;
- дефицит питания;
- хронические заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени, анемия.

В случае проведения ИВЛ специфическими модифицируемыми факторами риска являются:

- низкое положение головного конца больного;
- частая смена респираторных контуров;
- использование миорелаксантов;
- постоянная седация;
- повторная интубация трахеи;
- транспорт больного за пределы ОРИТ (например, для проведения диагностических исследований).

К немодифицируемым факторам риска при ИВЛ относятся:

- респираторная поддержка > 48 ч;
- ОРДС;
- болезни сердца;
- ожоги;
- сниженный уровень сознания;
- необходимость мониторинга интракраниального давления;
- экстренная интубация трахеи (на этапах до госпитализации в ОРИТ).

Диагностика

Подозрение на НП обычно возникает у госпитализированного > 48 ч пациента с вновь появившимися или прогрессирующими инфильтративными изменениями в легочной паренхиме при выполнении визуализирующих исследований (рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки) в сочетании с такими клиническими признаками инфекции, как лихорадка, продукция гнойной мокроты, лейкоцитоз, прогрессирование ОДН [12]. Тем не менее своевременная диагностика НП и НП_{ИВЛ} представляет собой сложную клиническую задачу. Это связано с тем, что отдельно взятые симптомы и признаки отличаются невысокой чувствительностью и/или специфичностью для НП [52]. Они нередко дополняются (а иногда и маскируются) клиническими проявлениями основного заболевания. Аутопсийные исследования показывают, что клинические методы не позволяют выявить НП_{ИВЛ} в ~ 1/3 случаев, а в 1/2 диагноз НП_{ИВЛ} ставится некорректно [53, 54].

Сбор анамнеза, ежедневное клиническое обследование пациента в сочетании с оценкой факторов риска развития НП и следование определенным диагностическим критериям является стратегией, направленной на снижение частоты неверной постановки диагноза и необоснованного назначения АБ. Роль биомаркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), пресепсина) в диагностике НП и НП_{ИВЛ} также остается неопределенной ввиду их вариабельной чувствительности и специфичности.

Среди визуализирующих исследований у пациентов с подозрением на НП наиболее простым и доступным методом остается рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, которая направлена на выявление признаков воспалительного процесса в легких, определения их характеристик, оценки объема поражения и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.) [9]. Важное значение имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления, а у интубированных больных — дополнительное разграничение НП_{ИВЛ} и ИВЛ-ассоциированного трахеобронхита.

В то же время у интубированных больных рентгенография органов грудной клетки характеризуется умеренной чувствительностью и невысокой специфичностью. У значительной части пациентов с клиническим подозрением на пневмонию и нормальной рентгенографией органов грудной клетки инфильтративные изменения выявляются в последующем при использовании КТ органов грудной клетки высокого разрешения [55]. Многие заболевания легких, развивающиеся у вентилируемых больных, имеют сходную рентгенологическую картину: аспирация и химический пневмонит, ателектазы, ОРДС, альвеолярное кровотечение и др. [22, 56, 57].

Выполненный *S.M. Fernando et al.* метаанализ показал, что наличие инфильтратов в легких на рентгенограмме характеризовалось чувствительностью 88,9% и специфичностью 26,1% в диагностике НП_{ИВЛ} сравнению с гистопатологическим исследованием биоптата легкого [52]. Рентгенография ОГК также может быть менее информативна в диагностике НП у лиц с иммунодефицитом [9].

КТ является методом выбора в диагностике НП_{ИВЛ}. НП у пациентов с иммунодефицитом, при отсутствии или нетипичных изменениях в легких, по данным рентгенографии органов грудной клетки, и в случае высокой клинической вероятности НИ [9]. Среди ограничений КТ ОГК следует отметить высокую лучевую нагрузку, особенно при выполнении повторных исследований, необходимость транспортировки, что может ухудшать состояние нестабильных больных [58]. Перспективными методами выявления инфильтративных изменений в легких являются низкодозовая и утранизкодозовая КТ органов грудной клетки, однако их место в диагностике НП и НП_{ИВЛ} требует дополнительного изучения [58].

В последние годы накапливаются данные о высокой информативности ультразвукового исследования (УЗИ) легких в диагностике НП и НП_{ИВЛ}. Наиболее часто исследование проводится в соответствии с протоколом BLUE (*bedside lung ultrasound in emergency* – прикроватное УЗИ легких в неотложных ситуациях) и его модификациями [59]. При невозможности выполнения или недоступности КТ неинвазивность, быстрота выполнения, доступность, отсутствие необходимости в транспортировке пациента позволяют рассматривать УЗИ легких как метод диагностики НП и НП_{ИВЛ} у постели больного в случае высокой клинической вероятности пневмонии, но при отсутствии инфильтрации на рентгенограммах органов грудной клетки. Согласно систематическому обзору *L.J. Staub et al.*, наиболее надежными сонографическими признаками при подозрении на НП_{ИВЛ} являлись мелкие субплевральные консолидации и динамическая аэробронхограмма [60]. В исследованиях предпринимаются попытки комбинировать УЗИ легких с диагностическими шкалами и лабораторными маркерами, например прокальцитонин, для повышения точности диагностики НП. К ограничениям УЗИ легких можно отнести отсутствие стандартизации исследования и зависимость диагностической точности от опыта и квалификации специалистов, что может являться причиной вариабельности результатов [61].

Неотъемлемой частью диагностического алгоритма при НП и НП_{ИВЛ} являются микробиологические исследования, которые рекомендованы всем пациентам с вероятным или установленным диагнозом [9–11]. Целями микробиологической диагностики при НП являются:

- коррекция режима эмпирически назначенных АБ у конкретного пациента при клинической неэффективности или деэскалация АБТ, направленная

на уменьшение селекции АБР и/или риска неблагоприятных последствий системной АБТ;

- оценка структуры возбудителей и их чувствительности к АБ для формирования рекомендаций по эмпирической АБТ на уровне стационара и его структурных подразделений;
- выявление внутрибольничных вспышек с целью приостановления их распространения и проведения последующей эффективной профилактики.

Клиническим материалом для микробиологического исследования при НП могут служить свободно отделяемая или индуцированная мокрота, трахеальный аспират (ТА), жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), образцы, полученные при бронхоскопии и защищенной браш-биопсии, плевральная жидкость и венозная кровь [62]. Основополагающая роль в этиологической диагностике НП по-прежнему отводится культуральному исследованию. В этом случае получение клинического материала должно производиться в как можно более ранние сроки с момента верификации диагноза, до назначения АБ и перед каждой сменой режима АБТ [9–11].

Первым и обязательным компонентом аналитического этапа исследования мокроты является микроскопия мазка, окрашенного по Граму, которая проводится с целью оценки качества образца и пригодности его для дальнейшего посева на питательные среды. Этиологический диагноз при культуральном исследовании образцов мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов. При выделении условно-патогенных микроорганизмов, к которым относят подавляющее большинство возбудителей НП, включая энтеробактерии, *S. aureus* и неферментирующие бактерии, этиологическое значение определяется по совокупности результатов культурального исследования и микроскопии окрашенного по Граму мазка, а также данных клинической картины заболевания.

При оценке инвазивных респираторных образцов важное значение приобретает микробная нагрузка. Клинически значимыми считаются микроорганизмы, выделенные из жидкости БАЛ в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл, из биоптата, полученного с помощью защищенных щеток, – $\geq 10^3$ КОЕ/мл [62]. Для культурального исследования крови предпочтительно использование коммерческих флаконов с питательными средами и получение ≥ 2 образцов венозной крови с интервалом 20–30 мин из различных периферических вен [62].

Одним из актуальных вопросов культуральной диагностики при НП_{ИВЛ} является выбор клинических образцов для исследования. Сравнительная оценка полезности ТА и БАЛ в клинической диагностике НП_{ИВЛ} остается противоречивой. Несмотря на тенденцию к более высокой диагностической точности инвазивных образцов с количественной оценкой микробной нагрузки и возможностью более эффективной оптимизации режимов АБТ, надежных доказательств их преимуществ с точки зрения влияния

на клинические исходы пациентов с НП не получено [63, 64].

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), такие как ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ), ПЦР с последующим секвенированием продуктов амплификации, методы высокопроизводительного секвенирования или секвенирования нового поколения и др., также находят все более широкое применение в диагностике НП [65, 66]. На основе МАНК разработаны различные зарубежные и отечественные решения для выявления возбудителей НИ и основных маркеров АБР [58, 67]. Большинство диагностических панелей предназначены для анализа культур микроорганизмов, полученных при посеве биоматериала, включая гемокультуры. Также МАНК играют ключевую роль в выявлении респираторных вирусов и трудно культивируемых бактериальных возбудителей, таких как *Legionella spp.* [62].

Для диагностики НП на основе мультиплексной ПЦР разработана панель диагностических тестов *Unyvero® HPN (Curetis, Германия)*, которая позволяет проводить анализ биоматериала в полностью автоматизированном формате в едином картридже [58]. Она обеспечивает детекцию широкого спектра бактериальных возбудителей НП, включая *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, и одновременно позволяет выявлять спектр наиболее значимых генетических детерминант АБР: гены карбапенемаз групп КРС, ОХА-48-, ОХА-23-, ОХА-24/40- и ОХА-58-подобных и МБЛ групп VIM, NDM и IMP, гены β-лактамаз расширенного спектра группы СТХ-М и др.

Для быстрой фенотипической идентификации 5 основных карбапенемаз (КРС, NDM, VIM, IMP и ОХА-48-подобных) из бактериальных изолятов грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) разработан мультиплексный иммунохроматографический тест *NG-Tect Carba 5 (NG Biotech Z.A., Франция)*, его отличают быстрота, простота выполнения и достаточно высокая диагностическая точность [68].

Несмотря на некоторые ограничения, некультуральные методы диагностики при НП и НП_{ивл} обладают несомненным преимуществом – возможностью более быстрого выявления возбудителей и наиболее значимых маркеров АБР, в т. ч. непосредственно в клинических образцах. Это позволяет проводить максимально раннюю коррекцию АБТ как в сторону эскалации, так и деэскалации.

Одной из попыток стандартизации диагностики НП_{ивл} явилась разработка шкалы клинической оценки инфекции легких (*clinical pulmonary infection score – CPIS*) (табл. 4) [69]. Максимально возможное количество баллов данной шкалы равно 10, НП_{ивл} вероятно при наличии ≥ 6 баллов и соблюдении 2 условий: клиническая картина соответствует пневмонии, и нет данных об альтернативном источнике тяжелой инфекции).

Несмотря на известность среди клиницистов разных стран мира вопрос «полезности» CPIS в диагностике НП_{ивл} окончательно не решен. Это связано с тем, что CPIS отличается умеренная диагностическая точность: по данным метаанализа *J. Shan et al.*, ее чувствительность составила 65%, специфичность – 64% при сравнении с результатами количественного микробиологического исследования [70]. В недавнем метаанализе *S.M. Fernando et al.* при сравнении с результатами гистопатологического исследования чувствительность CPIS при

Таблица 4. Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS)

Показатель	Количество баллов
Температура	
≥ 36,5°C или ≤ 38,4°C	0
≥ 38,5°C или ≤ 38,9°C	1
≥ 39,0°C или ≤ 36,0°C	2
Число лейкоцитов крови, мм³	
≥ 4 000 или ≤ 11 000	0
< 4 000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии «юных» форм ≥ 50%)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (P_aO₂/FiO₂), мм рт. ст.	
> 240 или наличие ОРДС*	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузные инфильтраты	1
Очаговый инфильтрат или прогрессирование рентгенологических изменений**	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Незначительное количество потенциально патогенных бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество потенциально патогенных бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
Общая сумма	
Пневмония вероятна при сумме баллов ≥ 6	

Примечание: * – диагноз ОРДС ставится при соотношении P_aO₂/FiO₂ ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии 2-сторонних очагов инфильтрации; ** – после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и хронической сердечной недостаточности; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

сумме баллов > 6 в диагностике НП_{ивл} составила 73,8%, однако специфичность оставалась невысокой – 66,4% [52]. В то же время CPIS, по мнению европейских экспертов, может служить хорошим инструментом для идентификации больных с низким риском НП_{ивл} при сумме баллов < 6 с целью неназначения или ранней отмены АБ [11]. Также продолжаются исследования, изучающие возможность повышения диагностической точности CPIS при комбинации с некоторыми инструментальными исследованиями и биомаркерами воспаления.

В российских клинических рекомендациях для диагностики НП предлагается использовать критерии Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC) США, которые включают в себя комбинацию рентгенологических признаков (например, новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких), системных проявлений инфекции (лихорадка и др.) и симптомов поражения нижних дыхательных путей, таких как гнойная мокрота, одышка и др. [71] (табл. 5). Следует подчеркнуть, что данные критерии разрабатывались в первую очередь для унификации определения НП и единообразия учета и регистрации случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Следовательно, их диагностическая точность требует дальнейшего изучения, в т. ч. в российской популяции.

Таблица 5. Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии у взрослых

Критерии	
Рентгенологические (достаточно 1):	
1	Новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких
2	Консолидация легочной ткани
3	Очаги деструкции в паренхиме легких
Симптомы поражения нижних дыхательных путей (≥ 2)	
1	Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета трахеобронхиального дерева, или увеличение потребности в аспирационной санации
2	Появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ
3	Влажные хрипы или бронхиальное дыхание
4	Ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент ≤ 240 , увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора)
Системные проявления инфекции (≥ 1)	
1	Лихорадка $> 38^\circ\text{C}$
2	Лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9/\text{л}$)
3	Нарушение сознания, которое нельзя объяснить другой причиной (у лиц в возрасте > 70 лет)

Лечение

АБТ занимает ключевое место в лечении НП и НП_{ивл}, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. Одним из важных общих принципов лечения НП является как можно более раннее начало АБТ [9]. Однако нужно учитывать, что неблагоприятное влияние на прогноз продемонстрировано в первую очередь для тяжелых инфекций, осложненных сепсисом и СШ [72]. В случае же стабильного состояния больного с подозрением на НП целесообразен разумный компромисс, предусматривающий завершение стандартного плана обследования с получением клинических образцов для микробиологического исследования, а затем назначение АБТ [12]. Обычно в рутинной клинической практике многопрофильного стационара это занимает 4–12 ч.

Основная проблема, с которой сталкиваются врачи при назначении эмпирической АБТ НП и НП_{ивл} на современном этапе, – необходимость найти разумный баланс между обеспечением достаточного антимикробного «покрытия» потенциальных возбудителей и нежелательными последствиями назначения АБ широкого спектра действия или комбинированной АБТ как для самого пациента (увеличение риска нежелательных лекарственных реакций и суперинфекций), так и для стационара в целом (риск селекции АБР).

Важным этапом выбора оптимального лечения является стратификация пациентов на группы риска. Так, североамериканские и европейские эксперты предлагают выделять среди больных НП и НП_{ивл} группу высокого и низкого риска на основании тяжести состояния, прогноза, вероятности инфицирования ПРВ с учетом наличия индивидуальных факторов риска и того окружения, в котором развилось заболевание (эпидемиологическая ситуация в стационаре/отделении, в т. ч. распространенность ПРВ и ЭРВ) [10, 11]. При этом пациенты низкого риска могут получать монотерапию АБ относительно узкого спектра, высокого – монотерапию или комбинации АБ, активные в отношении грамотрицательных возбудителей, в т. ч. *P. aeruginosa*, а также MRSA при условии их достаточно высокой распространенности в стационаре (табл. 6).

В российских рекомендациях также предложена стратификация больных НП: при выборе режима АБТ учитываются сроки развития заболевания (ранняя vs поздняя и НП_{ивл}) и наличие факторов риска ПРВ и ЭРВ. При этом в первом случае рассматривается использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности, во втором – препаратами выбора являются антисинегнойные карбапенемы, которые назначаются в комбинации с одним из АБ, активных против MRSA [9].

Традиционно антисинегнойные карбапенемы (меропенем и др.) рассматривались как надежные АБ для эмпирической терапии НИ, вызванной

Таблица 6. Стратификация больных нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной нозокомиальной пневмонией и рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии

Европейские рекомендации, 2017 г.	Североамериканские рекомендации, 2016 г.	Российские рекомендации, 2016 г.
Низкий риск: АБ узкого спектра, активный против MSSA и грамотрицательных бактерий*	Низкий риск: монотерапия АБ, активным против MSSA и <i>Pseudomonas spp.</i>	Ранняя НП без факторов риска ПРВ и ЭРВ: ингибиторозащищенный аминопенициллин, или, ЦС III без антисинегнойной активности, или карбапенем без антисинегнойной активности, или фторхинолон и анти-MRSA АБ при высокой частоте в отделении
Высокий риск: • без септического шока: монотерапия АБ широкого спектра действия, активным против > 90% вероятных грамотрицательных бактерий • септический шок: комбинация 2 антисинегнойных АБ и АБ, активных против <i>Acinetobacter spp.</i> и БЛРС (+) <i>Enterobacteriales</i> , если актуальны, + анти-MRSA АБ, если доля таких изолятов > 25%	Высокий риск: комбинация 2 антисинегнойных АБ из разных групп при наличии факторов риска ПРВ или если > 10% грамотрицательных бактерий устойчивы к АБ, выбранному для монотерапии, и анти-MRSA АБ, если доля таких изолятов > 10-20%	Поздняя НП, НП_{ивл} или факторы риска ПРВ и ЭРВ: карбапенем с антисинегнойной активностью или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью ± амикацин и анти-MRSA АБ при наличии факторов риска
Высокий риск: • госпитализация ≥ 5 дней; • прогнозируемая летальность > 15%; • предшествующая АБТ; • предшествующая колонизация ПРВ; • локальная эпидемиологическая ситуация (доля ПРВ > 25%)	Высокий риск: • госпитализация ≥ 5 дней; • предшествующее в/в введение АБ; • ПОН (септический шок, ОРДС, ОПП с ЗПТ)	Риск ПРВ и ЭРВ: • системная АБТ < 90 дней и ≥ 2; • высокий уровень АБР у основных возбудителей отделения; • госпитализации в течение < 90 дней и > 2; • пребывание в домах длительного ухода • хронический диализ в ≤ 30 дней • наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ и ЭРВ

Примечание: АБ – антибиотик; АБТ – антибактериальная терапия; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*; MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*; ПРВ – полирезистентные возбудители; ЭРВ – экстремально резистентные возбудители; ПОН – полиорганная недостаточность; ОПП – острое повреждение почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; АБР – антибиотикорезистентность; * – без известных механизмов приобретенной резистентности к применяющимся АБ.

граммотрицательными возбудителями. Однако в РФ за 10 лет (2011–2021) устойчивость *Enterobacterales* к этой группе препаратов выросла с 2,3 до 58,9%; на 2021 г. удельный вес устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* составлял 32,9 и 87,2% соответственно [27].

Разнообразие возбудителей НИ и механизмов их приобретенной устойчивости к АБ в РФ делает чрезвычайно затруднительной разработку универсальных рекомендаций по эмпирической АБТ НП и НП_{ивл}, а также диктует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов.

С этим аспектом напрямую связана и общепринятая концепция ранней деэскалации АБТ при НП, заключающейся в замене эмпирического режима на АБ более узкого спектра при наличии данных о чувствительности выделенного возбудителя, либо отмене части препаратов, назначавшихся в рамках комбинированной АБТ [73, 74].

Отношение к использованию комбинаций АБ при НП и НП_{ивл} должно быть взвешенным в связи с ограниченным количеством доказательств, демонстрирующих благоприятное влияние такой тактики на прогноз. В недавно опубликованном исследовании *A. Fouquier et al.* при лечении пациентов с НП_{ивл},

вызванной *P. aeruginosa*, различий в эффективности моно- и комбинированной АБТ не наблюдалось [75]. Комбинации АБ могут рассматриваться как вынужденная мера и использоваться при невозможности в рамках монотерапии перекрыть весь спектр наиболее актуальных возбудителей НП, среди которых доля ПРВ и ЭРВ, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* неуклонно растет.

Перспективы применения ингаляционных АБ при НП_{ивл}, несмотря на присутствие в ряде рекомендаций, также остаются противоречивыми. Выполненные в последнее время рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали позитивного влияния на выживаемость и клинический успех в случае добавления ингаляционных АБ к системной АБТ [76]. Поэтому назначение этой лекарственной формы может обсуждаться только при отсутствии других, более эффективных терапевтических опций. Стратегия оптимальной этиотропной терапии НП и НП_{ивл} в РФ представлена в регулярно обновляемых методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [77].

Важным аспектом успешной АБТ также является оптимальный режим дозирования, который дол-

жен определяться в соответствии с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов у больных, находящихся в критическом состоянии и быть по возможности индивидуализирован с использованием терапевтического лекарственного мониторинга [12].

При планировании локальных алгоритмов АБТ помимо эпидемиологических данных важно учитывать возможности микробиологической лаборатории, наличие и доступность конкретных АБ, а также тяжесть состояния больных. Примеры таких алгоритмов для лечения НП и НП_{ИВЛ}, вызванной наиболее проблемными грамотрицательными возбудителями, представлены на рис. 2–4.

Среди причин неэффективности стартового режима АБТ НП и НП_{ИВЛ} наиболее частыми являются следующие [78]:

- неадекватный спектр активности режима АБТ;
- неадекватный режим дозирования АБ;
- недостаточный контроль внелегочных очагов инфекции и осложнений (например, неадекватно дренированная эмпиема плевры);
- индивидуальные факторы риска (исходно неблагоприятный прогноз при оценке по шкалам риска, иммунодефицит, неадекватная продолжительность АБТ, ошибочный диагноз (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тромбоэмболия легочной артерии).

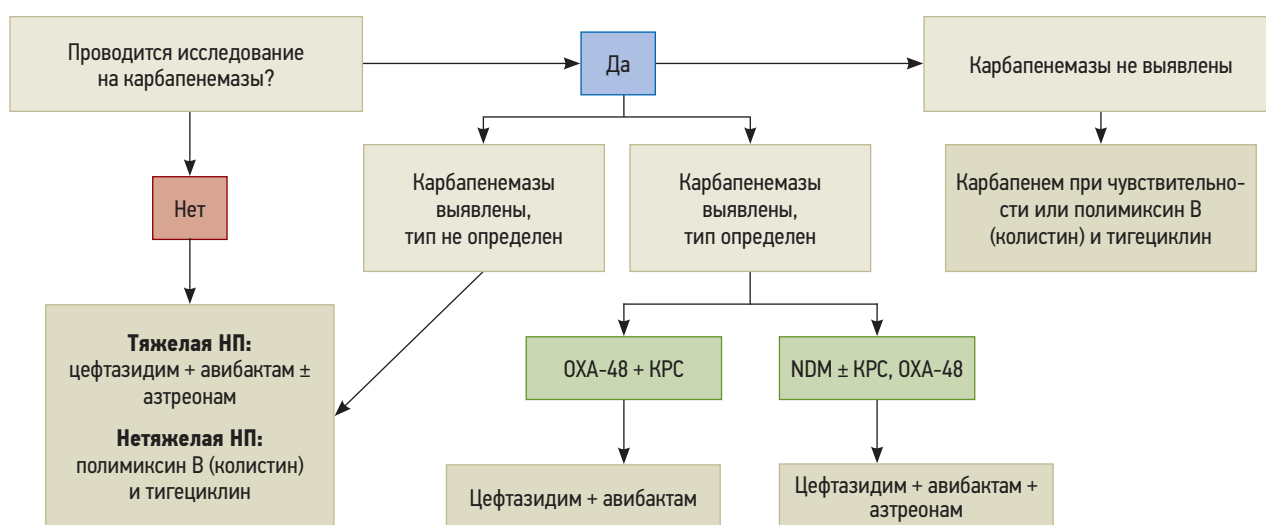


Рис. 2. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной карбапенеморезистентными* *Enterobacteriales*. Примечание: * – изолят устойчив к меропенему и/или имипенему; скрининг на продукцию карбапенемаз рекомендуется во всех случаях, обязателен при минимальной подавляющей концентрации > 0,125 мг/л; ** – при сохранении чувствительности *in vitro* к одному из карбапенемов (например, имипенему) возможно его назначение; *** – азтреонам не назначается только при наличии эпидемиологических данных о низкой распространенности (< 10%) NDM в стационаре/отделении; OXA – карбапенемазы типа OXA (оксациллиназа); КРС – сериновые карбапенемазы; NDM – металло-β-лактамаза NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*).

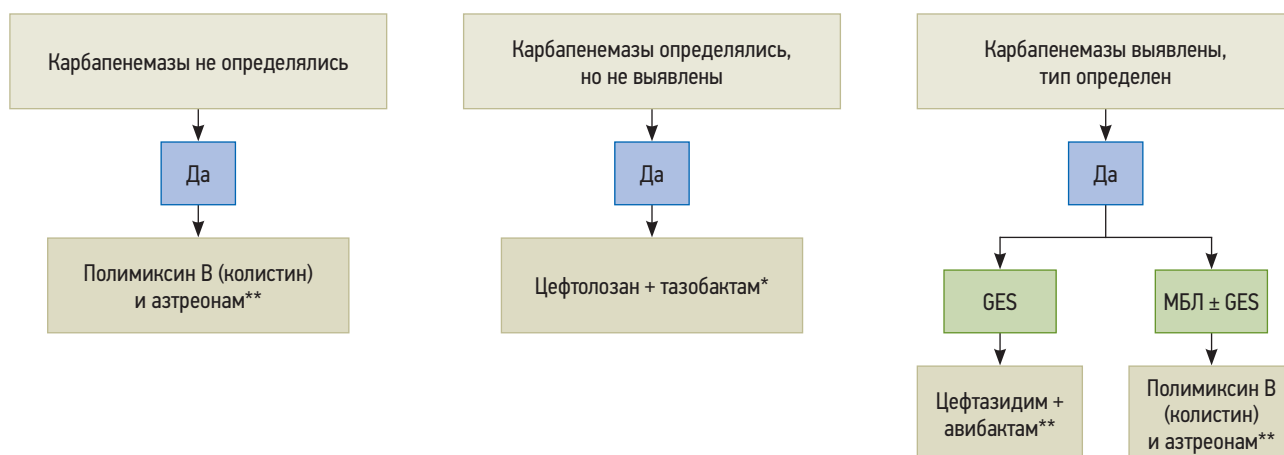


Рис. 3. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной карбапенеморезистентной *Pseudomonas aeruginosa*

Примечание: * – коррекция антибактериальной терапии по результатам определения чувствительности; ** – возможно назначение других антибиотиков (амикацина, фосфомицина, ципрофлоксацина) и их комбинаций при сохраненной чувствительности; МБЛ – металло-β-лактамазы (VIM, IMP); GES – карбапенемазы типа GES (*guiana extended-spectrum*).



Рис. 4. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной, вызванной карбапенеморезистентным *Acinetobacter baumannii*. Примечание: * – ампициллин + сульбактам и сульбактам назначаются совместно, суточная доза сульбактама должна составлять ≥ 8 г, возможна замена на другой сульбактам-содержащий антибиотик.

Оптимальная длительность АБТ НП является еще одним предметом обсуждения экспертов и окончательно не определена. В 2 метаанализах, где сравнивалась эффективность 7- и 15-дневного курсов лечения НП и НП_{ИВЛ}, не выявлены различия между группами по таким показателям, как летальность, длительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ и частота рецидивов [79, 80]. Целесообразность сокращения использования АБ в среднем до 7 дней обусловлена также риском суперинфекций, который возрастает в случае пролонгации АБТ и ассоциируется в большинстве случаев с «проблемными» неферментирующими бактериями [81].

В то же время пациенты с НП представляют собой весьма вариабельную когорту с точки зрения исходной тяжести, характера течения заболевания, ответа на терапию. Фиксированного 7-дневного курса может быть недостаточно для пациентов с иммунодефицитом, при развитии осложнений (абсцесс легкого, эмпиема, формирование полостей деструкции и др.), при стафилококковой бактериемии, в случае неадекватной или неэффективной стартовой АБТ. В одном из недавних метаанализов риск рецидива при назначении короткого курса АБ был также выше при НП_{ИВЛ}, ассоциированной с неферментирующими бактериальными возбудителями [82]. Однако авторы метаанализа обращают внимание на ограниченное количество исследований и невысокое качество имеющихся доказательств.

В российских и североамериканских рекомендациях в дополнение к клинической оценке предлагается определять в динамике уровень ПКТ – его нормализация или снижение на 90% от исходной величины, по мнению российских экспертов, может быть основанием для отмены АБ [9, 10]. В то же время целесообразность рутинного мониторинга ПКТ, учитывая достаточно высокую стоимость количественного теста, вызывает сомнение, так как вряд ли внесет какой-либо вклад в тактику лечения больных, где по клиническим критериям возможна отмена АБ через 7 дней терапии. Его ценность будет возрастать в ситуациях клинической неопределенно-

сти, особенно в случае необходимости пролонгации АБТ на срок более 10 дней.

Рекомендации по респираторной поддержке и возможностях неантимикробной адьювантной терапии НП и НП_{ИВЛ} изложены в соответствующих главах руководства.

Профилактика

Учитывая сложности с диагностикой, лечением и высокий риск неблагоприятного прогноза, все большее значение приобретает профилактика НП и НП_{ИВЛ}. Несмотря на исследования по разработке вакцин против ключевых возбудителей НИ, например *P. aeruginosa*, рекомендации по специфической профилактике НП и НП_{ИВЛ} пока отсутствуют. Эффективность мер неспецифической профилактики, как отдельно взятых, так и реализуемых в комплексе, продолжает изучаться. Ключевые из них представлены в табл. 7.

Одна из очевидных связана с возможностью уменьшения риска ИВЛ-ассоциированных осложнений за счет более широкого использования неинвазивной вентиляции легких, особенно у больных ХОБЛ и ХСН [83]. Также имеют большое значение меры, направленные на сокращение продолжительности ИВЛ и сроков пребывания в ОРИТ: использование дексметомидина и пропофола для седации вместо бензодиазепинов, внедрение протоколов по ежедневным паузам седации и попыткам перевода на спонтанное дыхание, максимально ранняя мобилизация больных, использование лечебной гимнастики [78, 84].

Для интубированных больных также важно соблюдение комплекса мер, направленных на снижение риска аспирации и вероятности попадания потенциальных возбудителей, колонизирующих ротоглотку и верхний отдел ЖКТ, в нижние дыхательные пути: удаление секрета из надманжеточного пространства, приподнятый головной конец кровати, использование эндотрахеальных трубок с ультратонкой полиуретановой манжеткой, селективная деконтаминация полости рта и ЖКТ, взвешенный подход к назначению ингибиторов протонной помпы, которые увеличивают риск развития НП_{ИВЛ} и др. [78].

Таблица 7. Меры профилактики нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной нозокомиальной пневмонии (по Jean S.-S. et al., 2020 [78])

Рекомендация
Использование неинвазивной вентиляции легких, где возможно
Ограничение применения бензодиазепинов и миорелаксантов
Снижение поддерживающей дозы в/в седативных ЛС
Внедрение протоколов по ежедневным паузам седации и попыткам перевода на спонтанное дыхание для оценки возможности экстубации
Удаление секрета из надманжеточного пространства при ожидаемой интубации > 48 ч
Поддержание давления в манжете эндотрахеальной трубки ~ 25 см H ₂ O
Приподнятый головной конец кровати (30–45°)
Селективная деконтаминация полости рта антисептиками ежедневно у интубированных больных
Селективная деконтаминация кишечника с использованием пероральных неабсорбируемых пробиотиков
Ограничение использования ингибиторов протонной помпы, где возможно

В то же время не все общепринятые меры по профилактике НП_{ИВЛ} имеют безупречную доказательную базу и даже являются абсолютно безопасными. Одним из таких примеров является рекомендация по рутинному использованию хлоргексидина для обработки полости рта у вентилируемых больных, так как появились обоснованные сомнения, касающиеся его профилактической эффективности и риска повышения летальности [85]. Существуют также обоснованные опасения риска селекции АБР при рутинном использовании селективной деконтаминации полости рта и ЖКТ для профилактики НП [11].

На эффективность мер профилактики значимое влияние оказывает отношение медицинского персонала и готовность соблюдать рекомендации, а также эпидемиологическая ситуация в конкретном отделении, в частности распространенность ПРВ и ЭРВ.

Литература

- Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 2542–3.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *J Infect Dis* 2019; 219: 1536–44.
- Muscudere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S120–5.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 250–6.
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: A meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 2039–2046.
- Белоцерковский БЗ, Проценко ДН, Гельфанд ЕБ. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 63(5): 22–35.
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27(2): 355–362.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к. м. н., доцент Д. Н. Проценко, к. м. н., доцент Б.З. Белоцерковский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016, 176 с.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: e61–e111.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700582.
- Bussini L, Pascale R, Rinaldi M, et al. Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia

- in ICU: a narrative review. *J Emerg Crit Care Med* 2022; 6: 25.
13. Sopena N, Sabrià M; Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non- ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-9.
14. Everts RJ, Murdoch DR, Chambers ST, et al. Nosocomial pneumonia in adult general medical and surgical patients at Christchurch Hospital. *N Z Med J* 2000; 113: 221-4.
15. Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2018; 23(32): 1700843.
16. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, et al. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Non-ventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med* 2022; 50: 460-8.
17. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, et al. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians Criteria. *Crit Care Med* 2012; 40: 281-284.
18. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012; 40(5): 396-407.
19. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1999-2006.
20. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Int Med* 1998; 129: 433-440.
21. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe brain injury (Corti-TC): a double blind multicenter phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 706-716.
22. Koulenti D, Zhang Y, Fragkou PC. Nosocomial pneumonia diagnosis revisited. *Curr. Opin. Crit. Care* 2020; 26: 442-449.
23. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit. Care Med*. 2009; 37: 2360-2369.
24. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care Lond Engl*. 2015; 19: 219.
25. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(8): 665-71.
26. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, et al. A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 2019; 47(3): 345-52.
27. База данных AMRmap. Режим доступа: <https://amrmap.ru/>. Ссылка активна на 31.08.2023.
28. Guerci P, Bellut H, Mokhtari M, et al. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Crit Care*. 2019; 23(1): 371.
29. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Шарапченко С.О., и соавт. Контаминация штаммами *Legionella pneumophila* систем водоснабжения в многопрофильных стационарах. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2021; 23(1): 125-130.
30. Zilberbeg MD, Khan I, Shorr AF. Respiratory Viruses in Nosocomial Pneumonia: An Evolving Paradigm. *Viruses* 2023; 15: 1676.
31. Ferrer M, Difrancesco FL, Liapikou A. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Crit Care*. 2015; 19: 450.
32. Агеевец ВА, Агеевец ИВ, Сидоренко СВ. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(3): 450-460.
33. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020; 287(3): 283-300.
34. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014; 71(3): 292-301.
35. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019; 37(1): 177-192.
36. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem*. 2017; 61(1): 49-59.
37. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020; 48(6): 835-851.
38. Sun S, Gao H, Liu Y, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene *mcr* in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 1102-1113.
39. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(12): 1099-1106.
40. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2014, 18: 208.
41. Авдеев С.Н. Нозокомиальная пневмония. В книге: *Интенсивная терапия в пульмонологии*.

Под редакцией С.Н. Авдеева Т.1. М.: Издательство «Атмосфера», 2014: 271–302.

42. Рачина С.А., Синопальников А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и соавт. М.: ООО «МИА», 2-е изд. Т. 1, С. 145–169.

43. Rocha LA, Marques Ribas R, da Costa Darini AL, et al. Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1236–1240.

44. Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., и соавт. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2022; 24(3): 274–282.

45. Zolfaghari PS, Wyncoll DL. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2011; 15: 310–317.

46. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, et al. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care* 2013; 58: 990–1007.

47. Baidya S, Sharma S, Mishra SK, et al. Biofilm Formation by Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Units in a Tertiary Care Hospital: An Armor for Refuge. *Biomed Res Int* 2021; 8817700.

48. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 2012; 344(e3325): e3325.

49. Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, et al. C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood* 2011; 117: 5178–5188.

50. Morris AC, Anderson N, Brittan M, et al. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013; 3: 1–10.

51. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2020; 24 (1): 383.

52. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1170–1179.

53. Klompas M. Clinician's Corner: Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2013; 297: 1583–1593.

54. Petersen IS, Aru A, Skurdt V, et al. Evaluation of pneumonia diagnosis in intensive care patients. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 299–303.

55. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 967–975.

56. Franquet T. Imaging of pneumonia: Trends and algorithms. *Eur. Respir. J.* 2001, 18, 196–208.

57. Polverino E, Torres A. Diagnostic strategies for healthcare-associated pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 036–045.

58. Xu E, Perez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms* 2021; 9: 534.

59. Lichtenstein DA. The Pleural Line. In *Lung Ultrasound in the Critically Ill*; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2016; p. 376.

60. Staub LJ, Biscaro R.R.M., Maurici R. Emergence of Alveolar Consolidations in Serial Lung Ultrasound and Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *J. Intensiv. Care Med.* 2019; 36: 088506661989427.

61. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J, et al. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2017; 151(2): 374–382.

62. Рачина С.А., Сухорукова М.В. Микробиологическая диагностика инфекций нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и соавт. — М.: МИА, 2020, 2-е изд. Т.1. С.97–106.

63. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006; 355(25): 2619–2630.

64. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia *Chocrane Database Syst Rev* 2014: CD006482

65. Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016; 48(6): 1764–1778.

66. Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37(1): 109–116.

67. Янович ЮА, Рачина СА, Сухорукова МВ., и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019; 26(5): 39–46.

68. Попов ДА. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2019; 21(2): 125–133.

69. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121–1129.

70. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A meta-analysis. *Respir. Care.* — 2011. — 56 (8). — P. 1087–1094.

71. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection

and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published correction appears in *Am J Infect Control*. 2008; 36(9): 655]. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5): 309–332.

72. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(7-8): 16290.

73. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022; 35 Suppl 3 (Suppl 3): 25–29.

74. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(7): 1404–1417.

75. Foucrier A, Dessalle T, Tuffet S, et al. Association between combination antibiotic therapy as opposed as monotherapy and outcomes of ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an ancillary study of the iDIAPASON trial. *Crit Care*. 2023; 27(1): 211.

76. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022; 35(1): 11–24.

77. Белобородов ВБ, Голошапов ОВ, Гусаров ВГ., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(2): 84–114.

78. Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J. Clin. Med*. 2020; 9: 275.

79. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaïou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013; 144(6): 1759–1767.

80. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic ther-

apy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(8): CD007577.

81. Tan YX, Wong GW, Tan YH. Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia. *Int J Clin Pharm*. 2021; 43(6): 1555–1562.

82. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2023; 78: 154346.

83. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: Effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118: 459–467.

84. Hellyer TP, Ewan V, Wilson P, et al. The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J. Intensive Care Soc*. 2016; 17: 238–243.

85. Vieira PC, de Oliveira RB, da Silva Mendonca TM. Should oral chlorhexidine remain in ventilator-associated pneumonia prevention bundles? *Med Intensiva (Engl Ed)* 2022; 46(5): 259–268.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

ГЛАВА 2. ОСТРЫЙ АБСЦЕСС И ГАНГРЕНА ЛЕГКИХ

Я.Н. Шойхет, И.Я. Цеймах, В.К. Седов

CHAPTER 2. ACUTE LUNG ABSCESS AND LUNG GANGRENE

Yakov N. Shoykhet, Irina Ya. Tseymakh, Vyacheslav K. Sedov

Абсцесс легких определяется как некротическое полостное образование, содержащее гной в легочной паренхиме, приводящее после образования бронхолегочной фистулы к воздушно-жидкостному уровню внутри полости. Абсцессы легких обычно вызываются гноеродными бактериями, особенно анаэробными, аэробными грамотрицательными микроорганизмами и *Staphylococcus aureus*.

Представляется наиболее рациональным выделение следующих форм острых гнойно-некротических деструкций легких. *Острый абсцесс без секвестрации* — гнойно-некротическое поражение легкого с бактериальным и/или аутолитическим протеолизом некроза по мере его формирования, с образованием одиночной или множественных полостей с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани [1]. *Острый абсцесс с секвестрацией (гангренозный абсцесс)* — некроз участка легкого с последующим протеолизом его по периферии, формированием полости с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани и секвестрацией зоны некроза [1]. Наиболее распространенной формой острой деструкции легкого является абсцесс, не содержащий секвестров.

Абсцессы легких могут быть одиночными и множественными, обычно имеют одну доминирующую полость > 2 см в диаметре. Формирование множественных абсцессов легких размером < 2 см в диаметре называют *некротизирующей пневмонией* или мелкоочаговой диссеминированной гнойной деструкцией легких, понимая под этим гнойно-некротическое воспаление легкого с бактериальным и/или аутолитическим протеолизом некротизированной ткани без демаркации от жизнеспособной.

Гангрена легкого — бурно прогрессирующий гнойно-гнилостный некроз всего легкого или отделенной плеврой анатомической структуры (доли), в которой перемежаются зоны гнойного расплавления, неотторгнутого и секвестрированного некроза [1]. Гангрена легкого может быть осложнением некротизирующей пневмонии, часто представляет собой заключительную стадию в континууме прогрессирующего некроза легочной паренхимы и характеризуется отторжением легочного сегмента или доли.

Из понятия острого абсцесса и гангрены легкого исключаются острые деструкции легких, обуслов-

ленные специфическими возбудителями, способными вызвать распад легочной ткани (туберкулез, сифилис).

В литературе можно встретить разные названия этих процессов: острое легочное нагноение, острая инфекционная деструкция легких, деструктивные пневмониты, острые гнойные заболевания легких [2–4]. Острые легочные нагноения известны с древних времен и упоминаются еще у *Гиппократ*. В работах *А. Лаеннек* (1819) легочные гнойники рассматривались как особое заболевание и были выделены из группы бронхитов, пневмоний и плевритов. В нашей стране большое внимание проблеме нагноений легких и плевры уделял *С.И. Спасокукоцкий*, опубликовавший в 1938 г. монографию «Хирургия гнойных заболеваний легких и плевры» [5].

В 1967 г. *В.И. Стручков* рассматривал абсцесс как ограниченное скопление гноя, имеющее полость, стенки и содержимое (гной, секвестры), а гангрену — как некроз легочной ткани под воздействием токсинов и нарушения кровообращения, который не имеет четких границ и сопровождается тяжелым состоянием больного [2].

Н.В. Путов выделил 3 вида деструкции легкого [4]:

- абсцесс — более или менее отграниченная полость, формирующаяся в результате гнойного расплавления легочной паренхимы;
- гангрена легкого — значительно более тяжелое патологическое состояние, отличающееся обширным некрозом и ихорозным распадом пораженной ткани легкого, не склонным к четкому отграничению и быстрому гнойному расплавлению;
- гангренозный абсцесс — промежуточная форма, некроз и гнойно-ихорозный распад имеют менее распространенный характер, в процессе отграничения формируется полость, содержащая медленно расплавляющиеся и отторгающиеся секвестры.

Е.Г. Григорьев выделяет острый абсцесс и гангрену легкого, которую подразделяет на ограниченную (гангренозный абсцесс) и распространенную [6].

Эпидемиология

По данным *T. Maitre et al.*, в мире уровень смертности от абсцессов легких колеблется в пределах 1–20% в зависимости от периодов исследования

и анамнеза пациентов [7]. В эпоху до антибиотиков смертность от абсцессов легких без лечения составляла ~ 75%. Смертность от абсцесса легкого снизилась до 20–35% при чрескожном дренировании и < 10% – при антибактериальной терапии [6]. Однако и в настоящее время абсцесс легкого является важной причиной смерти, особенно у пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом.

Классификация

Предложено множество классификаций острого абсцесса и гангрены легких, основанных на учете характера процесса, количества очагов деструкции, их генеза, клинического течения, характера осложнений [2–4, 8–11].

По критерию *течения* абсцессы легкого классифицируются на острые (< 6 нед.) и хронические (> 6 нед.).

В зависимости от *ведущих патогенетических механизмов* инфицирования и развития воспаления в паренхиме легких выделяют:

- первичные абсцессы легких, распространенные причины которых – аспирация, некротизирующая пневмония и иммунодефицит. Риск развития возрастает при плохой гигиене полости рта, заболеваниях десен, высокой бактериальной обсемененности десневой щели, а также при осложнениях после хирургических вмешательств в ротовой полости (например, тонзиллэктомии) на фоне отсутствия или неэффективной антибактериальной терапии, приводящих к аспирации инфицированного материала в легкие. В случаях аспирации орофарингеальной флоры имеется склонность к зависимым областям, таким как задний сегмент правой верхней доли, верхние сегменты обеих нижних долей и другие сегменты нижней доли. Аспирация может возникать на фоне нарушения сознания, алкоголизма, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других синдромов дисфагии. При некротизирующей пневмонии с последующим разрушением легочной паренхимы обычно присутствует смешанная анаэробная и аэробная флора. Среда, в которой происходит аспирация, также влияет на этиологию абсцессов легких: например, это контакт с госпитальными микроорганизмами или инфекционными возбудителями в домах престарелых;
- вторичные абсцессы легких, которые наиболее часто развиваются из-за эндобронхиальной обструкции (новообразования, инородные тела) и внешнего сдавления бронхов (новообразованиями, увеличенными и уплотненными лимфоузлами).

Необходимо отметить, что вторичное инфицирование ранее существовавших полостей (буллезная эмфизема, кисты, рассасывающийся инфаркт легкого, полостное новообразование) не являются истинным абсцессом, но проявляются сходной клинической и рентгенологической симптоматикой,

что следует учитывать при дифференциальной диагностике.

В зависимости от *механизма распространения респираторной инфекции* выделяют следующие формы:

- брохогенные абсцессы (аспирация ротоглоточного секрета, бронхиальная обструкция опухолью, инородным телом, увеличением лимфатических узлов, врожденным пороком развития);
- абсцесс легкого вследствие контактного распространения инфекции из близлежащих инфицированных областей (средостения, грудной стенки, диафрагмы или поддиафрагмальной локации);
- гематогенные абсцессы (абдоминальный сепсис; инфекционный эндокардит; внутривенное употребление наркотиков; инфицированная канюля или центральный венозный катетер; септическая тромбоэмболия).

В рамках клинической классификации формы острой деструкции легкого характеризуются с точки зрения клинико-морфологических форм, распространения, тяжести течения, и осложнений [12].

I. Клинико-морфологические формы острой деструкции легких:

- острый абсцесс – без секвестрации, с секвестрацией;
- мелкоочаговая гнойно-некротическая деструкция легкого;
- гангрена.

II. Распространенность процесса.

1. Односторонние поражения:
 - абсцессы – одиночные, множественные;
 - гангрена – лобарная, субтотальная, тотальная.
2. Двусторонние поражения:
 - множественные абсцессы, гангрена;
 - абсцессы одного легкого и гангрена другого;
 - абсцессы или гангрена одного легкого и пневмония другого.

III. Осложнения.

1. Со стороны плевральной полости:
 - серозный плеврит;
 - эмпиема плевры;
 - спонтанный пневмоторакс;
 - пиопневмоторакс.
2. Со стороны грудной стенки:
 - самопроизвольный прорыв гнойника за пределы париетальной плевры (*Empyema necessitatis*), обычно возникает в подкожных тканях грудной клетки, но может также распространяться на другие участки, такие как пищевод, молочная железа, забрюшинная, перитонеальная, перикардальная и паравертебральная области;
 - наружные торакальные свищи (плевроторакальный, бронхопупульмоплевроторакальный);
 - флегмона грудной стенки.
3. Перикардиты (серозный, гнойный).
4. Со стороны легких:

- кровохарканье;
 - кровотечение;
 - аспирация;
 - пневмония;
 - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).
5. Сепсис:
 - гнойные метастазы в другие органы и ткани;
 - септический шок;
 6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

На исходы острых абсцессов легких могут влиять сопутствующие заболевания, такие как:

- хронические бронхолегочные (бронхоэктазы, муковисцидоз, буллезная эмфизема, врожденные пороки развития легких);
- протекающие с острым нарушением легочного кровотока (инфицированные инфаркты легких, контузия легкого);
- связанные с механическими препятствиями для санации бронхов (бронхопищеводный свищ; бронхиальная обструкция опухолью, инородным телом или увеличенными лимфатическими узлами).

Этиология

В > 90% случаев абсцесса легкого можно обнаружить бактериальные полимикробные инфекции (табл. 1). В условиях иммунодефицита, эндемичных инфекционных факторов повышается роль микобактериальной, грибковой этиологии и паразитарной инвазии.

В наблюдательном одноцентровом исследовании *T. Maitre et al.* был проведен анализ частоты бактериальных возбудителей, вызывающих острые абсцессы легких у 64 человек, проходивших лечение в 1998–2018 гг.; микробные агенты, ответственные за абсцессы легких, были выявлены у 36 (56,2%) пациентов [7]. Наиболее часто идентифицировались *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. При абсцессах легких, осложненных плевральным выпотом, обычно

встречались *Streptococcus spp.* При множественных абсцессах чаще выявлялся *S. aureus*. У пациентов с трахеостомой и при повышенном риске аспирации преобладала *P. aeruginosa*. При гематогенных абсцессах чаще определялись *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, тогда как при бронхогенных абсцессах возбудители выявлялись реже. Бактериальные патогены чаще наблюдались у пациентов с иммунодефицитом, при сопутствующих рисках аспирации, а также при чрескожном дренировании. При многофакторном анализе неблагоприятные исходы, включая летальный исход, осложнения и рецидивы, чаще встречались у больных, перенесших бронхогенный абсцесс ($p = 0,02$), и у получавших антибиотики в течение < 6 нед.

В зависимости от условий инфицирования паренхимы легких, сопутствующих заболеваний и состояний в этиологии абсцессов и гангрены легких преобладают различные инфекционные возбудители (табл. 2).

Патологическая анатомия и патогенез

Гистологическое исследование стенки абсцесса в активной фазе воспаления позволяет обнаружить выстланную плоскоклеточным эпителием внутреннюю поверхность, покрытую толстым слоем фибрина (рис. 1). В паренхиме легких вокруг полости абсцесса определяется острая бронхопневмония с депонированием фибрина и в ряде случаев развитием соединительнотканых компонентов (организующая пневмония) [13]. Необходимо отметить, что гранулематозное воспаление не является характерным признаком абсцесса легкого. При обратном развитии абсцесса с исходом в виде кистообразования зажившие полости выстланы нормальным респираторным эпителием, что может быть ошибочно распознано как бронхоэктазы.

Острое воспаление в легком с тенденцией возможного нагноения в очаге повреждения легочной ткани характеризуется обилием клеточных элементов (преимущественно палочкоядерных лейкоцитов). Микрососуды проходимы практически на всем

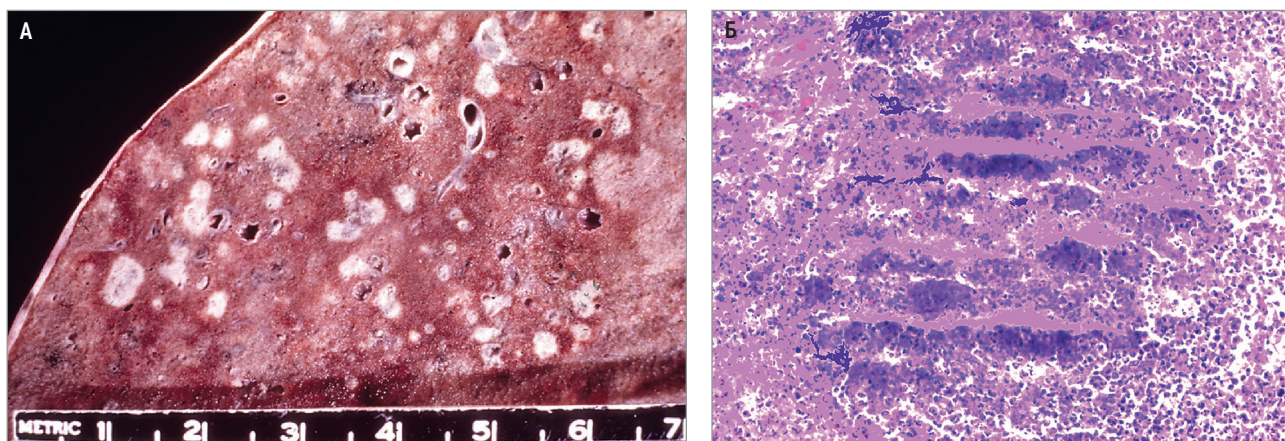
Таблица 1. Микробиология абсцесса легкого

Инфекционные возбудители		
Класс микроорганизмов	По Athanassiadi K. et al., 2013 [13]	По Kuhajda I. et al., 2015 [10]
Бактерии	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (в т. ч. MRSA), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , нетуберкулезные микобактерии), <i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (в т. ч. MRSA), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> типа B, <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Mycobacterium spp.</i>
Грибы	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i>
Простейшие	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
Гельминты	<i>Paragonimus westermani</i>	<i>Paragonimus westermani</i>

Примечание: MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Таблица 2. Вероятная взаимосвязь возбудителя с клинико-морфологической формой острого абсцесса и гангрены легкого (по Baron R.M. et al., 2018 [9])

Клинико-морфологическая форма (анамнестические данные)	Вероятные возбудители
Первичный абсцесс легкого, обычно с факторами риска аспирации	Анаэробы (<i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Streptococcus milleri</i>), микроаэрофильные стрептококки
Вторичный абсцесс легкого (часто на фоне иммунодефицита)	<i>Staphylococcus aureus</i> , грамотрицательные палочки (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>), <i>Nocardia spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mucorales</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Эмболические поражения	<i>S. aureus</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i>
Эндемические инфекции (с системным иммунодефицитом или без него)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , нетуберкулезные микобактерии (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> и др.), грибы (<i>Coccidioides spp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces spp.</i>), простейшие (<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Paragonimus westermani</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>)
Различные условия, в т. ч. иммунодефицита	Бактериальный возбудитель (чаще <i>S. aureus</i>) после гриппа или другой вирусной инфекции, бактериальные микст-инфекции (<i>P. aeruginosa</i> , энтеробактерии), <i>Actinomyces spp.</i> , нетуберкулезные микобактерии, грибы

**Рис. 1.** Гистологическая картина абсцесса: А – пневмония, осложненная множественными микроабсцессами, ассоциированная с инфекцией *Staphylococcus aureus*; Б – микроабсцесс, развитие фибриноидного некроза на фоне скопления патогенной микрофлоры

протяжении. Определяется нежная сеть «молодого» фибрина, который не образует своеобразного фибринового блока, что в условиях прогрессирования патологического процесса в сочетании с ДВС-синдромом на высоте протеолитической активности лейкоцитов может привести к распространенному гистолиту с формированием абсцесса. Если в очаге воспаления начинают в небольшом количестве определяться макрофаги, то возможны последующие репаративные преобразования [15]. Процессы образования фибрина и последующей его стабилизации (созревания и организации) могут очень быстро прогрессировать на фоне скудной клеточной реакции. Существенное значение придается вторичному тромбозу питающих сосудов легких, который часто встречается в очагах гнойной деструкции.

Проведенное нами клинико-морфологическое исследование 97 пациентов с острыми абсцессами легких показало, что течение заболевания во многом определяется реактивностью макроорганизма [16]. Основную барьерную функцию в тканях выполняет фибрин, поскольку только этот белок обладает

уникальной динамикой перехода из растворимого состояния в нерастворимое и обратно. При патологическом исследовании тканей легкого у 58% больных острым абсцессом легкого без секвестрации и у 7,1% больных острым абсцессом легкого с секвестрацией фокус гнойной деструкции хорошо отграничивался от окружающих тканей «молодыми» фибриновыми депозитами со сроками образования от 2 до 48 ч (рис. 2).

Воспалительный клеточный инфильтрат содержал $61,8 \pm 2,19\%$ нейтрофилов, $33,4 \pm 0,97\%$ макрофагов и $4,76 \pm 0,16\%$ лимфоцитов. Функциональную активность сохраняли большинство клеток. Микрососуды в области ограничения острого гнойно-деструктивного очага были полнокровны. В их просвете не отмечалось присутствия фибриновых депозитов, лишь в единичных случаях в гемокапиллярах наблюдали нежную сеть «юного» фибрина на поверхности лейкоцитов. Таким образом, сохранялась проходимость кровеносных сосудов для форменных элементов крови. Иммуногистохимическая верификация коллагена IV типа выявила локальные участки

расщепления и деструкции базальных мембран альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Отмечалась фиксация обломков базальных мембран на фибриновом матриксе. Наибольшему повреждению подвергались лимфатические сосуды, находившиеся в фокусе гнойной деструкции или на границе с ней (рис. 3).

В подавляющем большинстве случаев (85,7%) у больных острым абсцессом легкого с секвестрацией и у 26,1% больных острым абсцессом легкого без секвестрации в респираторном отделе легкого отмечалось превалирование процессов фибринообразования над фибринолизом. При этом наблюдалось выраженное ограничение гнойно-деструктивного очага «молодым» и «созревающим» фибрином (рис. 4).

В области фибринового блока фибриновые депозиты образовывали плотную сеть, в которую буквально оказывались «вмонтированы» клеточные

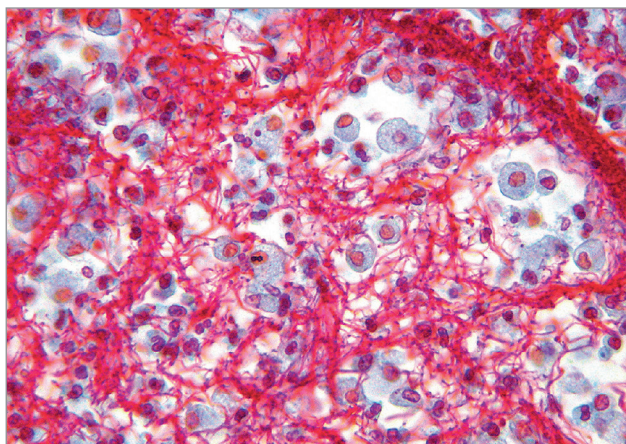


Рис. 2. Острый абсцесс легкого, свободное расположение фагоцитов в области «фибринового блока». Окраска MSB; $\times 400$ (по Мотину Ю.Г. и др., 2008 [16])

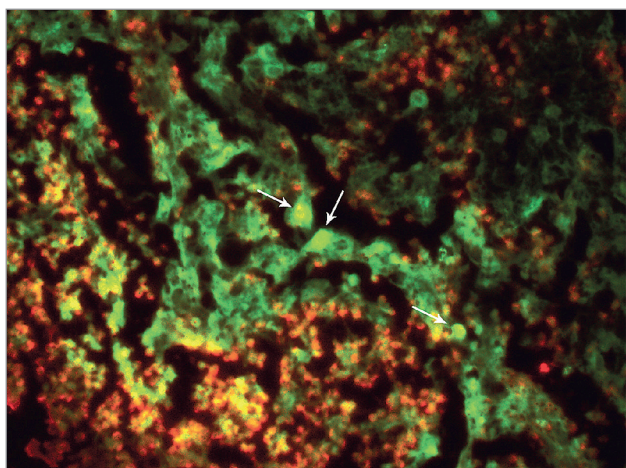


Рис. 3. Острый абсцесс легкого, фокус гнойной деструкции (внизу слева); слущивание эндотелиоцитов, деструкция стенки лимфатических микрососудов (стрелки); расположение коллаген-IV-позитивного материала в фокусе гнойной деструкции и на фибриновом матриксе зоны ограничения. Двойная непрямая иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа (красная иммунофлуоресценция) и подопланин (зеленая иммунофлуоресценция); $\times 400$ (по Мотину Ю.Г. и др., 2008 [16])

популяции воспалительного инфильтрата. В просвете кровеносных сосудов определялись массивные отложения фибрина с нарушением проходимости кровеносных сосудов, а в отдельных случаях — с признаками гнойного расплавления (рис. 5).

Результаты патоморфологических исследований показывают, что в морфогенезе абсцесса легкого преобладают процессы фибринообразования, нарушения микроциркуляции и лимфооттока.

Синдром системной воспалительной реакции есть следствие отсутствия достаточного первичного, локального блока перфузии в месте тканевого повреждения. Практически любая инфекция в своем начале имеет проявления системного характера. Необходимо определенное время для формирования барьера, создаваемого локальным блоком перфузии в поврежденных тканях. Принятие критериев синдрома системной воспалительной реакции внесло определенность в широко используемое понятие интоксикации [17, 18].

Системная воспалительная реакция первых часов обеспечивает целостную реакцию всего организма на локальное повреждение. Факторы,

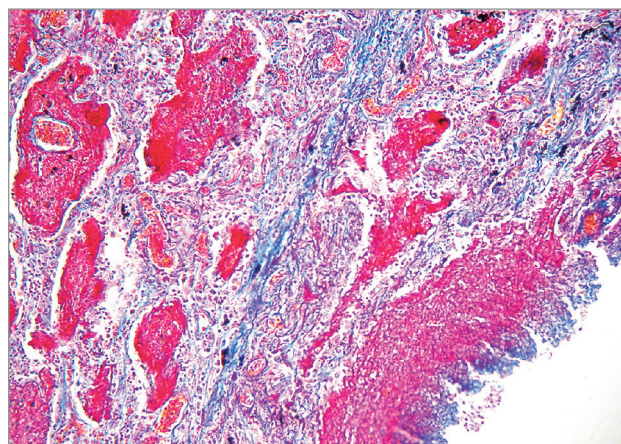


Рис. 4. Острый абсцесс легкого с секвестрацией. Выраженное ограничение очага деструкции «молодым» и «созревающим» фибрином. Окраска MSB; $\times 100$ (по Мотину Ю.Г. и др., 2008 [16])

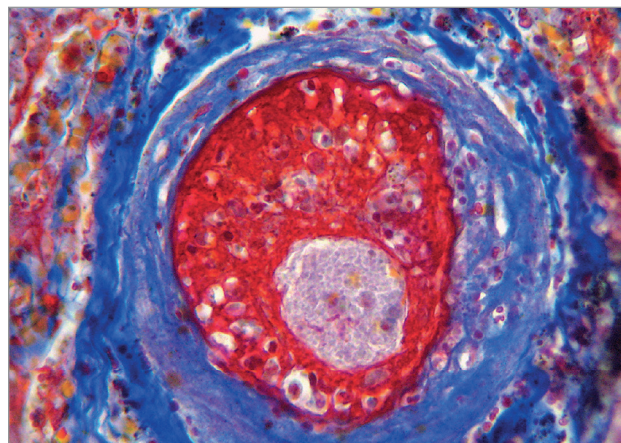


Рис. 5. Острый абсцесс легкого с секвестрацией. Тромб с признаками организации в сосуде легкого. Очаги гнойного расплавления. Окраска MSB; $\times 400$ (по Шойхету Я.Н. и др. [15])

обеспечивающие развитие компенсаторной противовоспалительной реакции, уравнивают эффекты провоспалительных медиаторов. Баланс процессов альтеративной и репаративной направленности в поврежденных тканях невозможен без морфологической перестройки.

Фибрину, выполняющему основную барьерную функцию в тканях, отводится особая роль в этой перестройке. Благодаря ему ограничивается распространение не только микробов и их токсинов, но, что не менее важно, цитокинов. Возможности выполнения барьерных функций другими белками, в частности фибронектином, С-реактивным белком, пока мало изучены [19].

На состояние полупроницаемого динамического барьера, формируемого эндотелиоцитами, оказывает влияние множество факторов [20, 21]. Критически важными и ранними процессами в ответ на повреждение являются адгезия и агрегация тромбоцитов, индуцируемая тромбином. Активация эндотелиальных клеток, которая обусловлена воздействием тромбина и рецепторов, активируемых протеиназой, вызывает повышение проницаемости сосудов, освобождение оксида азота, простагландинов, эндотелина, фактора Виллебранда, улучшение экспрессии адгезивных белков. Тромбин в концентрациях, тысячекратно более низких, чем необходимо для образования нерастворимого фибрина, принимает участие в формировании локального, обратимого блока перфузии. Стаз крови обеспечивает экстравазацию плазмы крови, инфильтрацию места повреждения фагоцитами и другими клетками, участвующими в процессах альтерации и репарации.

Регуляция фибринообразования идет не только на уровне ограниченного протеолиза фибриногена тромбином и накопления исходного материала (мономеров фибрина), но и на уровне последующей полимеризации. Комплексообразование — классический, очень эффективный путь устранения из кровотока патологических агентов (физиологическая детоксикация). Биологическая целесообразность ДВС заключена в том, что с участием растворимых комплексов фибрина-мономера, продуктов деградации фибрина, плазменного фибронектина, острофазовых белков и т. д. происходит образование комплексов экзогенных и эндогенных патогенов, затем осаждаемых на капиллярных фильтрах паренхиматозных органов.

Проблема ДВС как критического состояния начинается не с появления растворимых комплексов фибрина-мономера и продуктов деградации фибрина, а с перегрузки системы мононуклеарных фагоцитов — основной системы, осуществляющей захват и полный лизис крупномолекулярных белковых комплексов. Купферовские клетки печени и сосудистые макрофаги легких своими протеазами завершают процессы, начатые в плазме крови, активацией каскадов ограниченного протеолиза, т. е. процесс детоксикации идет ступенчато: ограниченный про-

теолиз компонентов каскадно-комплексных систем плазмы (в основном сериновыми протеазами) — синтез, или полимеризация, с образованием крупномолекулярных белковых комплексов — полный протеолиз этих комплексов (в основном лейкоцитарными протеазами). Только с момента истощения или угнетения системы мононуклеарных фагоцитов растворимые комплексы фибрина-мономера и продукты деградации фибрина в составе крупномолекулярных белковых комплексов станут агентами повреждения и необратимого вторичного блока перфузии паренхиматозных органов.

Раннее угнетение и/или повреждение системы мононуклеарных фагоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов приводит к тому, что процесс не достигает поздних стадий ДВС, а завершается полиорганной недостаточностью вследствие тотального блока перфузии паренхиматозных органов. Фатальный исход, видимо, связан с глубокими и необратимыми изменениями интимы [21]. Таким образом, несостоятельность первичного, локального блока перфузии в зоне перифокального воспаления может привести к вторичному тотальному блоку перфузии изначально не пораженных органов и тканей.

Среди множества нереспираторных функций роль легких в качестве капиллярного фильтра уникальна. Легкие — первый барьер на пути всей венозной крови и лимфы. Поэтому блок перфузии легочных капилляров, анатомические и функциональные возможности сброса (шунтирования) крови справа налево играют особую роль при любом легочном воспалении. Установлено, что распространенность нарушений перфузии всегда превышает распространенность воспалительной инфильтрации (рис. 6).

Глубина, обратимость или необратимость блока перфузии собственно легочных капилляров (малый круг) определяют тяжесть и характер газообменных и гемодинамических нарушений, степень выраженности, обратимый или необратимый характер блока перфузии системы бронхиальных артерий (большой круг), а также тяжесть нарушений трофики тканей легкого.

Чрезмерный глубокий блок перфузии поврежденных тканей с прекращением их оксигенации создает благоприятные условия для вегетирования неклостридиальных анаэробов, т. е. не условно-патогенные анаэробы (постоянные обитатели полости необратимый блок перфузии создает анаэробные условия, благоприятные для вегетирования анаэробов. По мере прогрессирования гангрены токсины анаэробов принимают все возрастающее участие в формировании блока перфузии, но никогда его не запускают и не определяют. Для такого глубокого блока перфузии необходимо соответствующее исходное (т. е. до повреждения тканей и инвазии в эти ткани анаэробов) состояние системы гемостаза и капиллярного кровотока.

При формировании гнойного абсцесса в центре воспалительного инфильтрата происходит гнойное

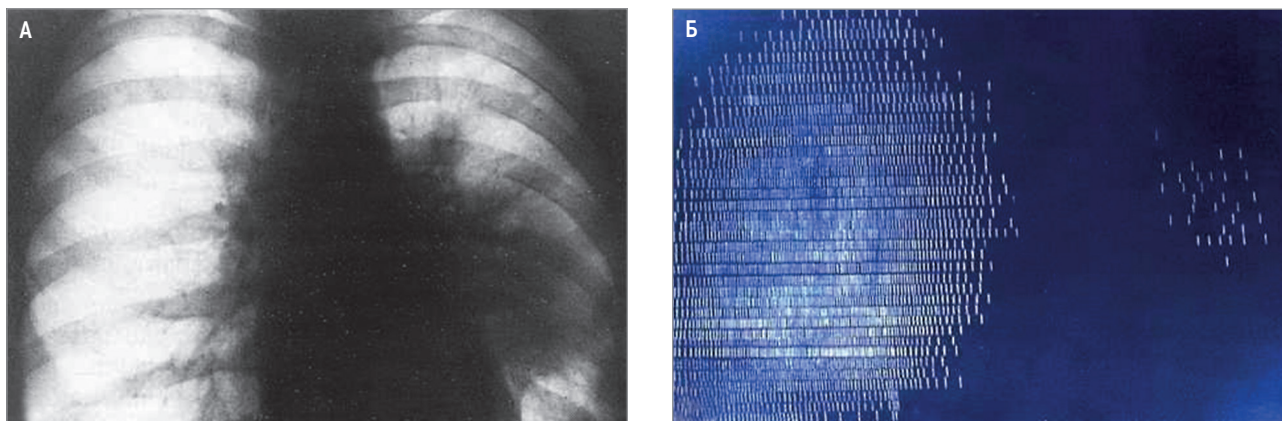


Рис. 6 Распространенность микроциркуляторных нарушений в левом легком при остром абсцессе VI сегмента: А – рентгенограмма органов грудной полости; Б – сканограмма легких

расплавление, причем полость приобретает форму шара. В определенный момент наступает прорыв гноя из полости через один из дренирующих бронхов. При хорошем дренировании гноя через бронхиальное дерево инфильтрация в окружающей ткани постепенно рассасывается, сама полость уменьшается в размерах, выстилается внутри грануляционной тканью и может полностью облитерироваться. Хорошо дренирующаяся полость больших размеров может стабилизироваться и эпителизоваться изнутри за счет покрывающего грануляции бронхиального эпителия. Такую полость иногда называют кистоподобной и рассматривают как особую форму клинического выздоровления. При недостаточном дренировании гнойной полости, высокой вирулентности микроорганизмов, снижении сопротивляемости макроорганизма или неадекватном лечении в полости абсцесса задерживается гной, инфильтрация легочной ткани не имеет тенденции к уменьшению, гнойное расплавление увеличивается; в результате возможны различные осложнения: пиопневмоторакс, легочное кровотечение и т.д. При отсутствии эффекта от лечения формируется хронический абсцесс – полость с неровными рубцовыми стенками, выстланными изнутри грануляциями, в которой поддерживается периодически обостряющийся нагноительный процесс.

При остром абсцессе с секвестрацией (гангренозный абсцесс) участок легочной ткани, находящийся в состоянии ихорозного распада, ограничивается от жизнеспособной ткани легкого. Формируется гнойная полость, в той или иной мере дренирующаяся через бронх, содержащая пристеночно расположенные или свободно лежащие секвестры легочной ткани и гной. В результате лечения может наступить постепенное очищение полости гнойника от секвестров с последующим формированием хронического абсцесса или (реже) эпителизированной воздушной полости. Полная ликвидация полости при гангренозных абсцессах с секвестрацией встречается довольно часто.

При гангрене легкого после кратковременного периода воспалительной инфильтрации вследствие

воздействия продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и массивного тромбоза сосудов возникает обширный некроз легочной ткани. В некротизированной легочной ткани формируются множественные, чаще всего мелкие полости распада, которые частично дренируются через бронхи. Процесс быстро распространяется на плевру, что приводит к ихорозному плевриту. Расплавление легочной ткани, как правило, идет медленно.

При развитии септического ДВС-синдрома, выраженной клеточной реакции и отсутствии фибринового стромального блока на фоне высокой протеолитической активности лейкоцитов может прогрессировать процесс гнойной деструкции паренхимы легкого. Данная картина наблюдается при множественных абсцессах и гангрене легкого. В этом случае фагоциты не блокируются фибрином, остаются «свободными», а микроциркуляторное русло – проходным.

Клиническая картина

Среди больных с острым абсцессом и гангреной легкого соотношение мужчин и женщин, по нашим данным, составляет 8 : 1. У большинства пациентов (95%) поражается одно легкое. Чаще процесс локализуется в правом легком. При этом в нем превалирует поражение верхней доли, в левом – нижней.

У всех больных отмечается кашель. Он может возникать преимущественно по утрам или по мере накопления мокроты. Мокрота выделяется у 91,9% пациентов; она может быть гнойной, чаще с запахом, белого, серовато-белого, грязно-зеленого цвета или гнилостной с резким, труднопереносимым запахом, грязно-серого, шоколадного цвета, с примесью крови. Нередко на стороне поражения возникает болевой синдром, связанный с дыханием, кашлем. Часто имеется одышка. Почти у всех больных отмечается лихорадка, нередко гектического характера, сопровождающаяся ознобом, интоксикационным синдромом (энцефалопатия, нарушение функции паренхиматозных органов). У всех пациентов наблюдаются астенизация, поте-

ря массы тела, гиподинамия, ухудшение аппетита, вплоть до анорексии. Наряду с вышеназванными симптомами клиническая картина включает симптоматику, обусловленную осложнениями острого абсцесса и гангрены легкого.

Течение острого абсцесса и гангрены легкого неоднобразно. Можно выделить 5 вариантов течения заболевания [22, 23].

- I вариант. Выраженное фазное течение заболевания:
 - 1-я фаза – нарастающая клиническая картина пневмонии и тяжелой интоксикации;
 - 2-я фаза – прорыв в бронхи гнойного содержимого с резким усилением кашля и отделением большого количества гнойной мокроты;
 - 3-я фаза – уменьшение выраженности интоксикации и интенсивности кашля с отделением мокроты.
- II вариант. Стабильно тяжелое длительное (2–3 нед.) течение с постепенным нарастанием частоты кашля, увеличивающимся количеством отделяемой гнойной или гнилостной мокроты и возможным присоединением осложнений.
- III вариант. Постепенное уменьшение выраженности пневмонии, прерывающееся резко нарастающей интоксикацией, усиливающимся кашлем с отделением гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.
- IV вариант. Уменьшение выраженности пневмонии, интоксикации, урежение кашля с незначительным количеством гнойной мокроты и быстрым появлением в легких полостей с незначительными уровнями жидкости.
- V вариант. Быстро прогрессирующее течение процесса, тяжелая интоксикация с резким увеличением количества гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.

Клинические проявления абсцесса легкого прослеживаются от 2 нед. до ≥ 3 мес.

Диагностика

Ведение больных с острым абсцессом и гангреной легкого целесообразно осуществлять в соответствии со схемой, представленной на рис. 7. Анализ характерных основных симптомов позволяет высказать подозрение о наличии острой гнойной деструкции легких, ее клинико-морфологической форме, видах осложнений, тяжести заболевания. Информация о заболевании способствует предположительному заключению об этиологическом факторе, что важно при выборе эмпирической антибиотикотерапии. Анализ течения помогает определить клинико-морфологическую форму, вероятность развития осложнений, прогноз болезни. Чрезвычайно важно установить признаки иммунной недостаточности и других заболеваний, неблагоприятных для течения острых абсцессов и гангрены легкого, а также получить информацию о вредных привычках (наркомания, курение, злоупотребление алкоголем).

Факторами, предрасполагающими к развитию абсцесса легкого, являются:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- бронхоэктазы;
- бронхиальная астма;
- пневмония, преимущественно у лиц со сниженным иммунитетом;
- злоупотребление алкоголем;
- парентеральная наркомания;
- ВИЧ-инфекция;
- острые респираторные вирусные инфекции;
- сахарный диабет;
- тяжелая черепно-мозговая травма, нахождение в бессознательном состоянии и др.

Гангрена легкого развивается в основном у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета. Наиболее типичными физикальными признаками являются отставание половины грудной клетки при дыхании, ослабление голосового дрожания, легочного звука, жесткое или резко ослабленное дыхание со множеством разнокалиберных хрипов на стороне поражения. При периферическом расположении полости могут определяться тимпанит, амфорическое дыхание. Физикальные данные позволяют определить локализацию и распространенность патологического процесса [23].

В крови определяются лейкоцитоз с нейтрофилезом (при тяжелой интоксикации количество лейкоцитов может быть нормальным и даже уменьшенным); гипохромная анемия; гипопропротеинемия. Отмечаются снижение сатурации кислородом гемоглобина, гипоксемия, гиперкапния.

Оценка отхаркиваемой мокроты с выделением культур инфекционных возбудителей является первым шагом в диагностике у пациента с абсцессом легкого (за исключением случаев, когда высоковероятна анаэробная инфекция). Если клинические данные делают анаэробную инфекцию менее вероятной, следует заподозрить аэробную, грибковую или микобактериальную инфекцию и попытаться идентифицировать инфекционный патоген. Применяются методы выделения культур микроорганизмов в мокроте, бронхоскопических аспиратах или и то, и другое. MRSA обычно обнаруживается как в мокроте, так и в посевах крови.

Посев венозной крови выполняется дважды пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением абсцессов и гангрены легких в начале эмпирической антибактериальной терапии (кровь берут из разных вен с интервалом в ≥ 10 мин) и при необходимости ее коррекции, переходе на этиотропную терапию.

При микроскопическом исследовании мокроты выявляются нейтрофильные лейкоциты, бактерии, некротизированные элементы легочной ткани. Бактериоскопия позволяет максимально быстро определить наличие грамположительных кокков, грамтрицательных палочек, грибов, что помогает в выборе противомикробного лекарственного средства.

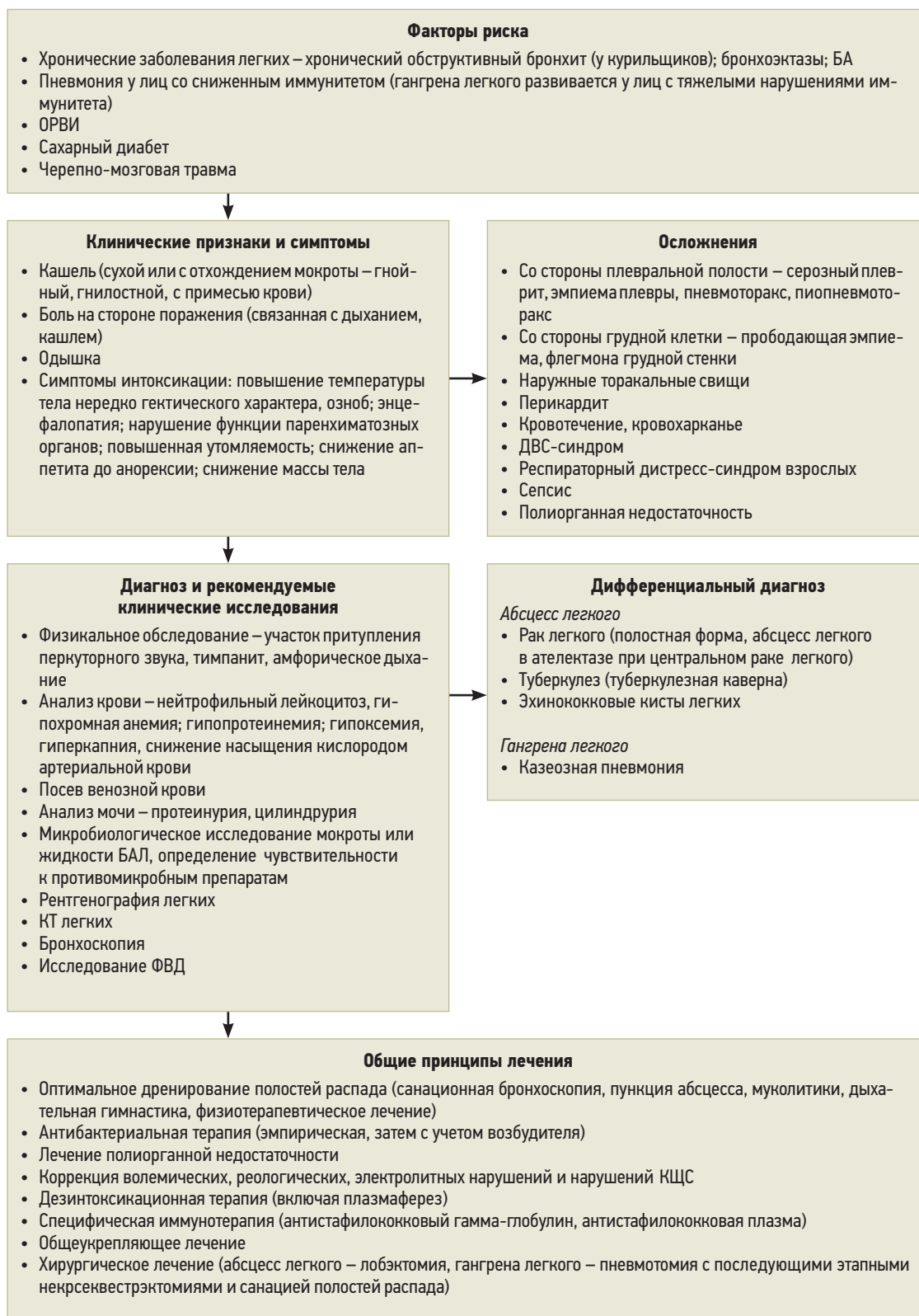


Рис. 7. Схема поэтапного ведения пациентов с острым абсцессом и гангреней легкого

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; КТ – компьютерная томография; ФВД – функция внешнего дыхания; КЩС – кислотно-щелочное состояние.

Последующее бактериологическое исследование мокроты и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа позволяет в ряде случаев выявить возбудителя, определить его чувствительность к противомикроб-

ным лекарственным средствам и при необходимости внести изменения в проводимую терапию.

При исследовании мокроты определяют 2-, 3-слойный ее характер. Микроскопически выявляют

нейтрофильные лейкоциты, бактерии, некротизированные элементы легочной ткани.

Рентгенография грудной клетки в 2 проекциях позволяет определить наличие деструкции легких, ее распространенность и клинико-морфологическую форму [24]. Острый абсцесс без секвестрации во всех проекциях проявляется в виде шарообразной полости с уровнем жидкости (рис. 8–10). Острый абсцесс без секвестрации может иметь неправильную форму (рис. 11).

При большом инфильтративном процессе вокруг полости для ее выявления и определения в ней

секвестров необходимо применить линейную томографию или КТ. Небольшие скопления жидкости в плевральной полости определяются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При абсцессе легкого с секвестром в центре полости выявляется отделившийся от легочной ткани участок некроза неправильной формы (рис. 12). Иногда видны перемычки, соединяющие секвестр со стенками полости. Они лучше выявляются на томограмме.

Стафилококковая деструкция легкого на рентгенограммах проявляется в виде множества полостей

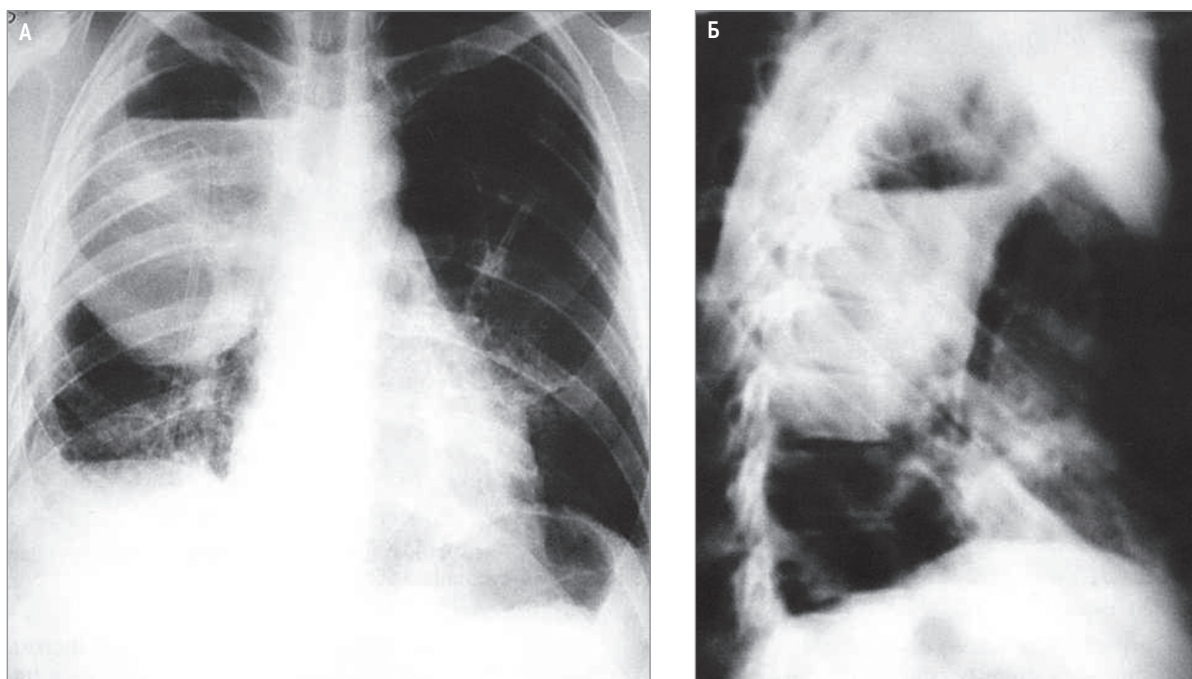


Рис. 8. Острый абсцесс верхней доли правого легкого: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – в боковой проекции

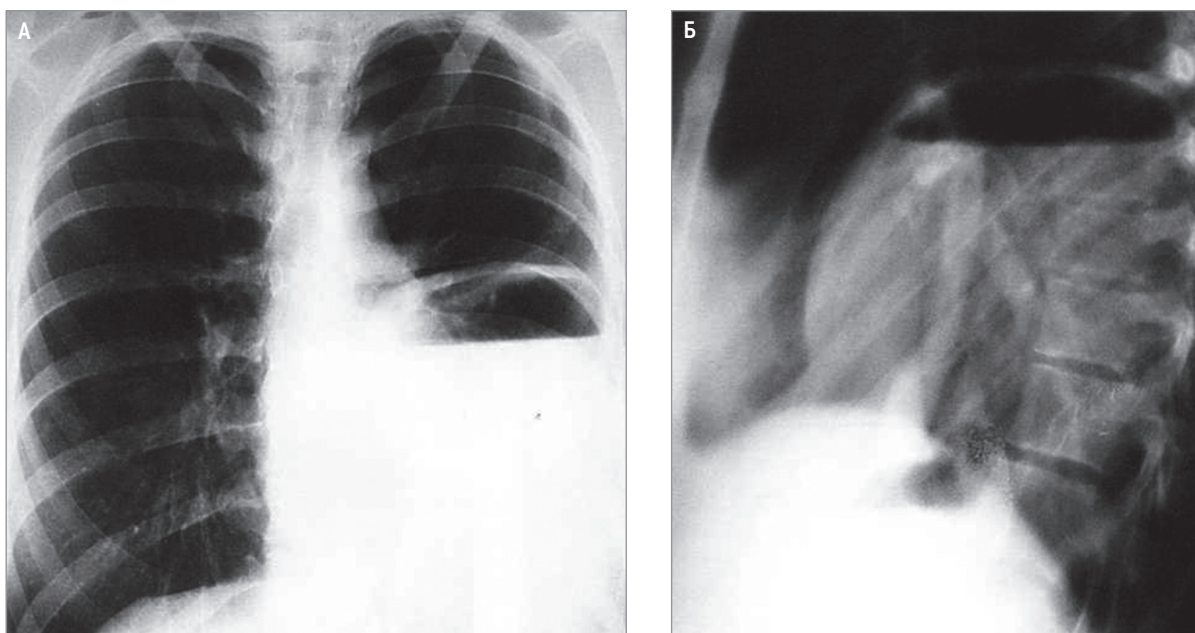


Рис. 9. Острый абсцесс левого легкого у беременной, удалено 1,5 л гноя: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – в левой боковой проекции

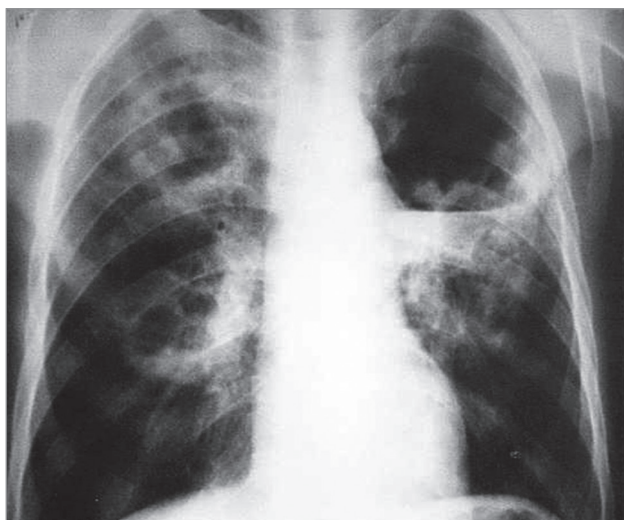


Рис. 10. Двусторонние абсцессы легких. Рентгенограмма

без содержимого или с небольшим уровнем жидкости (рис. 13).

Гангрена легкого на рентгенограммах представляет собой обширное негетмогенное затемнение легкого с полостями неправильной формы, перифокальной инфильтрацией и наличием секвестров (рис. 14, 15). Пневмония, осложненная абсцедированием, проявляется в виде мелких или средних абсцессов (рис. 16). Блокированные острые абсцессы легкого имеют вид шаровидных образований (рис. 17). При осложнении острого абсцесса легочным кровотечением в полости сохраняется уровень жидкости даже при расположении полости на верхушке легкого (рис. 18).

Репрезентативные сканы компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, демонстрирующие раз-

витие абсцессов легких, позволяют визуализировать причины нарушения проходимости бронха (эндо-бронхиальная обтурация просвета или внешнее сдавление новообразованием, увеличенным измененным лимфоузлом), уточнить локализацию полостей (для аспирационных механизмов развития абсцесса характерна локализация полости деструкции в задних отделах верхушечных сегментов, латеральных базальных отделах легких), исключить инфекционную эмболию и осложнение инфарктной пневмонии (при проведении КТ с ангиопульмонографией).

Бронхоскопия позволяет определить дренирующий бронх, выраженность «дренажного» бронхита, наличие инородного тела в бронхе и также установить или исключить иные заболевания бронхов и легких, которые могут быть связаны с абсцессом легкого. В исследовании *Т.П. Пинчук и др.* [25] из 56 больных с абсцессом легкого при бронхоскопии у 3,6% больных выявлены злокачественные опухоли бронхов и глотки, а при трансбронхиальной биопсии легкого диагностированы опухоль и туберкулез легкого у 10,3% пациентов [25].

В острой фазе оценка функции дыхания нередко затруднительна. При стихании острых явлений функциональное исследование легких помогает осуществить динамический контроль за восстановлением функции дыхания.

Дифференциальная диагностика

Прежде всего абсцесс легкого приходится дифференцировать от полостной формы рака легкого и абсцедирования в ателектазе при центральном раке легкого. При полостной форме рака легкого толщина стенок полости неравномерна: наиболее толстая

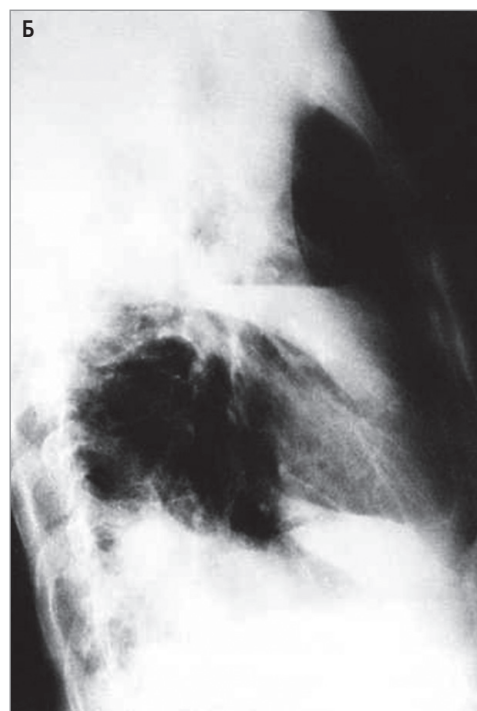
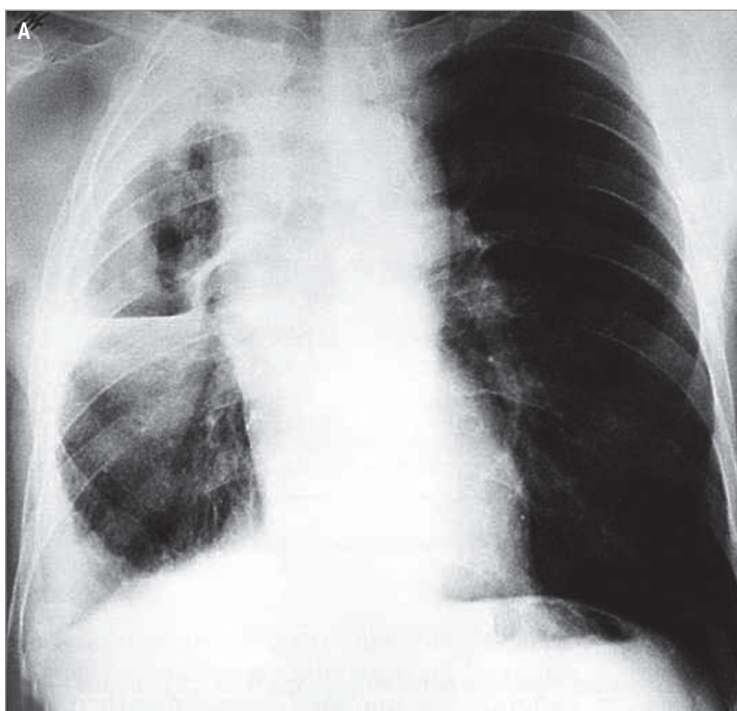


Рис. 11. Острый абсцесс правого легкого: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – в правой боковой проекции

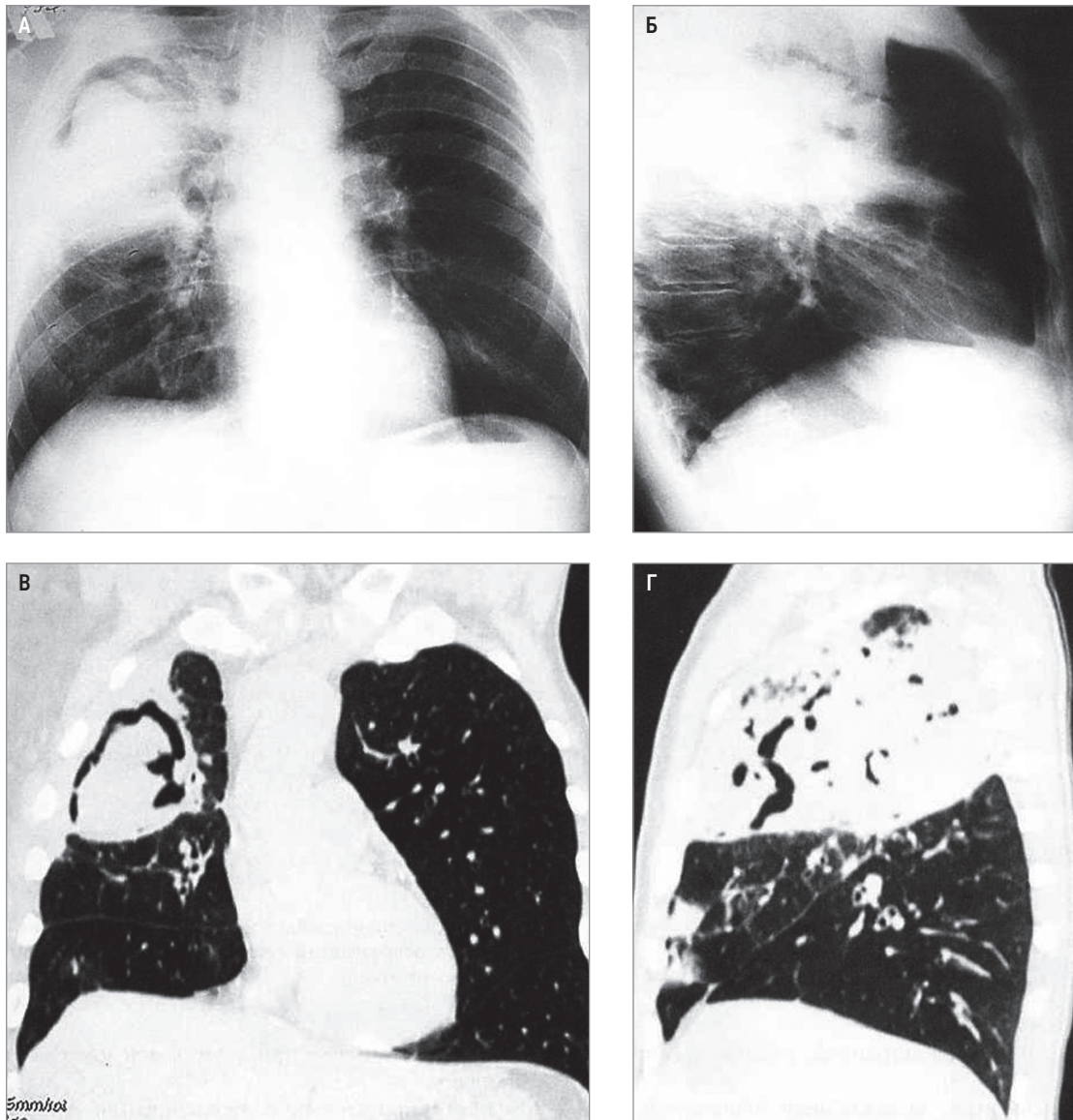


Рис. 12. Острый абсцесс с секвестрацией правого легкого: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – в правой боковой проекции; В, Г – компьютерно-томографическая реконструкция

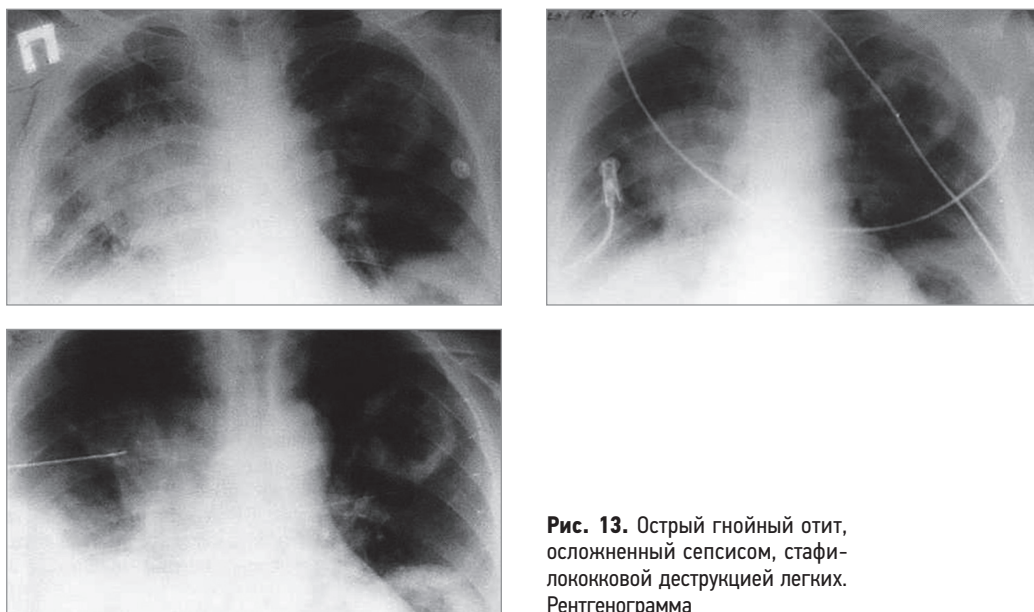


Рис. 13. Острый гнойный отит, осложненный сепсисом, стафилококковой деструкцией легких. Рентгенограмма

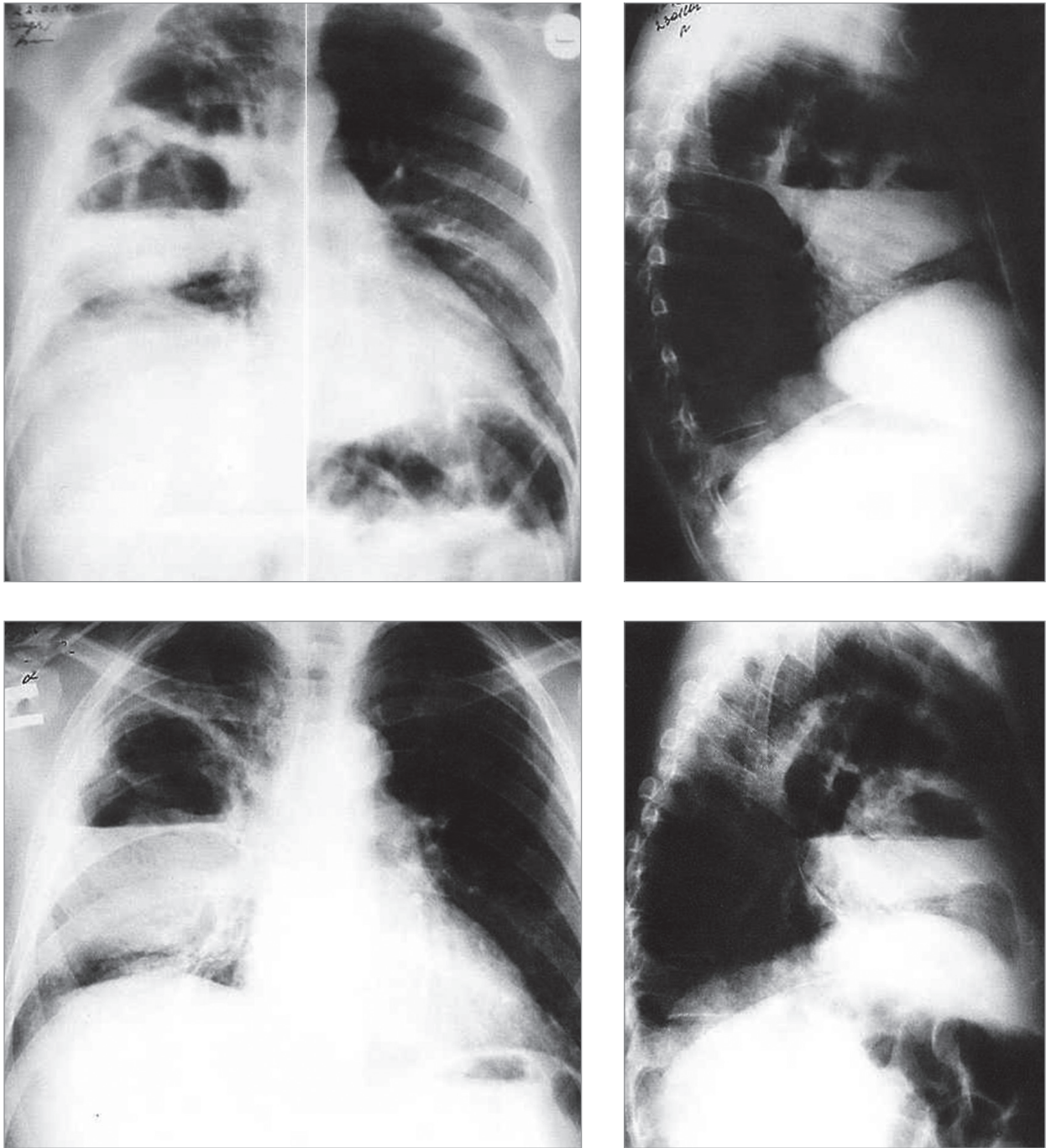


Рис. 14. Гангрена верхней доли правого легкого, легочно-плевральная полость. Рентгенограмма

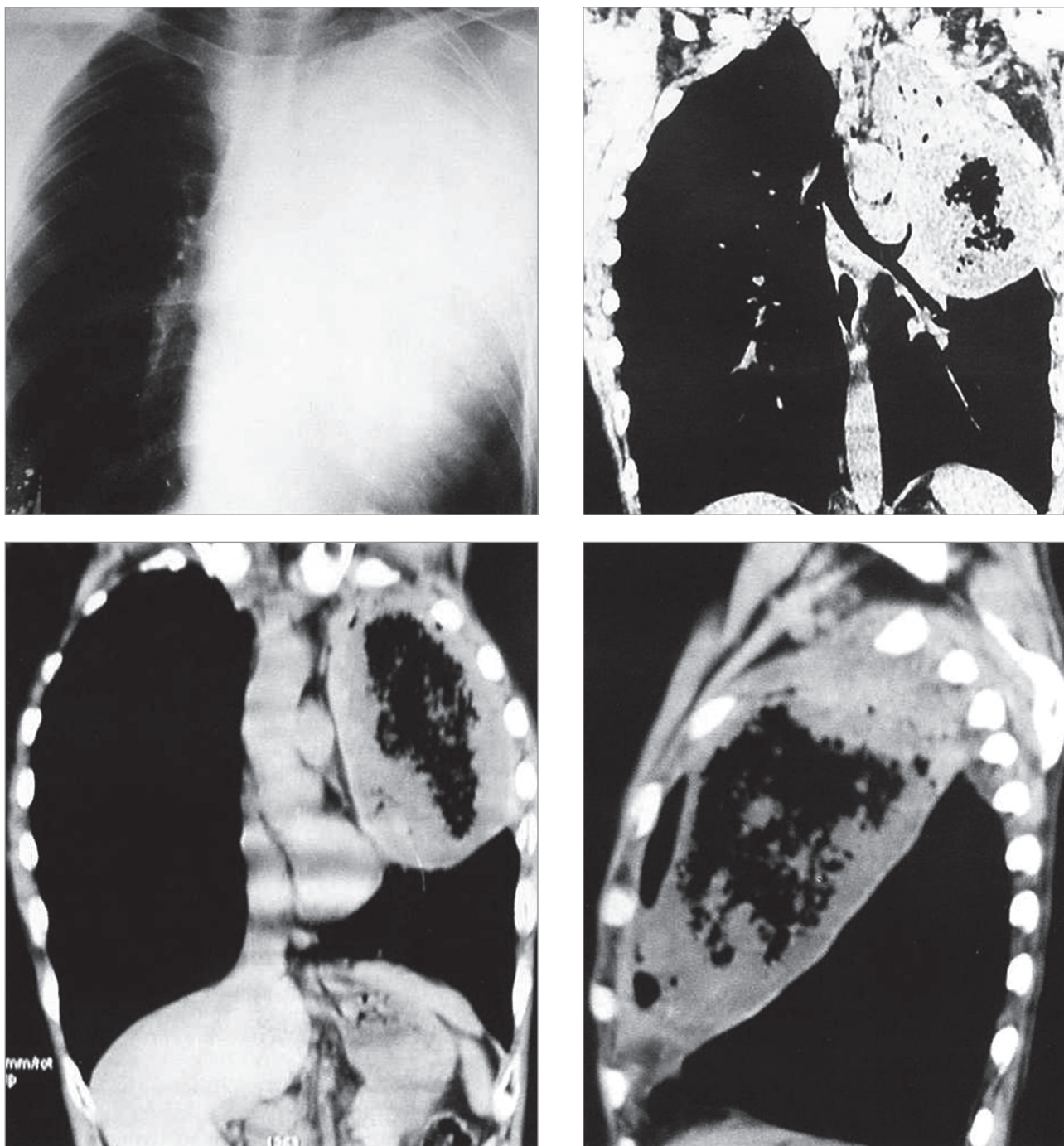


Рис. 15. Гангрена верхней доли левого легкого. Рентгенограмма и компьютерная томограмма

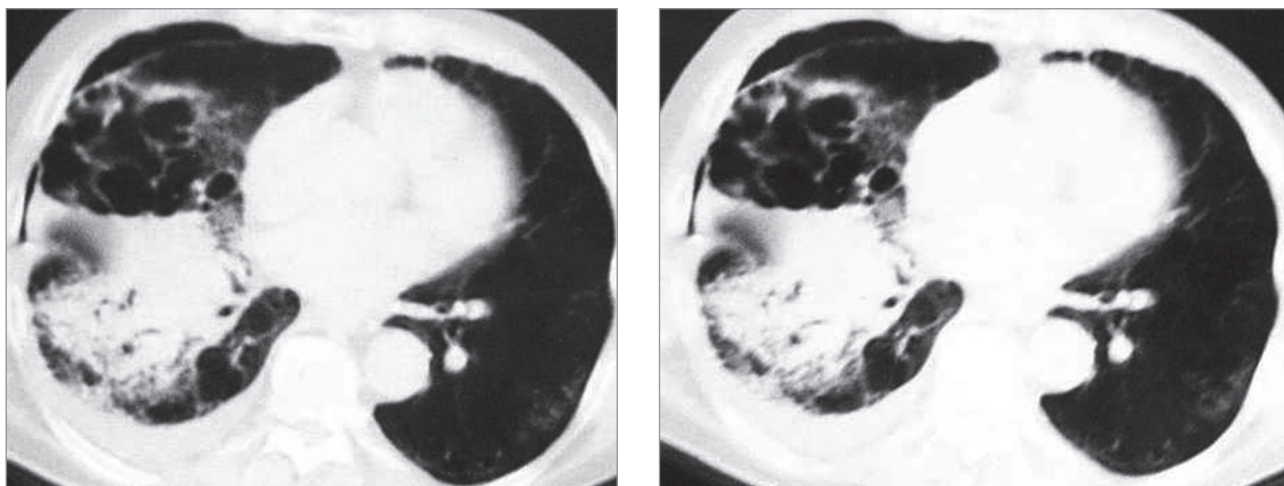


Рис. 16. Пневмония, осложненная абсцедированием; хроническая обструктивная болезнь легких. Компьютерная томограмма

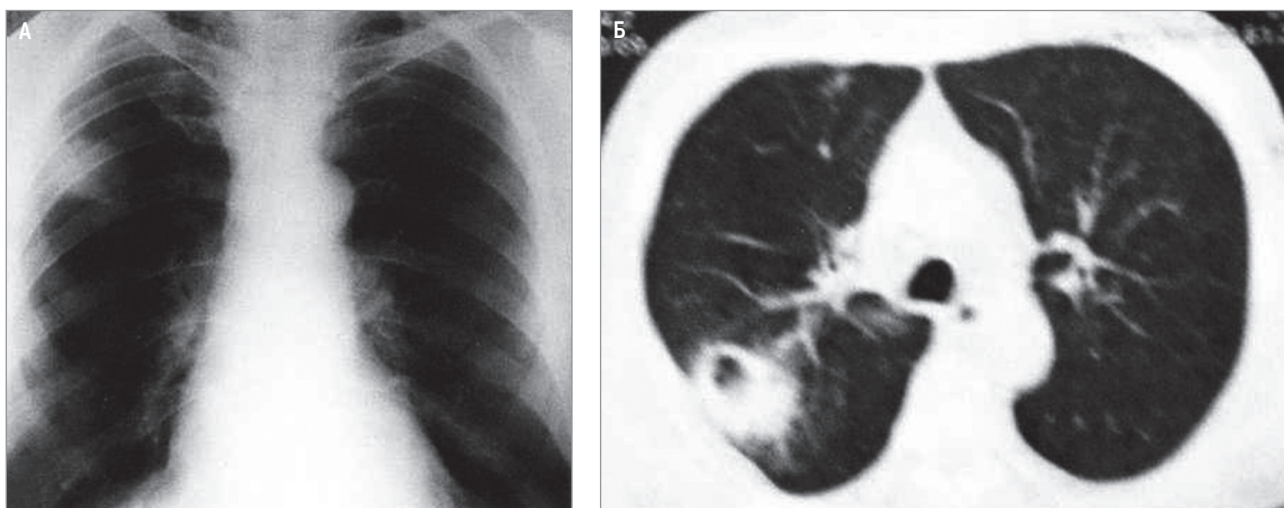


Рис. 17. Острый абсцесс правого легкого: А – рентгенограмма; Б – компьютерная томограмма

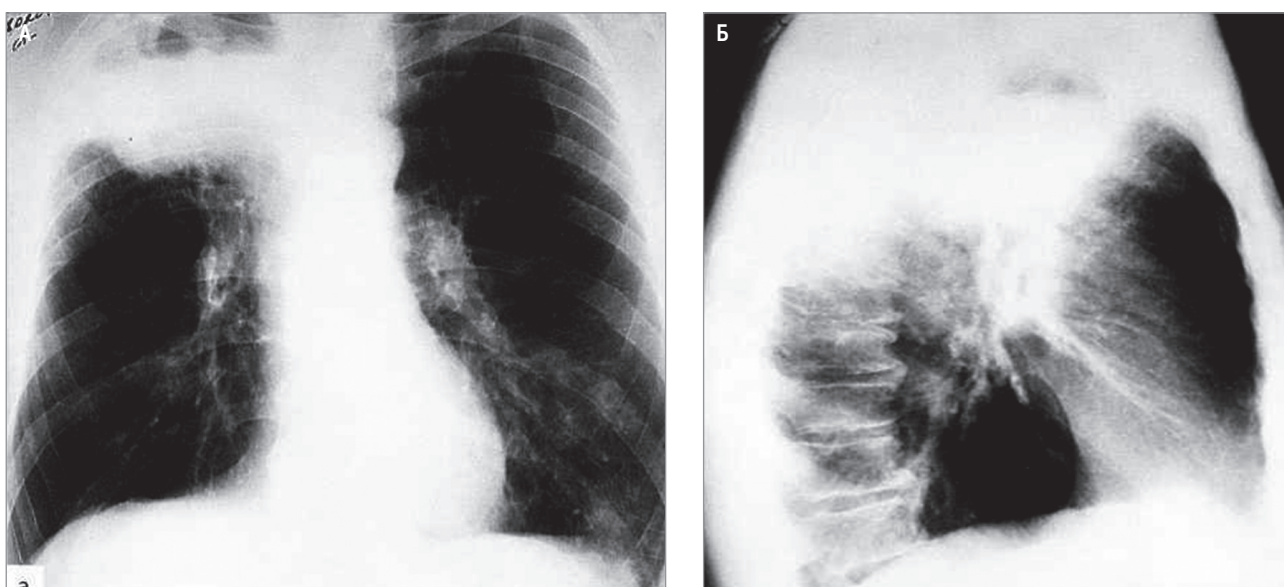


Рис. 18. Острый абсцесс верхней доли правого легкого, осложненный кровотечением: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – в правой боковой проекции

стенка медиальная, в полости содержится незначительное количество жидкости. Перифокальная реакция больше всего выражена по направлению к корню легкого. Форма полости не изменяется при дыхании. Абсцесс легкого в ателектазе при центральном раке легкого отличается тем, что проявляется на фоне гиповентиляции соответствующего отдела легкого, уплотнения легочной ткани. Окончательный диагноз ставится на основании бронхоскопии и биопсии опухоли, а при полостной форме рака – на основании трансторакальной пункции с цитологическим исследованием.

Для абсцессов, обусловленных септической эмболией характерна множественная локализация полостей (например, при инфекционном эндокардите, парентеральной наркомании). При КТ определяются несколько полостей, преимущественно в нижних отделах легких (рис. 19). Дополнительные результаты визуализации включают в себя расширение легочной артерии из-за повышенного давления. Если тромбы достигают левых отделов сердца, могут возникать инфаркты паренхиматозных органов брюшной полости, головного мозга и кожи.

Туберкулезная каверна отличается от острого абсцесса легкого отсутствием содержимого в полости, наличием очагов в легких и петрификатов во внутригрудных лимфатических узлах. Окончательный диагноз ставится на основании бактериологического исследования мокроты, смывов из бронхов на туберкулезную палочку. Гангрену легкого иногда приходится дифференцировать от казеозной пневмонии. Для гангрены, в отличие от туберкулеза, характерна гнилостная мокрота с труднопереносимым запахом. Важнейшая роль отводится бактериологическим и молекулярно-генетическим исследованиям.

Микобактериоз легких возникает вследствие инфекции нетуберкулезными микобактериями (НТМ), наиболее распространенными из которых являют-

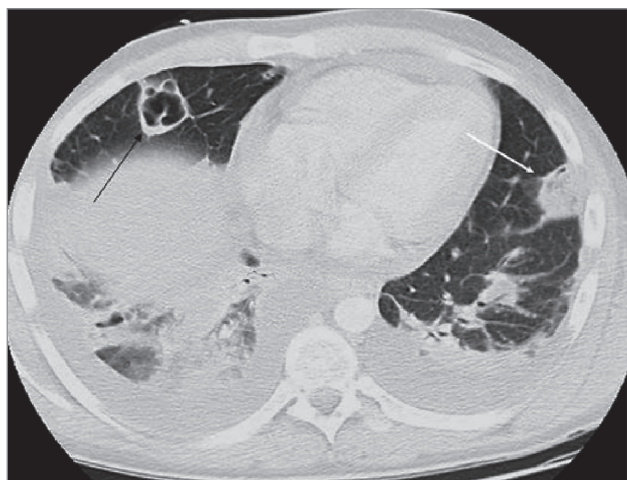


Рис. 19. Септические эмболы; периферическое полостное поражение в правом легком (черная стрелка) и клиновидное поражение в левом легком (белая стрелка) (по Parkar A.P., Kandiah P., 2016 [26])
Примечание: пациент – мужчина 29 лет, злоупотреблявший наркотиками внутривенно, поступил с сепсисом и одышкой.

ся *M. avium intracellulare* и *M. kansasii*. НТМ относятся к потенциально патогенным микроорганизмам. К факторам риска микобактериоза относятся ВИЧ-инфекция (инфицирование НТМ обычно происходит только после снижения лимфоцитов $CD4+ < 50$ /мкл), сахарный диабет, ХОБЛ, курение, терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС), предшествовавший туберкулез. Классическая фиброзно-полостная форма микобактериоза проявляется образованием полостей в верхних отделах легких. При КТ узелки обнаруживаются во всех долях с небольшой склонностью к апикальным и задним сегментам, скопление узелков превращается в полости. Толщина стенки легочной полости может варьироваться от тонкой и гладкой внутренней стенки до толстой и неровной внутренней стенки. Полостные образования редко превышают 2,5 см, могут быть видны небольшие кальцификации. Медиастинальная лимфаденопатия и плевральные выпоты встречаются редко. Методы диагностики включают бактериологические исследования мокроты или бронхиального лаважа, получение гистологического материала путем трансбронхиальной игловой биопсии легкого под ультразвуковым или рентгенологическим контролем с последующим определением характерного для микобактериоза гранулематозного воспаления и выделением культуры патогена на питательных средах. Диагностика микобактериоза в Российской Федерации проводится в специализированных противотуберкулезных медицинских учреждениях, лечение осуществляется пульмонологами и терапевтами.

Абсцессы грибковой этиологии, обусловленные инвазивной формой аспергиллеза, следует отличать от колонизирующей форма грибкового поражения (аспергиллома на фоне туберкулезной каверны, кистовидных бронхоэктазов, остаточной легочно-плевральной полости) (рис. 20).

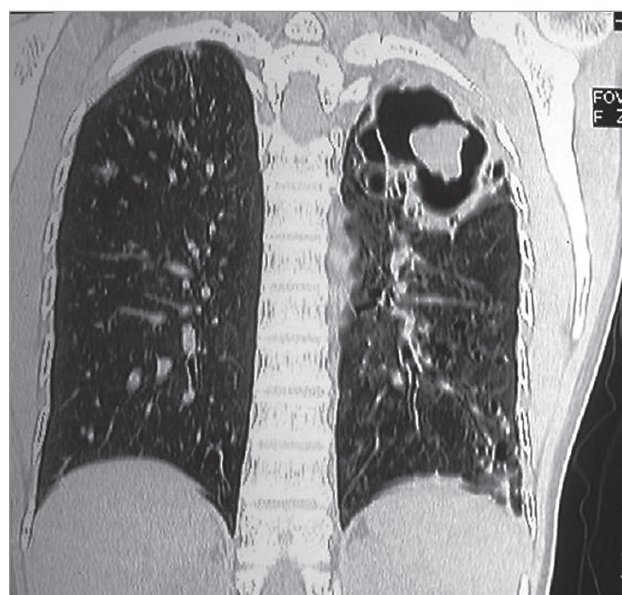


Рис. 20. Хронический колонизирующий аспергиллез. Аспергиллома левого легкого (по Mohapatra B. et al., 2016 [27])

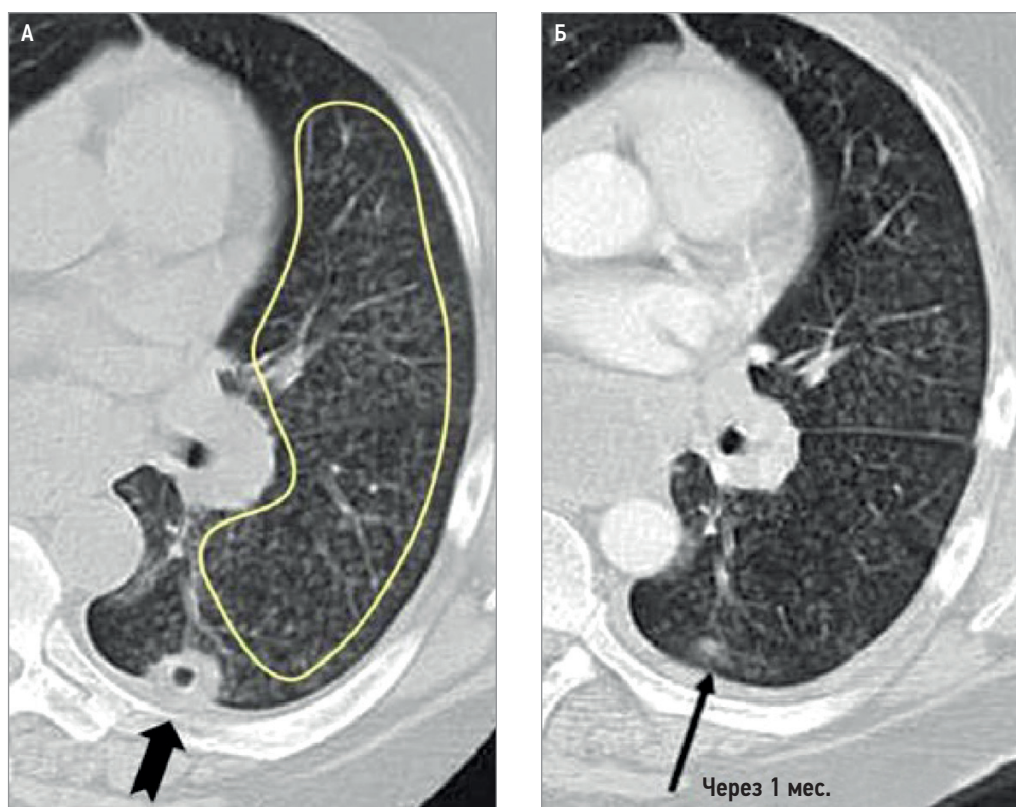


Рис. 21. Ревматический узел: А – множественные центрилобулярные узелки в левом легком (внутри отмеченной области), субплевральный полостной узел с деструкцией (стрелка); Б – медленное разрешение узла (стрелка) через 1 мес. (по Parkar A.P., Kandiah P., 2016 [26])
Примечание: пациент – мужчина 46 лет с длительным ревматоидным артритом, получавший иммуносупрессивную терапию метотрексатом. Компьютерная томография была выполнена по поводу хронического кашля. Множественные центрилобулярные узелки в левом легком были расценены как проявления бронхиолита на фоне ревматоидного артрита.

Эхинококковую кисту редко приходится дифференцировать от абсцесса легкого, так как клиническая картина при эхинококкозе очень скудная, а гомогенное затемнение может быть сопоставимым лишь с «блокированным» абсцессом. Однако при последнем резко выражен интоксикационный синдром.

Дифференциальный диагноз абсцессов легкого включает также другие неинфекционные процессы, которые приводят к полостным поражениям легких, в том числе инфаркт легкого, злокачественное новообразование, секвестрацию, криптогенную организующую пневмонию, саркоидоз, васкулиты и другие аутоиммунные заболевания (например, гранулематоз с полиангиитом, ревматоидный артрит), кисты легкого или буллы, содержащие жидкость, и септические эмболы – например, при эндокардите трикуспидального клапана (рис. 21). Другие, менее распространенные, состояния могут включать легочные проявления заболеваний, которые обычно локализируются за пределами грудной клетки (например, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, воспалительное заболевание кишечника).

Лечение

Целью лечения являются предотвращение неблагоприятного исхода, уменьшение зоны деструкции легкого, максимальное сохранение легочной ткани,

восстановление функции легкого. Алгоритм терапии острого абсцесса и гангрены легкого включает 3 этапа: интенсивную терапию (до 3 нед.), консервативное поддерживающее лечение (3–5 нед.), реабилитацию [10, 23, 28]. При поступлении больных в стационар проводится интенсивная терапия, которая предполагает: восстановление и стабилизацию основных гемодинамических параметров; восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей; плазмацитоз; парентеральную антибактериальную терапию; дренирование пиогенных полостей в легком; хирургическое и медикаментозное лечение осложнений (эмпиемы плевры, флегмоны грудной стенки); коррекцию волевических, электролитных, реологических нарушений и кислотно-щелочного равновесия; устранение тканевой гипоксии; иммунокоррекцию.

Важнейшим условием эффективности лечения является определение программы антибактериальной терапии, эффективный ответ на которую можно увидеть через 3–4 дня. Общее состояние улучшается через 4–7 дней, но полное выздоровление с рентгенологическим разрешением заболевания наступает в среднем через 2 мес. Терапия антибиотиками должна продолжаться по крайней мере до исчезновения лихорадки, гнилостной мокроты и абсцедирующей жидкости – обычно от 5 до 21 дня при внутривенном применении препаратов, а затем, при пероральном

приеме, — 28–48 дней с периодическим рентгенографическим и лабораторным контроле.

Стандартом консервативной терапии абсцесса легкого с анаэробными бактериями является использование клиндамицина (600 мг внутривенно каждые 8 ч). В нескольких клинических испытаниях этот препарат, по сравнению с пенициллином, показал большую эффективность в частоте ответа, сокращении продолжительности лихорадки и времени до разрешения гнилостной мокроты [10]. Некоторые виды *Bacteroides* и *Fusobacterium* могут продуцировать β-лактамазу, поэтому они устойчивы к пенициллину. Около 15–20% анаэробных бактерий, ответственных за образование абсцесса легкого, резистентны только к пенициллину, поэтому альтернативой является комбинация пенициллина с клавуланатом или пенициллина с метронидазолом. Опыт лечения абсцесса легкого с применением монотерапии метронидазолом оказался наиболее неудачным (до 50% случаев), что, по-видимому, объясняется узким спектром преимущественно антианаэробной активности лекарственного препарата, полимикробной этиологией абсцесса легкого и возможной ролью микроаэрофильных стрептококков, таких как *Streptococcus milleri* [10, 13].

При абсцессе легкого рекомендованы следующие антибиотики: комбинация β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз (тикарциллин + клавуланат, ампициллин + сульбактам, амоксициллин + клавуланат, пиперациллин + тазобактам), хлорамфеникол, имипенем или меропенем, новое поколение фторхинолонов — моксифлоксацин, показавший не меньшую эффективность, чем комбинация ампициллин + сульбактам [10].

У госпитализированных пациентов с аспирацией и развившимся абсцессом легкого антибактериальная терапия должна предполагать защиту от *S. aureus*, *Enterobacter* и *Pseudomonas spp.* В проспективном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании *M. Allewelt et al.* сравнивали безопасность, клиническую и бактериологическую эффективность комбинации ампициллина + сульбактама по срав-

нению с клиндамицином + цефалоспорином [29]. Ампициллин + сульбактам как комбинация ингибиторов β-лактамов/β-лактамаз с широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий в соотношении 2 : 1 зарекомендовала себя как значимый препарат в терапии инфекций нижних дыхательных путей, аспирационной пневмонии и абсцесса легкого. Препарат хорошо переносился и показал такую же эффективность, как клиндамицин (с цефалоспорином или без него), в лечении аспирационной пневмонии. *S.R. Ott et al.* в проспективном исследовании показали, что в клинической эффективности и безопасности моксифлоксацин не уступает ампициллину + сульбактаму, в то же время более удобен для приема (400 мг 1 раз в сутки) [30]. Ванкомицин высокоэффективен в отношении грамположительных анаэробных бактерий. Аминогликозиды не рекомендуются при лечении абсцесса легкого, так как они плохо проходят через фибринопиогенную оболочку хронического абсцесса.

Системная антимикробная терапия может быть неэффективна при абсцессе легких в 10–20% случаев [28, 31]. Хотя инстиляция антибиотиков не описана при лечении абсцессов легких, ингаляционное применение противогрибковых препаратов при аспергилломах хорошо изучено, в ряде случаев сообщается об успешном лечении абсцессов других локализаций.

При поступлении больного в стационар осуществляется эмпирическая, а затем этиотропная антибактериальная терапия (табл. 3).

При выборе противомикробных лекарственных средств у пациентов с острыми деструктивными заболеваниями необходимо учитывать:

- присутствие микробных ассоциаций ≥ 2 возбудителей, включая анаэробную микрофлору;
- высокий риск MRSA:
 - при продолжительной и повторных госпитализациях;
 - у больных в возрасте > 65 лет;
 - при некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях (сахарном диабете, инфекцион-

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия при остром абсцессе и гангрене легкого

Вероятный возбудитель	Рекомендованные препараты	Альтернативные препараты
Анаэробы, <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (полмикробная этиология при первичном или бронхогенном абсцессе)	Ампициллин + сульбактам или амоксициллин + клавуланат	Тикарциллин + клавуланат, или пиперациллин + тазобактам, или имипенем, или меропенем, или моксифлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пиперациллин + тазобактам или цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим, цефепим) в сочетании с клиндамицином либо метронидазолом	Карбапенем (имипенем + циластатин, меропенем) в сочетании с моксифлоксацином
<i>Staphylococcus aureus</i>	Цефалоспорины III–IV поколений (цефтриаксон, цефтаролин, цефепим)	Цефалоспорины III–IV поколений (цефтриаксон, цефтаролин, цефепим), или карбапенем (эртапенем, имипенем + циластатин, меропенем) в сочетании с ванкомицином, или линезолидом, или клиндамицином

- ном эндокардите, парентеральной наркомании, гемобластозах);
- у детей с рецидивирующими воспалительными процессами в ротоглотке;
- у лиц, перенесших грипп или коронавирусную инфекцию (COVID-19);
- при инвазивных процедурах;
- при назначении антибиотиков широкого спектра;
- вероятность антибиотикорезистентной грамотрицательной микрофлоры:
 - у лиц, продаивающих в домах престарелых;
 - у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями;
 - в случае предшествовавшей антибактериальной терапии;
- факторы риска инфекции *P. aeruginosa*:
 - частые (≥ 4 в год) курсы или недавнее назначение антибиотиков широкого спектра (в течение предшествующих 3 мес.);
 - низкие функциональные легочные показатели (объем форсированного выдоха за 1-ю с $< 35\%$);
 - предшествующее выделение изолятов *P. aeruginosa* в период обострения или колонизация нижних дыхательных путей;
 - повторные курсы сГКС;
 - низкий питательный статус больных (индекс массы тела < 21 кг/м²);
 - бронхоэктазы.

До выделения возбудителя и определения его чувствительности проводят эмпирическую антибактериальную терапию. В дальнейшем подбор антибиотиков зависит от чувствительности к ним идентифицированных возбудителей. Общая длительность антибактериальной терапии составляет 6–8 нед.

Гангрена легкого чаще связана с грамотрицательными микроорганизмами, особенно с *Klebsiella pneumoniae* и *P. aeruginosa*, но может возникать и при инфекции *S. pneumoniae*, *S. aureus* [32]. Особую настороженность вызывает внебольничный штамм MRSA, содержащий ген лейкоцидина *Panton–Valentine* – токсина, который вызывает некротизирующую пневмонию. Остаются недостаточно изученными причины развития различных вариантов инфекционно-воспалительных процессов в легких, неосложненной пневмонии в одних случаях и некротической пневмонии (гангрены) или абсцесса – в других вследствие инфицирования одним и тем же возбудителем. Определенное влияние оказывают такие факторы, как общее состояние здоровья и иммунный статус хозяина, воспалительная реакция организма хозяина, развитие локальных микроангиопатий, тромбозов мелких и крупных сосудов, характер вирулентности и резистентности к антибиотикам конкретного штамма возбудителя.

При ДВС-синдроме, который проявляется коагуляционной тромбоциемией, активацией агрегации тромбоцитов, эффективность антибактериальной терапии обеспечивается ее сочетанием с антитромбиновым и антикоагулянтным воздействием.

Для деблокирования микроциркуляции у больных с острым абсцессом и гангреной легких разработаны три варианта криоплазменно-антиферментного комплекса (табл. 4). Учитывая, что в патогенезе АЛ и ГЛ большую роль играет местное нарушение микроциркуляции, развивающееся на фоне гнойно-деструктивного процесса, применяют свежемороженную плазму (10–15 мл/кг массы тела) в сочетании с гепарином (2 000–30 000 ЕД в сутки). При необходимости уменьшения объема вводимой плазмы можно использовать препарат антитромбина III, 50 мл которого адекватны 500 мл плазмы.

Таблица 4. Варианты криоплазменно-антиферментного комплекса при лечении острого абсцесса и гангрены легких

Варианты		Показания
I	Большие дозы плазмы (600–800 мл), малые или средние дозы гепарина (до 20 000 ЕД). Дополнительное введение больших доз ингибиторов протеаз	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование деструкции легкого без бурной клинической картины; • умеренные геморрагии, выраженное истощение противосвертывающих факторов; • резкий дефицит антитромбина III, активаторов фибринолиза; • увеличение XII-а-калликреинозависимого фибринолиза; • гиперкоагуляция; • разнонаправленные сдвиги в различных тестах; • резкое прогрессирование деструкции легкого
II	Умеренные дозы плазмы (300–450 мл) и большие дозы гепарина (≥ 30 000 ЕД)	<ul style="list-style-type: none"> • Появление множественных затемнений в легких с образованием мелких полостей; • образование абсцесса с секвестрацией; • умеренное истощение противосвертывающих факторов; • дефицит антитромбина III, активаторов фибринолиза; • гиперкоагуляция
III	Плазма (300–1 000 мл) с малыми или средними дозами гепарина (20 000 ЕД) и большими дозами ингибиторов протеаз (100 000–200 000 ЕД в течение 3–6 дней)	<ul style="list-style-type: none"> • Бурное прогрессирование клинической картины; • перифокальная инфильтрация с распространением процесса, дальнейшей деструкцией, некрозом легкого; • геморрагический синдром; • превалирование гиперфибринолиза, гипокоагуляция; • увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов

Дозы лекарственных средств подбирают в зависимости от тяжести процесса и состояния свертывающей и противосвертывающей системы крови. Применение плазмафереза и плазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами абсцессов и гангрены легких позволяет улучшить исход, сократить число оперативных вмешательств и время пребывания в стационаре.

Адекватная инфузионная терапия у гнойно-септических больных во многом определяет исход заболевания [33]. Основу инфузионной терапии, которую проводят с учетом показателей электролитного и кислотно-основного баланса, составляют растворы кристаллоидов. При тяжелой анемии, высоком тромбоцитозе, агрегационной активности тромбоцитов, гиперкоагуляции показаны инфузии гидроксиптил-крахмала из расчета 0,5–20,0 мл/кг. Гидроксиптил-крахмал модифицирует взаимодействие поверхности клеток с белками плазмы, оказывая протекторное действие. При уровне D-димера > 3,6 мг/л и количестве тромбоцитов < 100×10^9 /л индуцированная агрегационная активность последних не достигает 25%, в таком случае показано назначение криоплазмы и гепарина.

Определенную роль в лечении острых гнойных деструкций легких имеет специфическая иммунотерапия (антистафилококковый гамма-глобулин, антистафилококковая плазма).

Эвакуацию гнойного содержимого из гнойных полостей осуществляют различными методами. Оказать локальное воздействие на полость абсцесса позволяет ее трансрахеальная селективная катетеризация через дренирующий бронх с последующей санацией. Введение катетера в бронхиальное дерево осуществляют различными путями: через микротрахеостому, трансназально (рис. 22). При выраженном гнойном дренажном бронхите целесообразно применение комплексной санационной фибробронхоскопии, включающей предварительную санацию слизистой оболочки главных, долевых, сегментарных бронхов, дополнительную анестезию бронхиального дерева, посегментарную и субсегментарную санацию бронхиального дерева, в т. ч. проточную санацию через катетер растворами антисептиков (100–1 500 мл) [34, 35]. Перед инструментальным дренированием гнойной полости у всех пациентов рекомендуется проводить трансбронхиальную биопсию легкого (ТББЛ) с целью гистологической верификации диагноза. Манипуляции могут осуществляться под рентгенологическим контролем в положении больного сидя или лежа, в настоящее время также возможно выполнение эндобронхиальной ультрасонографии с трансбронхиальной биопсией (ЭБУС-ТБ). Противопоказаниями к ТББЛ являются тяжелое состояние пациента и грубая рубцовая деформация бронхов, препятствующая селективному доступу к полости абсцесса.

При наличии сращений между париетальной и висцеральной плеврой эффективно чресторакаль-

ное дренирование полости абсцесса по Сельдингеру или по Мональди. Пункцию абсцесса производят при полной непроходимости дренирующего бронха и в случае неэффективности бронхоскопической санации. Существуют методики как трансторакальной, так и трансрахеальной пункции. Дренирование применяют, когда невозможно добиться полного опорожнения абсцесса иными методами. При обширных абсцессах легких используется трансторакальное дренирование с последующей санацией гнойной полости антисептическими растворами и постоянной активной аспирацией содержимого.

Чрезкожное трансторакальное дренирование гнойной полости с наведением с помощью КТ или ультразвука или эндоскопическое дренирование является альтернативой резекции легких [25, 36]. Осложнения при чресторакальном дренировании возможны в виде пневмоторакса, эмпиемы плевры, пиопневмоторакса, бронхоплеврального свища. При удалении гноя из полости клиническое улучшение наступает в течение 48 ч.

Для улучшения отхождения мокроты показаны отхаркивающие лекарственные средства, лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, физиотерапевтическое лечение. Рекомендованы следующие отхаркивающие препараты: амброксол внутрь по 30 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней, далее по 30 мг 2 раза в сутки; бромгексин внутрь по 8–16 мг 3 раза в сутки; ацетилцистеин внутрь по 200 мг 3–4 раза в сутки. Длительность приема каждого из этих 3 препаратов определяется индивидуально.

При дыхательной недостаточности методы респираторной поддержки применяются в определенной последовательности: контролируемая оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) с поддержанием положительного давления в дыхательных путях (при необходимости, с контролем объема минутной вентиляции легких), инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) с последующим отлучением от вентиляции легких. НВЛ при значительном откашливании гнойного содержимого из полости абсцесса.

Хирургическое лечение

Выделяют следующие показания к хирургическому лечению:

- осложнения:
 - кровотечение;
 - напряженный пиопневмоторакс;
 - флегмона грудной стенки;
 - угроза асфиксии при большом количестве мокроты;
- отсутствие эффекта от лечения в течение 6–8 нед.;
- большая полость абсцесса (> 6 см в диаметре);
- переход процесса в хронический (длительность > 12 нед.).

На 1-м этапе хирургическое лечение применяют в ситуациях, угрожающих жизни больного. Показаниями являются кровотечение, напряженный пиопневмоторакс, прогрессирующая флегмона груди,

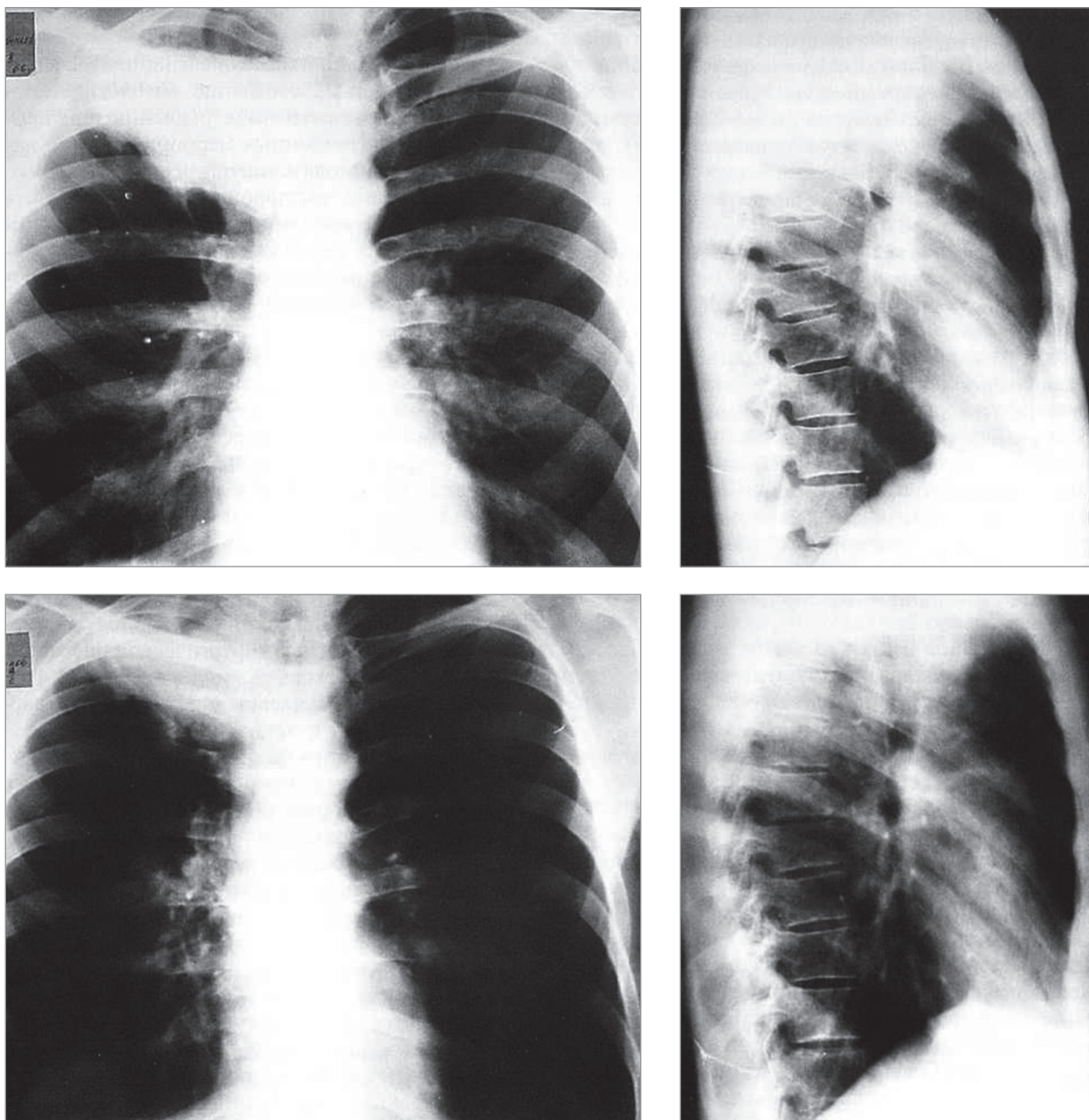


Рис. 22. Острый абсцесс верхней доли правого легкого; селективная катетеризация полости абсцесса. Рентгенограмма

особенно гнилостная, угроза асфиксии при большом количестве мокроты.

Хирургическое вмешательство на этапе консервативного лечения показано при кровотечении, пиопневмотораксе (напряженном; бронхоплевральном свище с большим сбросом воздуха; стабилизации остаточной плевральной полости), флегмоне груди, угрозе асфиксии, прогрессировании гангрены.

Варианты хирургического вмешательства включают дренирование плевральной полости, хирургическую резекцию абсцесса легкого с окружающими тканями или лобэктомии. Последнюю наиболее часто выполняют при абсцессе легких. Операцией выбора при гангренозном абсцессе является пневмотомия с последующими этапными некрэсеквестрэктомиями и санацией полости распада. Ис-

ходы лечения острого абсцесса и гангрены легких во многом зависят от эффективности лечения осложнений.

Применение бронхоблокатора *А.В. Левина* при легочных кровотечениях позволяет предотвратить аспирацию, уменьшить острую кровопотерю и в спокойной обстановке окончательно остановить кровотечение с помощью хирургической операции. Летальность при этом снижается в 1,6 раза [37].

Лечение эмпиемы плевры с помощью адекватного дренирования и локальной коррекции протеазно-ингибиторного баланса в плевральной полости в комплексном лечении позволяет снизить летальность в 2,2 раза. При пиопневмотораксе дополнительное применение бронхоблокатора позволяет прекратить сброс через свищ в плевральную полость и улучшить

исход. Лечение септического шока, сепсиса с использованием деблокирования микроциркуляции путем дифференцированного применения свежемороженой плазмы, плазмафереза, плазмолейкафереза, криосупернатанта плазмы, антиферментных препаратов, методов аппаратной детоксикации позволяет повысить доступность очагов инфекции для антибиотиков и снизить летальность в 3,2 раза, при септическом шоке — в 9,6 раза.

По данным Алтайского краевого пульмонологического центра, летальность среди больных с острым абсцессом легкого без секвестрации, с острым абсцессом с секвестрацией и с гангреной легкого составила 2,1; 1,6 и 21,3% соответственно. Использование комплексного этапного лечения у больных с гангреной легкого позволило уменьшить летальность до 9,8% [38].

Прогноз

Комплексное консервативное лечение острых абсцессов легких, включающее эвакуацию содержимого гнойного очага, этиотропную антибактериальную терапию, коррекцию волевических и иммунологических нарушений, позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться излечения без применения оперативного вмешательства.

По данным А. Marra *et al.*, хирургическое вмешательство в связи с неэффективностью консервативного лечения требуется только 10–20% больных, при этом послеоперационная летальность составляет 0–33% [28]. Успех лечения после эндоскопического или чрескожного дренирования достигается в 73–100% случаев при приемлемом уровне летальности (0–9%). В отделении торакальной хирургии г. Барнаула проанализирован опыт лечения абсцессов легких с секвестрацией за период 1980–2007 гг. Под наблюдением находились 178 больных. Из них были прооперированы 23 (12,9%) человека. Летальность составила 1,7%. За последние 5 лет (2018–2022) в клинике лечились 99 больных с острым абсцессом и гангреной легких. Прооперировано 24 пациента (24,2%) с уровнем летальности 0%.

Литература

- Шойхет Я.Н., Роцев И.П. Острый абсцесс легкого без секвестрации. Проблемы клинической медицины. 2006. 58–64.
- Стручков В.И. Гнойные заболевания легких и плевры. Л., 1967.
- Колесников И.С., Вихриев Б.С. Абсцессы легких // Руководство по легочной хирургии / под ред. И.С. Колесникова. Л.: Медицина, 1969. 182–235.
- Путов Н.В., Толузаков В.Л., Левашов Ю.Н. Инфекционные деструкции легких. Руководство по пульмонологии / под ред. Н.В. Путова и Г.Б. Федосеева. Л.: Медицина, 1984. 182–199.
- Спасокукоцкий С.И. Хирургия гнойных заболеваний легких и плевры. Наркомздрав СССР. Л.: Медгиз, 1938.
- Григорьев Е.Г. Хирургия острого абсцесса и гангрены легкого. 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. М.: Media medica, 2003. 351–363.
- Maitre T., Ok V., Calin R. et al. Pyogenic lung abscess in an infectious disease unit: a 20-year retrospective study. *Ther Adv Respir Dis.* 2021; 15: 17534666211003012.
- Торакальная хирургия: руководство для врачей / под ред. Л.Н. Бисенкова. СПб.: Элби, 2004.
- Baron R.M., Barshak M. Lung Abscess. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill, 2018.
- Kuhajda I., Zarogoulidis K., Tsirgogianni K. et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med.* 2015; 3(13): 183.
- Loukeri A.A., Kampolis C.F., Tomos P. et al. Diagnosis, treatment and prognosis of lung abscess. *Pneumon.* 2015; 28(1): 54–60.
- Шойхет Я.Н., Роцев И.П. К вопросу о классификации острого абсцесса и гангрены легкого. Актуальные проблемы пульмонологии. Сб. тр. Всероссийского научного общества пульмологов. М., 2000. 633–637.
- Athanassiadi K., Jakovic R., Siafakas N. Abscess of the lung: current therapeutic options. In: *Complex Pleuropulmonary Infections (European Respiratory Monograph 61)* / G. Rohde, D. Subotic, ed. 2013. 81–90.
- Kradin R.L., Mark E.J. Pathology of pulmonary infection. In: *Diagnostic pathology of infectious disease / R.L. Kradin, ed.* 2nd ed. Elsevier, 2018. 143–206.
- Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г. Перспективы развития клинической морфологии клеточно-тканевых взаимодействий при гнойно-деструктивных заболеваниях легких в условиях лечебной коррекции процессов фибринообразования и фибриностабилизации. Проблемы клинической медицины. 2006; 4: 94–100.
- Мотин Ю.Г., Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Лель Н.В. Острый абсцесс легкого: варианты морфологической перестройки респираторного отдела легких. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2008; 3: 29–35.
- Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med.* 2019; 8(5): 728.
- Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018; 131(8): 845–854.
- Cheng H.T., Samis J., Downey C. et al. Biphasic transmittance waveform in the APTT co-agulation assay is due to the formation of a Ca-dependent complex of C-reactive protein with very low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2002; 100(7): 2522–2529.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the

management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(Suppl. 2): 27–72.

21. Levi M., Keller T.T., Gorp E., Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular Research*. 2003; 60(1): 26–39.

22. Шойхет Я.Н., Рошев И.П. Острый абсцесс и гангрена легкого // Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: Медицинское информационное агенство, 2006. 268–292.

23. Шойхет Я.Н., Рошев И.П., Сыздыкбаев М.К. и др. Лечение острого абсцесса легкого с секвестрацией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 54(1): 37–41.

24. Лучевая диагностика органов грудной клетки национальное руководство / гл. ред. тома В.Н. Троян, А.И. Шехтер. М.: Гэотар-Медиа, 2014.

25. Пинчук Т. П., Ясногородский О.О., Шулуто А.М. Роль бронхоскопии в диагностике и лечении абсцесса легкого. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(3): 252–256.

26. Parkar A.P., Kandiah P. Differential diagnosis of cavitary lung lesions. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2016. 100(1): 1–8.

27. Mohapatra B., Sivakumar P., Bhattacharya S., Dutta S. Surgical treatment of pulmonary aspergillosis: a single center experience. *Lung India*. 2016; 33(1): 9–13.

28. Marra A., Hillejan L., Ukena D. Therapie von Lungenabszessen [Management of lung abscess]. *Zentralbl Chir*. 2015; Suppl. 1: 47–53.

29. Allewelt M., Schuler P., Bolcskei P.L. et al. Ampicillin+sulbactam versus clindamycin/cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 163–170.

30. Ott S.R., Allewelt M., Lorenz J. et al. Moxifloxacin versus ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection* 2008; 36: 23–30.

31. Ainge-Allen H.W., Lilburn P.A., Moses D., Chen C., Thomas P.S., Antibiotic instillation for a chronic lung abscess. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020; 29:100991.

32. Chatha N., Fortin D., Bosma K.J. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: A case series and review of the literature. *Can Respir J* 2014; 21(4): 239–245.

33. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Рошев И.П. и др. Острый абсцесс и гангрена легких: тактика ведения

больных, выбор методов лечения // Проблемы клинической медицины. 2007; 1: 104–110.

34. Herth F., Ernst A., Becker H.D. Endoscopic drainage of lung abscesses: technique and outcome. *Chest* 2005; 127(4): 1378–1381.

35. Шойхет Я.Н., Куртуков В.А., Седов В.К. и др. Лечебная видеобронхоскопия у больных с воспалительными процессами в легких и бронхах и при послеоперационных осложнениях. *Проблемы клинической медицины*. 2005; 3: 40–47.

36. Walt S.O. An update on the drainage of pyogenic lung abscesses. *Ann Thorac Med*. 2012; 7(1): 3–7.

37. Цеймах Е.А., Левин А.В., Ананко О.Н. и др. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного с острым абсцессом левого легкого, осложненным кровотечением, на фоне тяжелой сочетанной травмы. *Проблемы клинической медицины*. 2006; 1(5): 114–117.

38. Шойхет Я.Н., Рошев И.П., Седов В.К. Лечение гангрены легкого. *Проблемы клинической медицины*. 2006; 2: 58–64.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Цеймах Ирина Яковлевна – д. м. н., доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: irintsei@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>)

Седов Вячеслав Константинович – к. м. н., зав. отделением торакальной гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»; тел.: (903) 990-03-91; e-mail: doctor.sedov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7355-5442>)

РАЗДЕЛ 13

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АТИПИЧНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ

Н.А. Крылова, Л.Г. Горина, И.В. Раковская

CHAPTER 1. RESPIRATORY MYCOPLASMOSIS

Nataliya A. Krylova, Luiza G. Gorina, Irina V. Rakovskaya

В последнее время большое внимание уделяется роли микоплазменной инфекции при респираторной патологии, а также изучению механизмов персистенции бактериальных антигенов в макроорганизме и возможности их длительного хранения. Актуален вопрос о значении антигенемии при инфекционных заболеваниях.

Отсутствие ригидной клеточной стенки у микоплазм обуславливает их полиморфизм, пластичность, резистентность к агентам, подавляющим синтез клеточной стенки (включая пенициллин и его синтетические производные). Микоплазмы способны ускользать от иммунологического контроля и длительно персистировать в организме [1]. Они могут длительное время сохраняться и размножаться в тканях макроорганизма и изменять метаболизм инфицированных клеток. Антигены микоплазм плохо распознаются организмом хозяина, что препятствует выработке антимиоплазменных антител, нарушает фагоцитоз и способствует персистенции возбудителя [2, 3]. Последняя может быть причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями.

Длительная персистенция микоплазм на клетках хозяина связана с их мембранным паразитизмом, позволяющим избегать фагоцитоза. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарно-фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в т. ч. вызывающих хронизацию воспалительного процесса. При микоплазменных инфекциях антигены микоплазм способны длительно сохраняться в организме больного в различных формах: в виде корпускулярных антигенов живых и погибших клеток, растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови в свободном или связанном в циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) состоянии [4].

Обсуждение роли микоплазм в инфекционной патологии связано с отсутствием характерных клинических симптомов. Клинические респираторные проявления микоплазменной инфекции разнообразны. Наиболее часто наблюдаются синдром острой респираторной инфекции, острый трахеит, острый бронхит, острая пневмония, хроническая

ЛОП-патология, обструктивный синдром, обострения бронхиальной астмы (БА). Микоплазменная инфекция способствует формированию стойкой реактивности бронхов, прогрессированию иммунной недостаточности, склонности к частым респираторным заболеваниям, снижению эффективности стандартных схем терапии.

Микоплазменная инфекция может поддерживать или даже утяжелять аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА [5, 6]. *Mycoplasma pneumoniae* способна увеличивать воспаление в дыхательных путях за счет активации воспалительных механизмов, вызывать усиление Th2-зависимого иммунного ответа [7]. Было показано, что *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и аллергеном. Белок P1 *M. pneumoniae* может индуцировать выработку P1-специфического иммуноглобулина (Ig) E [8]. Выделяемый ею специфический CARDS-токсин (*community acquired respiratory distress syndrome toxin*) вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия, оказывает цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта. CARDS-токсин способствует развитию аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа, играет важную роль в развитии воспаления и дисфункции дыхательных путей [9, 10]. Сведения о роли микоплазменной инфекции в возникновении обострений БА противоречивы: одни авторы не отмечают существенного влияния *M. pneumoniae* [11], другие же указывают на ее существенное значение [4, 12]. Острая пневмония микоплазменной этиологии обычно не является причиной повторения эпизодов обструкции [13]. При обострении БА особенно часто обнаруживаются *M. pneumoniae* и *M. hominis* [14–16]. При этом отмечается феномен длительной циркуляции в крови антигенов, ДНК и целых клеток микоплазм как в свободном состоянии, так и в составе ЦИК у больных с респираторной патологией. ЦИК являются своеобразным депо, местом сохранения не только различных клеточных компонентов микоплазм, но и живых клеток, способных к поддержанию инфекционного процесса в организме [4]. Влияние микоплазменной инфекции на течение БА было неоднократно показано в исследованиях [17–19]. Рецидив обструктивного синдрома при

микоплазменной инфекции связан с персистенцией возбудителя в организме [11, 12]. Длительная персистенция может вызвать хроническое течение патологического процесса с периодическими обострениями. Кроме того, отмечается феномен длительной циркуляции микоплазменных антигенов в крови пациентов. Длительная персистенция микоплазм на клетках-хозяевах может быть обусловлена их мембранным паразитизмом, который позволяет им избегать фагоцитоза [4].

Микоплазменные инфекции не имеют патогномических особенностей, что затрудняет клиническую диагностику заболеваний и увеличивает значимость лабораторной диагностики.

Роль микоплазмоза в этиологии заболеваний респираторного тракта у детей определяет важность выбора антибактериальной терапии: применяются макролиды, тетрациклины, фторхинолоны. У детей помимо эффективности необходимо также учитывать профиль безопасности лекарственных средств. Препаратами выбора в терапии микоплазменной инфекцией у детей раннего и дошкольного возраста являются макролиды.

Актуальной проблемой является устойчивость к антибиотикам при лечении микоплазменных инфекций [20]. Точечные мутации в местах связывания макролидов, расположенных в генах 23S рРНК или в генах, кодирующих рибосомальные белки L4 и L22, были описаны при резистентности к макролидам [21, 22]. О точечных мутациях в генах 16S рРНК сообщалось в связи с устойчивыми к тетрациклину *M. pneumoniae* [22] и *M. bovis* [23]. Развитие резистентности микоплазм, образующих микроколонии, к антибиотикам показано в исследованиях [24, 25]. При конфокальной микроскопии с флуоресцентным окрашиванием были обнаружены микроколонии, прикрепленные к абиотической поверхности с видимой архитектурой биопленки [24]. Биопленка также участвует в возникновении и фенотипической устойчивости к антибиотикам [26]. Наблюдение на абиотической поверхности методами световой и электронной микроскопии подтвердило способность штамма *M. pneumoniae* FH к образованию биопленки. Этот факт имеет большое значение для понимания причин длительной персистенции *M. pneumoniae* в организме человека и для разработки новых подходов в лечении затяжных и хронических форм инфекционных процессов, вызванных *M. pneumoniae* [27].

Микроколонии микоплазм отличаются от типичных классических колоний этого микроорганизма, так как имеют винтообразную форму типа пропеллера с плотным центром и отходящими от него «лопастями». Последние состоят из палочковидных клеток, расположенных параллельными рядами и тесно прилегающих друг к другу боковыми поверхностями [25]. Эта форма микоплазм характеризуется специфической морфологией клеток и колоний, изменениями ключевых биохимических маркеров, неспеци-

фической устойчивостью к лечению антибиотиками и другим воздействиям, включая иммунный ответ, а также широким распространением в клинических образцах.

В настоящее время насущным вопросом остается повышение эффективности терапии при микоплазменной инфекции.

Литература

1. Lanao AE, Chakraborty RK, Pearson-Shaver AL. Mycoplasma Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jan. 2021 Aug 10. PMID: 30725612.
2. Yiwen C, Yueyue W, Lianmei Q, Cuiming Z et al. Infection strategies of mycoplasmas: Unraveling the panopoly of virulence factors. *Virulence*. 2021; 12(1): 788–817. doi: 10.1080/21505594.2021.1889813.
3. Qin L, Chen Y, You X. Subversion of the immune response by human pathogenic mycoplasmas. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1934. doi: 10.3389/fmicb.2019.01934.
4. Горина Л.Г., Крылова Н.А., Раковская И.В., Гончарова С.А. и др. Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(5): 35–41.
5. Totten AH, Xiao L, Luo D, Briles D et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial IgG antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(3): 1183–1197.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
6. Schaunaman N, Sanchez A, Dimasuay KG, Pavelka N et al. Interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation. *Infect Immun*. 2019; 87(7): e00340-19. doi: 10.1128/IAI.00340-19.
7. Dy ABC, Tanyaratsrisakul S, Voelker DR, Ledford JG. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2018; 9(4): 553. doi: 10.4172/2155-9899.1000553.
8. Ye Q, Mao JH, Shu Q, Shang SQ. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(1): 90–97. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
9. Ramasamy K, Balasubramanian S, Manickam K, Pandrangi L et al. Mycoplasma pneumoniae community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity. *mBio*. 2018 Jan 23; 9(1): e01663–17. doi: 10.1128/mBio.01663-17.
10. Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG et al. The Immunopathologic effects of mycoplasma pneumoniae and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model/ *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58(2): 253–260. doi: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
11. Wood PR, Kampschmidt JC, Dube PH et al. Mycoplasma pneumoniae and health outcomes in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(2): 146–152. e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.022.

12. Sun W, Pan L, Zhang W. Risk Factors for Readmission of Children Hospitalized With Acute Asthma Attacks in South China. *J Asthma*. 2019; 29: 1–10. doi: 10.1080/02770903.2019.1705334.
13. Rhim J.W., Kang H.M., Yang E.A., Lee K.Y. Epidemiological relationship between *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and recurrent wheezing episode in children: an observational study at a single hospital in Korea. *BMJ Open*. 2019; 11: 9(4): e026461. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026461.
14. Abe N, Yasudo H, Fukano R, Nakamura T et al. Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30(7): 724–731. doi: 10.1111/pai.13102.
15. Kumar S, Roy RD, Sethi GR, Saigal SR. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children. *Trop Doct*. 2019; 49(2): 117–119. doi: 10.1177/0049475518816591.
16. Kong K, Ding Y, Wu B, Lu M et al. Clinical predictors of wheezing among children infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Pediatr*. 2021; 9: 693658. doi: 10.3389/fped.2021.693658.
17. Liu X, Wang Y, Chen C, Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2021; 155: 104893. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104893.
18. Luo C, Yang Y, Li P, Chen X et al. Effect of nursery on asthma and acute upper respiratory infection in healthy preschool children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022; 39(4): 675–681. doi: 10.5114/ada.2021.108420.
19. Luo J, Chen H, Zhang Q, Huang X et al. Metabolism Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthmatic children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022; 14(6): 713–729. doi: 10.4168/aair.2022.14.6.713.
20. Choi YJ, Chung EH, Lee E et al. Clinical characteristics of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children: a multicenter retrospective study. *J Clin Med*. 2022 Jan; 11(2): 306. doi: 10.3390/jcm11020306.
21. Gautier-Bouchardon AV. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma* spp. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018.
22. Ishiguro N, Sato R, Mori T, Tanaka H et al. Point-of-care molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* including macrolide sensitivity using quenching probe polymerase chain reaction. *PLoS One*. 2021; 16(10): e0258694. doi: 10.1371/journal.pone.0258694.
23. Hata E., Harada T, Itoh M. Relationship between antimicrobial susceptibility and multilocus sequence type of *Mycoplasma bovis* isolates and development of a method for rapid detection of point mutations involved in decreased susceptibility to macrolides, lincosamides, tetracyclines, and spectinomycin. *Appl Environ Microbiol*. 2019; 85(13): e00575-19. doi: 10.1128/AEM.00575-19.
24. Awadh AA, Kelly AF, Forster-Wilkins G, Wertheim D et al. Visualisation and biovolume quantification in the characterisation of biofilm formation in *Mycoplasma fermentans*. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 11259. doi: 10.1038/s41598-021-90455-5.
25. Rakovskaya IV, Ermolaeva SA, Levina GA et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. *J Med Microbiol*. 2019; 68(12): 1747–1758. doi: 10.1099/jmm.0.001081.
26. Feng M, Burgess AC, Cuellar RR et al. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model. *J Med Microbiol*. 2021; 70(1). doi: 10.1099/jmm.0.001266.
27. Бархатова О.И., Андреевская С.Г., Алексеева Н.В. и др. Образование биопленки *in vitro* возбудителем респираторного микоплазмоза *Mycoplasma pneumoniae*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019; 3: 122–127.

Информация об авторах

Крылова Наталья Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: nat.seliverstova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6679-6385>)

Горина Луиза Георгиевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 190-43-68; e-mail: lugor@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2820-4892>)

Раковская Ирина Валентиновна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 190-43-68; e-mail: rakovskaya35@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9322-6663>)

ГЛАВА 2. МИКОБАКТЕРИОЗЫ

С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова

CHAPTER 2. MYCOBACTERIOSIS

Sergey E. Borisov, Lidiya D. Guntupova

Микобактериозы – инфекционные заболевания, вызываемые нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Термин «микобактериоз» впервые предложили *E.H. Runyon* и *J.M. Grange* в 1971 г. НТМБ – это не относящиеся к *Mycobacterium tuberculosis complex* и комплексу *Mycobacterium leprae* кислотоустойчивые микобактерии окружающей среды, встречающиеся повсеместно в естественных экологических резервуарах (почве, воде), в быту человека, паразитирующие у различных домашних и диких животных и т. д. [1, 2]. Несмотря на сходство морфологических и культуральных свойств с МБТ, НТМБ являются самостоятельными видами, считаются потенциально патогенными для человека и слабопатогенными для лабораторных животных сапрофитами. Поскольку у НТМБ отсутствует определяющий вирулентность корд-фактор, считали невозможным передачу инфекции от человека человеку, но в последние годы появились сообщения о контагиозности микобактериозов (МБ) [3–5]. В ходе эволюции НТМБ выработали различные механизмы преодоления неблагоприятных факторов внешней среды: строение клеточной стенки (устойчивость к органическим и неорганическим кислотам, щелочам, многим окислителям, спиртам, ацетону, ряду антисептических и дегидратирующих веществ), морфологическую пластичность (образование L-форм, дормантных клеток). Обширные метаболические возможности позволяют инактивировать агенты, разрушающие клеточную оболочку с помощью экстрахромосомных включений (например, плазмид), и определяют устойчивость НТМБ к антибиотикам и ядовитым токсинам.

Первые сообщения о НТМБ, вызывающих заболевания у человека, появились в 1930-е гг. В 1954 г. *A. Timpe* и *E.H. Runyon* опубликовали статью об этиологической роли НТМБ в заболевании человека и животных [6]. К 2020 г. было известно > 190 видов и подвидов НТМБ, вызывающих заболевания у человека, а в настоящее время в «Справочнике прокариотов» по номенклатуре LPSN представлено > 250 видов и подвидов [7].

Классификация

Общепринятой клинической классификации МБ не существует. Зарубежные авторы ограничиваются кодами Международной классификации болезней (МКБ) с указанием локализации процесса и вида возбудителя, иногда уточняя ведущий рентгенологический синдром легочного поражения, или генерализацию процесса. В России предлагали использовать классификацию, аналогичную принятой для туберкулеза (VIII Всесоюзный съезд фтизиатров, 1973). При этом в диагнозе рекомендовали указывать форму и фазу процесса, название возбудителя, сведения о лекарственной устойчивости, осложнениях и сопутствующих заболеваниях.

Согласно классификации НТМБ *E.H. Runyon*, основанной на культуральных свойствах (по способности образования пигмента микроорганизмами) микобактерий и утвержденной в 1957 г. на Международной конференции по туберкулезу в Стамбуле [6], их подразделяют на 4 группы – первые 3 группы медленнорастущие, последняя – быстрорастущие:

- 1) фотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент после экспозиции на свету. Потенциально патогенны для человека *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*;
- 2) скотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент желто-оранжевого цвета в темноте. Это самая большая группа среди НТМБ (60–70%). Потенциально патогенны для человека *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*;
- 3) нехромогенные, не образующие пигмента микроорганизмы. Потенциально патогенны для человека *M. avium complex (MAC)*, *M. ulcerans*, *M. haemophilum*;
- 4) потенциально патогенны для человека *M. fortuitum*, *M. abscessus*.

Эту группировку используют большинство микробиологов и эпидемиологов, но она не может быть признана научной, поскольку не отражает генетической близости различных микобактерий, а также их патогенности для человека и животных. Не нашла широкого применения классификация *E. Wolinsky* (1979), согласно которой выделены 5 групп НТМБ в зависимости от патогенности для человека [8].

До настоящего времени актуальна классификация патогенных для человека НТМБ, основанная на скорости их роста на питательных средах. Исследование генома показало, что у медленнорастущих ограничен синтез белка и замедлен процесс роста за счет одной копии генов *5S*, *16S* и *23S* рРНК, в отличие от 2 копий соответствующих генов у быстрорастущих НТМБ. С другой стороны, 1 копия генов позволяет быстро накопить мутации, приводящие к устойчивости к антибиотикам, и повысить возможности адаптации к стрессорным факторам окружающей среды [2, 9, 10]. Таким образом, отражая культуральные свойства возбудителей, деление НТМБ на медленнорастущие и быстрорастущие позволяет показать различия вызываемых заболеваний по клинико-лабораторным характеристикам, рентгенологическим особенностям, а следовательно, более дифференцированно подойти к МБ с клинической точки зрения (табл. 1).

Таблица 1. Быстро- и медленнорастущие нетуберкулезные микобактерии, являющиеся причиной заболевания легких (по С.Л. Daley, D.E. Griffith, 2010 [90])

Быстро-растущие НТМБ	Медленно-растущие НТМБ
<i>M. abscessus</i>	<i>M. arupense</i>
<i>M. alvei</i>	<i>M. asiaticum</i>
<i>M. boenickei</i>	<i>M. avium</i>
<i>M. bollettii</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. brumae</i>	<i>M. celatum</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. chimaera</i>
<i>M. confluens</i>	<i>M. florentinum</i>
<i>M. elephantis</i>	<i>M. heckeshornense</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. interjectum</i>
<i>M. goodii</i>	<i>M. intermedium</i>
<i>M. holsaticum</i>	<i>M. intracellulare</i>
<i>M. mageritense</i>	<i>M. kansasii</i>
<i>M. massiliense</i>	<i>M. kubicae</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. lentiflavum</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. malmoense</i>
<i>M. phocaicum</i>	<i>M. palustre</i>
<i>M. septicum</i>	<i>M. saskatchewanse</i>
<i>M. thermoresistibile</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
	<i>M. shimodei</i>
	<i>M. simiae</i>
	<i>M. szulgai</i>
	<i>M. triplex</i>
	<i>M. xenopi</i>

Эпидемиология

С момента первых сообщений о НТМБ и заболеваниях, вызываемых ими, в научно-медицинском сообществе пополняли и детализировали знания по мере совершенствования и модернизации лабораторных методов видовой идентификации, роста иммунокомпрометированных пациентов, накопления информации о МБ [4, 11–13]. Заболевания, вызванные НТМБ и протекающие с поражением практически всех органов и систем, распространены по всему миру [14]. Многочисленные популяционные исследования, проведенные в большинстве стран с развитыми системами здравоохранения, свидетельствуют о неуклонном росте нетуберкулез-

ных микобактериальных инфекций с начала XXI в. [15–18]. Большинство исследователей признают, что основной мишенью при МБ является респираторная система [19–22].

В США в конце XX в. заболеваемость МБ среди пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией, достигала 17,7 : 100 000 пациенто-лет, к 2009 г. снизилась до 12,6 : 100 000, а в 2012 г. выросла до 41,1 на 100 000 пациенто-лет, из которых 83% составили поражения легочной и 17% – внелегочной локализации (кожа, периферические лимфатические узлы, центральная нервная система). Среди самых распространенных возбудителей МБ легких – *MAC*, *M. kansasii*, далее – *M. abscessus complex*, *M. fortuitum complex*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. shimodii* [23–25]. В Бразилии в 2003–2013 гг. у 100 пациентов с МБ наиболее распространенными возбудителями были *MAC*, *M. kansasii* и *M. abscessus complex* в 35, 17 и 12% наблюдений соответственно [26]. Ученые Германии, констатируя растущую распространенность и значение МБ в мире, выпустили рекомендации (2016) с обобщающими аспектами эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, клинических проявлений, диагностики и лечения инфекции. В период с 2009–2014 гг. в Германии регистрировали рост МБ легких с 2,3 до 3,3 : 100 000 населения [27, 28]. Эксперты Британского торакального общества (*British Thoracic Society* – BTS) опубликовали полное и подробное исследование по МБ органов дыхания, отметив рост заболеваемости с 4,0 : 100 000 населения в 2007 г. до 6,1 : 100 000 в 2012 г. за счет легочной локализации у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, вызванной *MAC* (43% всех случаев МБ), *M. malmoense* и *M. kansasii* [29–31]. Ретроспективное исследование МБ во Франции 2002–2013 гг. среди 170 пациентов продемонстрировало преобладание изолированных легочных поражений (54,1%) над инфекциями кожи и мягких тканей (22,9%), полиорганными поражениями (10,6%), лимфаденитами (7,7%), костными суставными инфекциями (2,9%) и иными локализациями (1,8%). Среди 16 возбудителей МБ органов дыхания лидирующее положение занимали *MAC*, далее *M. xenopi*, *M. kansasii* и быстро-растущие *M. abscessus complex*. В Париже *M. xenopi* как этиологический агент МБ легких встречались чаще *MAC* [32, 33]. В Швейцарии также отмечен рост МБ с конца XX в. [34]. Заболеваемость МБ населения Дании в 1997–2008 гг. увеличилась с 0,58 до 1,5 : 100 000, причем наиболее значительно – за период 2003–2008 гг. [35]. В Нидерландах также зарегистрирован рост МБ в 1999–2004 гг., преимущественно за счет поражений легких, вызванных *MAC* [36]. В Иране наиболее распространенный вид возбудителя МБ органов дыхания – *M. simiae* (47,3%), затем следуют *M. chelonae complex* (14,5%), *M. kansasii* (14,5%), *M. abscessus complex* (10,9%) и *MAC* (9,1%) [37]. В 2014–2016 гг. в Саудовской Аравии идентифицированы 34 вида НТМБ с наиболее частой легочной локализацией; основные возбудители – *M. simiae*

(22,6%), *M. fortuitum complex* (18,1%) и *M. abscessus complex* (17,8%) были распространены преимущественно среди пожилых (> 60 лет) пациентов мужского пола [38, 39]. На Тайване в 2000–2008 гг. отмечен рост МБ с 2,7 до 10,2 : 100 000 населения [40]. В Корее масштабное наблюдение в 2001–2015 гг. выявило увеличение МБ с 9,4 : 100 000 в 2009 г. до 36,1 : 100 000 в 2016 г. [41, 42]. В Китае распространенность МБ с 2008 по 2012 г. увеличилась с 3,0 до 8,5% ($p < 0,001$) [18]. В Японии отметили более высокую, по сравнению с другими экономически развитыми странами, распространенность МБ (33–65 : 100 000 в 2005 г.) и рост заболеваемости МБ с 5,7 (2007 г.) до 14,7 : 100 000 населения (2014 г.) [43–45]. У южноафриканских пациентов с МБ в течение ряда лет (2008–2012) наблюдали преобладание поражений органов дыхания с наиболее частыми возбудителями *M. kansasii* и *M. intracellulare*. В Австралии отметили рост больных МБ за период 1999–2005 гг. с 2,2 до 3,2 : 100 000 населения с преимущественно легочной локализацией и основным возбудителем *M. abscessus* (71%) [14, 46].

В России с середины прошлого столетия НТМБ рассматривали преимущественно как возбудителей МБ у животных. Совершенствование видовой идентификации микобактерий и внедрение в рутинную практику современных методов микробиологической диагностики позволили исследовать НТМБ как клиническую проблему у человека. В 1981–1990 гг. Т.Ф. Оттен и А.В. Васильев диагностировали 138 больных МБ легких с преобладанием возбудителей *M. abscessus* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, *M. xenopi* – на северо-западе страны, *M. kansasii* – на Крайнем Севере [47]. В Белоруссии за 2009 г. диагностировали 5 пациентов с МБ органов дыхания, вызванных *M. fortuitum complex* (3 чел.), *M. kansasii* и *M. abscessus* (по 1 чел.) [48]. В Архангельской области в 2010–2017 гг. заболеваемость МБ органов дыхания составила 0,41 : 100 000 населения с возбудителями *M. avium* и *M. intracellulare* у 39 больных [49]. В Республике Марий Эл у 22 пациентов в 2015–2016 гг. основными возбудителями МБ органов дыхания были *M. intracellulare* (77,3%), *M. avium* (18,2%) и *M. kansasii* (4,5%) [50]. В исследовании Е.И. Шмелева и др. видовой состав НТМБ у 90 больных МБ представлен преимущественно медленно растущими *M. avium* (37,8%), *M. kansasii* (16,7%), *M. chelonae* (12,2%) и *M. intracellulare* (11,1%) [51]. В г. Москве и Московской области среди 165 больных МОД наиболее частыми возбудителями явились *M. abscessus*, *M. kansasii*, реже *M. xenopi*, *M. fortuitum complex* и *M. chelonae complex* [52, 127].

Кодирование

В МКБ-10 МБ включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00–B99) под буквенно-цифровым кодом А31.

- А31.0. Легочная инфекция, вызванная *Mycobacterium*.

- Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:
 - *avium*;
 - *intracellulare* (*Battey bacillus*);
 - *kansasii*.
- А31.1. Кожная инфекция, вызванная *Mycobacterium*.
 - Язва Бурули.
 - Инфекция, вызванная *Mycobacterium*:
 - *marinum*;
 - *ulcerans*.
- А31.8. Другие инфекции, вызванные *Mycobacterium*.
- А31.9. Инфекция, вызванная *Mycobacterium*, неуточненная.
- Атипичная микобактериальная инфекция БДУ (без дополнительных уточнений, т. е. неуточненная или неустановленная).
- Микобактериоз БДУ.

В МКБ-11, которая вступила в силу с 01.01.2022, МБ включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (1A00–1K6Z)», «Заболевания, вызванные микобактериями», подкласс «Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (1B51)». В отличие от МКБ-10, в новой версии расширены наиболее часто встречающиеся локализации микобактериозов, но без уточнения вида возбудителя:

- 1B51.0. Легочная инфекция, вызванная нетуберкулезной микобактерией.
- 1B51.1 Нетуберкулезный микобактериальный лимфаденит.
- 1B51.2. Кожная нетуберкулезная микобактериальная инфекция.
- 1B51.3 Распространенная нетуберкулезная микобактериальная инфекция.
- 1B51.4 Желудочно-кишечная нетуберкулезная микобактериальная инфекция.
- 1B51.Y Нетуберкулезная микобактериальная инфекция другой уточненной локализации.
- 1B51.Z. Нетуберкулезная микобактериальная инфекция неуточненной локализации.

Патогенез

Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенным, контактным (при повреждении кожных покровов), а также пищевым и водным путями. Микобактерии могут легко переноситься в составе аэрозолей из водной среды в воздушную (аэролизация): гидрофобные клетки микобактерий прикрепляются к пузырькам воздуха в толще воды, при разрывании пузырька формируются мельчайшие капли аэрозоля, которые легко проникают в альвеолы человека при дыхании [53, 54]. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна, но не исключена.

НТМБ, попадающие в организм здорового человека, элиминируются из респираторного тракта благодаря защитным механизмам. Исследование иммунной системы и фенотипа макроорганизма

позволили выявить фундаментальные механизмы успешной защиты хозяев от НТМБ на клеточном и гуморальном уровнях:

- синтез провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , интерлейкина-12, фактора некроза опухоли- α);
- эффективный фагоцитоз и внутриклеточную гибель микобактерий;
- адекватный гемопоэз моноцитов и лимфоцитов CD4+;
- эвакуацию возбудителя неповрежденным легочным эпителием [55].

Синтез провоспалительных цитокинов осуществляют Т-хелперы 1-го типа, которые через соответствующие рецепторы активируют макрофаги и индуцируют внутриклеточную гибель микобактерий [56]. Внутриклеточное пребывание микобактерий необходимо для индукции гиперчувствительности замедленного типа, иммунного ответа по клеточному типу. При этом НТМБ могут быть спорадически обнаружены в диагностическом материале и это расценивается как «заселение» (колонизация) организма.

Для возникновения МБ большое значение имеет снижение резистентности макроорганизма вследствие иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции и медикаментозной иммуносупрессии [26, 57–59], а также его генетическая предрасположенность [60–62]. Вероятно, в патогенезе МБ играют роль такие факторы риска, как хроническое поражение легочной ткани, аномалии костной системы, пожилой возраст, климатические условия проживания, работа в условиях вредного производства, а также дефицит витамина D, который ассоциируется с данной инфекцией, хотя причинно-следственная связь не изучена [16, 24, 27, 63–68].

Среди возможных причин развития МБ рассматривают следующие:

- инфицирование человека большой дозой НТМБ;
- продолжительная колонизация НТМБ в бронхолегочной системе;
- снижение локального и/или общего иммунитета [1, 26, 57–59, 69].

В патогенезе микобактериоза, как и туберкулеза, определенное значение принадлежит как экзогенной инфекции, так и эндогенной реинфекции. Говорить о преобладающей роли тех или иных механизмов патогенеза не представляется возможным из-за отсутствия специальных исследований по этой проблеме. Клинические наблюдения показывают, что эндогенный путь при МБ характеризуется оживлением инфекционного процесса в легких или внутригрудных лимфатических узлах.

Лишь у небольшого числа пациентов за колонизацией респираторного тракта НТМБ следует болезнь. НТМБ оседают в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах, где возникает очаг первичного поражения. Размножение НТМБ происходит у лиц с повреждением легочной паренхимы, имеющих общий или местный дефект иммунной системы [55, 56]. Патогенные штаммы НТМБ (антиген) индуцируют апоптоз макрофагов, нарушая в них процесс слияния фагосом с лизосомами, тормозят тем самым уничтожение фагоцитированных микобактерий. Часть микобактерий проникает в лимфатические сосуды и попадает в регионарные лимфатические узлы. В дальнейшем происходит гематогенное обсеменение легкого из первичного очага поражения или лимфатических узлов. В пораженных участках образуются классические эпителиоидноклеточные гранулемы с клетками Лангханса и казеификацией (рис. 1).

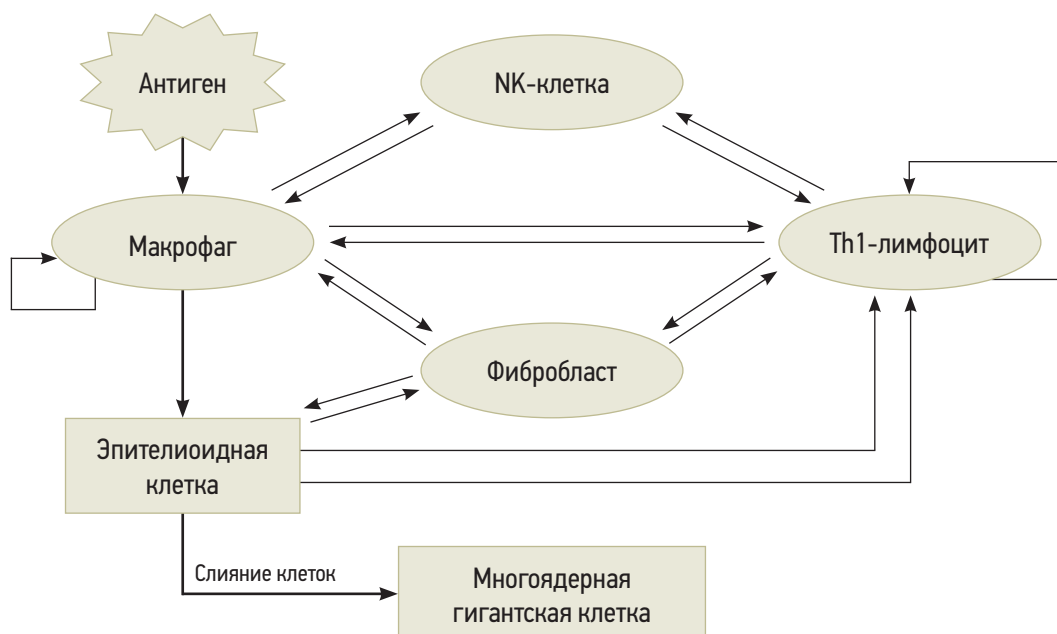


Рис. 1. Клеточный состав и патогенетическая схема формирования гранулемы (по Соловьевой И.П. и др., 2005 [70])

В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах определяются макрофаги, заполненные нетуберкулезными микобактериями, напоминающими лепрозные клетки [71–73].

Патоморфология

Морфологическая картина при МБ сходна с другими гранулематозами и туберкулезным воспалением в особенности [74, 75]. Основным субстратом МБ легких является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гиганто-

клеточных гранулем с многоядерными макрофагами и фиброзными изменениями различной степени выраженности, возможно наличие кавернозных полостей – пневмониогенных или бронхогенных, при этом часто наблюдается сеть тонкостенных сосудов в стенке каверн, не свойственных туберкулезу. В зоне микобактериального воспаления встречаются продуктивные васкулиты, характерно развитие микобактериального эндобронхита, сходного с туберкулезным. В целом морфологическая картина поражения легких при МБ представляется более однородной в сравнении с таковой при туберкулезе [76] (рис. 2).

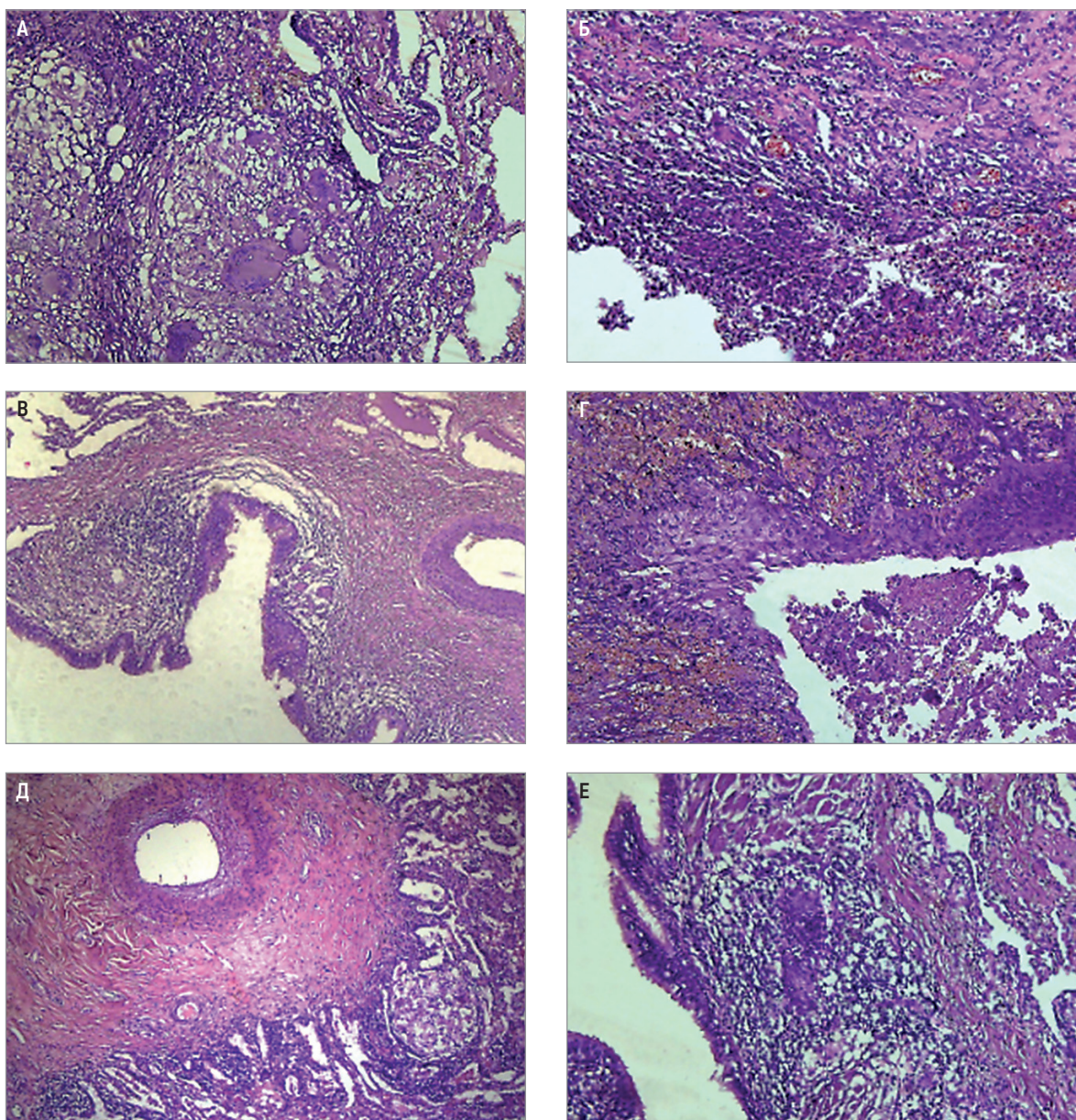


Рис. 2. Морфологические проявления микобактериозов легких: А – гранулематозное воспаление в легочной ткани, неказеифицирующаяся неочерченная гранулема с преобладанием макрофагов с пенистой протоплазмой и полиморфными многоядерными гигантскими клетками (от клеток Лангханса до многоядерных клеток инородных тел); Б – гранулирующая 2-слойная стенка каверны, в просвете полости – распадающаяся грануляция; В – микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза с тотальным поражением субэпителиального слоя, метаплазия эпителия; Г – бронхоэктатическая каверна с дисплазией выстилающего эпителия, ангиоматозом грануляций, сетью капилляров, в просвете полости – распадающаяся грануляционная ткань в большом количестве, гигантские клетки; Д – васкулит с единичными гранулемами в периваскулярной ткани, в ткани легкого – лимфоцитарная инфильтрация, крупная эпителиоидно-гигантоклеточная гранулема; Е – микобактериальный гранулематозный эндобронхит, в подслизистом слое – пучки гипертрофированных гладкомышечных волокон, в прилегающей ткани – пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Морфологическую картину воспаления, вызванного *M. kansasii*, характеризуют 2- и 3-слойные каверны, лишенные черт «специфичности»: множество гигантских клеток, являющихся многоядерными макрофагами; очаги казеоза с гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарные скопления, фиброз (рис. 3А, Б). При генерализованном МБ (с поражением органов дыхания, печени, селезенки, костного мозга) без видимой иммуносупрессии в ткани печени и костном мозге визуализируются милиарные некротические изменения без признаков организации, характерные для ВИЧ-инфекции (рис. 3В, Г).

Воспаление легочной ткани при *M. fortuitum* выражено множественными «туберкулемами» в фазе неполного уплотнения, гиперплазией лимфоидной ткани в лимфатических узлах как реактивное состояние хронического микобактериального воспаления. При тканевом воспалении, вызванном *M. xenopi*, определяются неправильной формы очаги казеификации, окруженные инфильтратами из эпителиоидно-гигантоклеточных грануляций. При выделенной культуре *M. chelonae complex*, гистологически в легочной ткани имеет место обилие очагов фиброза со скоплениями эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (сходных с таковыми при саркоидозе), наблюдаются микро-

бактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза и проявления микобактериального эндобронхита (рис. 4).

Для ограниченной МАС-инфекции характерна морфологическая картина очагов казеоза в тонкой фиброзной капсуле с лимфоцитарными инфильтратами во внутреннем слое (рис. 5А). Распространенное МАС-воспаление микроскопически может быть представлено обширными участками грубого склероза и фиброза альвеолярных и междольковых перегородок, перекалибровкой сосудов, очаговой лимфоидной инфильтрацией. Полостные структуры — с 3-слойной стенкой, свидетельствующей о хронизации процесса: наружный слой представлен грубоволокнистой соединительной тканью; далее слой специфической грануляционной ткани с наличием единичных гигантских клеток инородных тел, Пирогова—Лангханса, умеренно выраженной эпителиоидноклеточной реакцией по краю некроза; внутренний слой казеозного некроза с очаговой умеренной лейкоцитарной инфильтрацией, толще предыдущего, с перикавитарной экссудативной реакцией и наличием в просвете альвеол серозного экссудата и мононуклеарных клеток (рис. 5Б, В). В дренирующем и хрящевых бронхах зачастую опре-

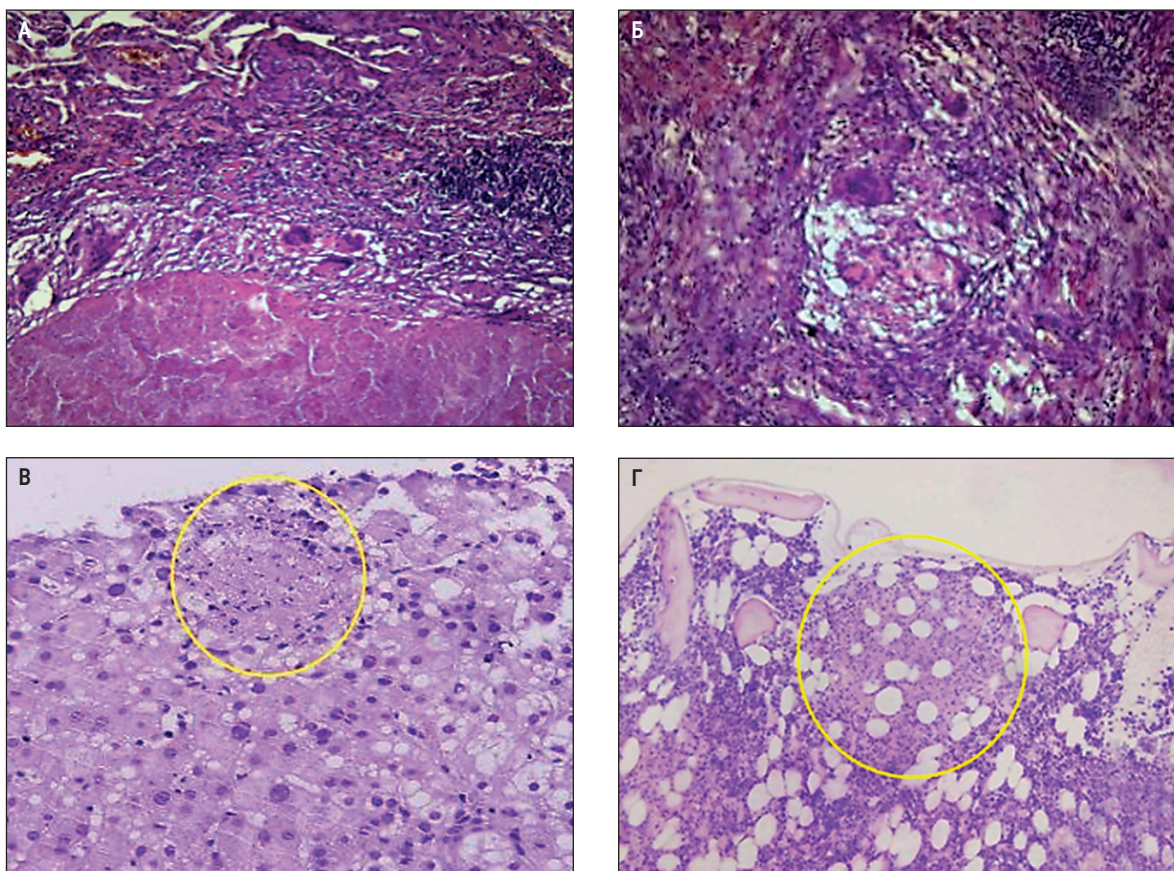


Рис. 3. Морфологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium kansasii*: А – фокус зернистого казеозного некроза, отграниченного валом фиброзирующих к периферии грануляций, грануляционная ткань на границе с казеозом представлена светлоклеточными макрофагами, многоядерными гигантскими клетками типа Лангханса и инородных тел; Б – неказеифицирующаяся неочерченная гранулема с преобладанием пенистых макрофагов и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса и инородных тел; В – милиарный некротический очажок без признаков организации в печени; Г – милиарный некротический очажок без признаков организации в красном костном мозге. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

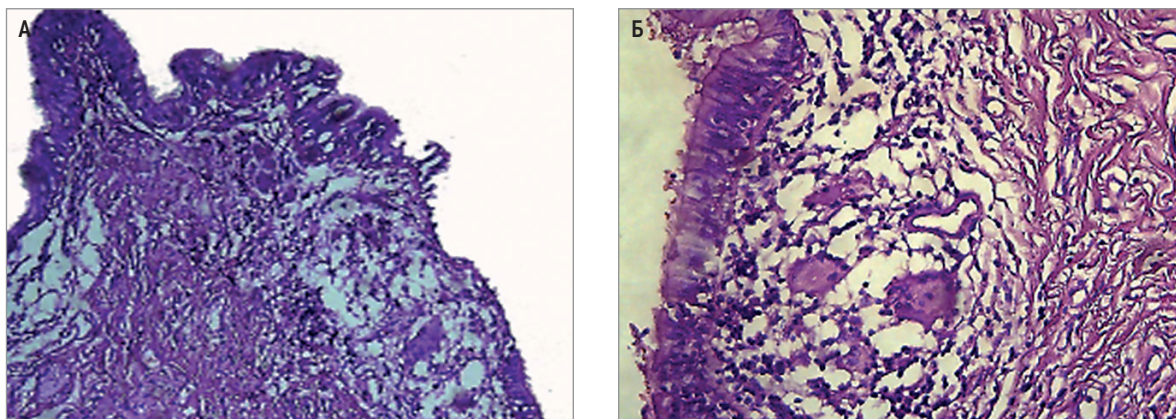


Рис. 4. Морфологические проявления микобактериоза легких, вызванного *Mycobacterium chelonae complex*: А – умеренная метаплазия эпителия, субэпителиально гранулема с многоядерными гигантскими клетками и пенстыми макрофагами; Б – микобактериальный эндобронхит. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

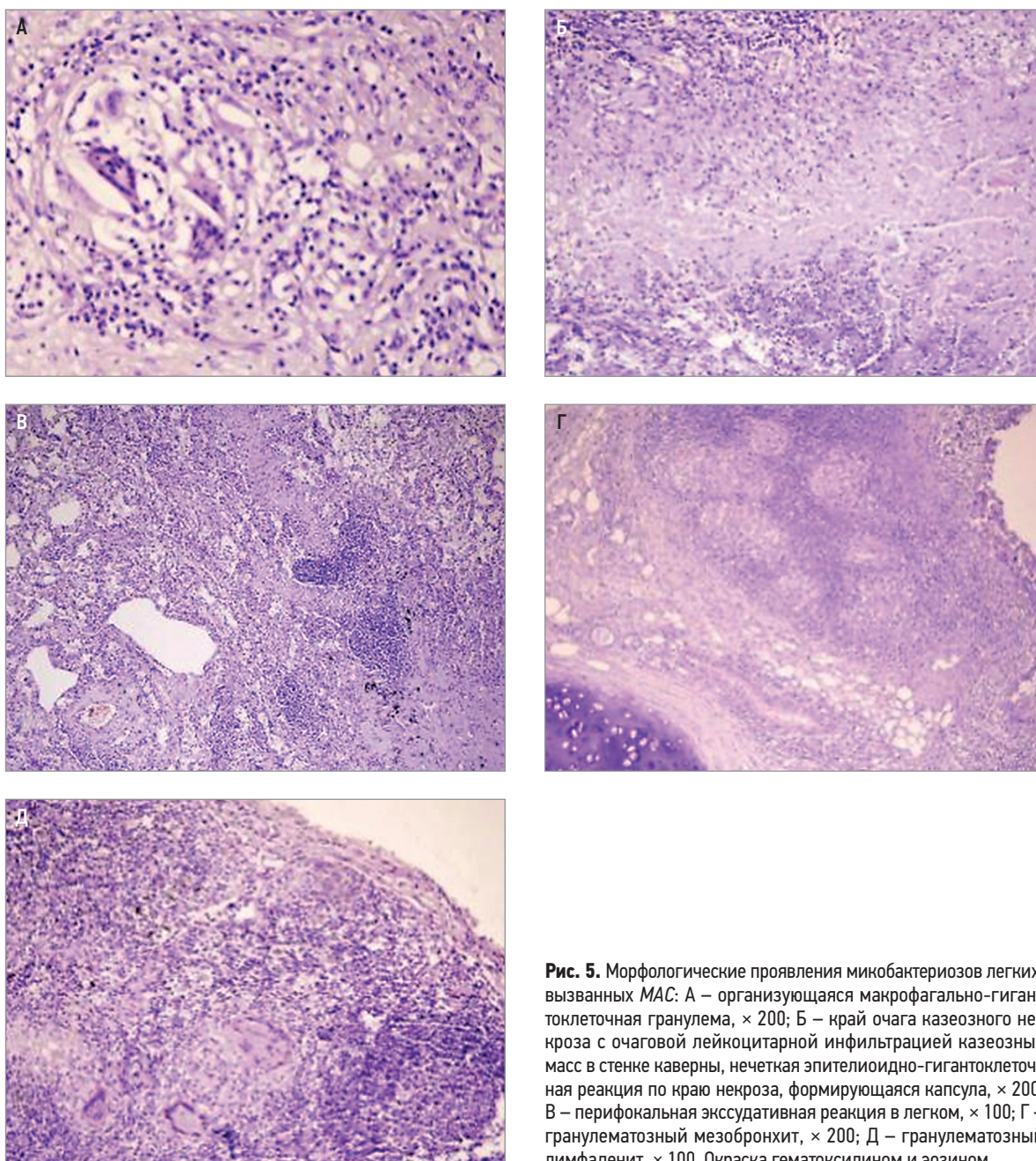


Рис. 5. Морфологические проявления микобактериозов легких, вызванных *MAC*: А – организуемая макрофагально-гигантоклеточная гранулема, $\times 200$; Б – край очага казеозного некроза с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией казеозных масс в стенке каверны, нечеткая эпителиоидно-гигантоклеточная реакция по краю некроза, формирующаяся капсула, $\times 200$; В – перифокальная экссудативная реакция в легком, $\times 100$; Г – гранулематозный мезобронхит, $\times 200$; Д – гранулематозный лимфаденит, $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

деляется организующийся казеозный эндобронхит, а в окружающей ткани присутствуют множественные организующиеся и организованные сливающиеся макрофагально-гигантоклеточные гранулемы, единичные сливающиеся гранулемы с участками некроза в центре, также могут быть обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в ткани (рис. 4Г). Нередко микобактериальное воспаление паренхимы легких сопровождается поражением внутригрудных лимфатических узлов с фиброзом капсулы, стертой фолликулярной структурой и небольшим количеством сливающихся макрофагально-эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (рис. 5Д).

При МБ на фоне выраженной иммуносупрессии отсутствует идентичный туберкулезу казеифицирующий эпителиоидноклеточный гранулематоз. Описаны морфологические варианты поражений по типу септического процесса (лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы пораженных органов), характерные для параспецифических реакций при первичном туберкулезе; морфологические особенности с преобладанием макрофагальной и гигантоклеточной реакции при сочетании с ВИЧ-инфекцией [77].

Клинические проявления

Клинические симптомы МБ органов дыхания обычно неотличимы от таковых при туберкулезе [7, 29, 78, 79]. Однако возможен длительный продромальный период, составляющий 1–72 мес., а у некоторых больных – > 10 лет [3]. Клинические проявления варьируются от полного отсутствия симптоматики до жалоб разной степени выраженности.

В клинической картине МБ, как при туберкулезе, выделяют синдром воспалительной интоксикации (недомогание, слабость, лихорадка, ночной пот, снижение массы тела, потеря аппетита) и бронхолегочные проявления (сухой или влажный кашель, выделение мокроты, кровохарканье, одышка, боль в грудной клетке) [1]. Выраженность клинических проявлений МБ органов дыхания зависит от распространенности поражения легких. При этом МБ часто сопровождают симптомы, ассоциированные с предшествовавшими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмокониоз, рак легкого и т. д.) [80].

У пациентов чаще может быть бессимптомное начало заболевания, подострое и постепенное. Острое начало мало характерно для МБ. Несмотря на кажущееся отсутствие клинической симптоматики при выявлении, при более тщательном сборе анамнеза пациенты предъявляют жалобы респираторного и интоксикационного характера. Наиболее частые жалобы – длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой малопродуктивный, иногда со скудной слизистой, слизисто-гноющей мокротой; слабость, астения, недомогание, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, повышение

температуры тела до субфебрильных цифр, гораздо реже отмечена потеря массы тела. У части пациентов жалобы действительно отсутствуют [32, 127].

При объективном осмотре и аускультации легких характерно жесткое дыхание, иногда выслушивают ослабленное дыхание в сочетании с сухими и разнокалиберными влажными хрипами. Перкуторный коробочный звук отмечен при наличии эмфиземы, притупление легочного звука в очень редких случаях. Иногда выявляют увеличение периферических лимфоузлов, преимущественно за счет над- и подключичных, подмышечных групп. Деформация ногтей и ногтевых фаланг как клиническое проявление хронической дыхательной недостаточности с гипоксией тканей и органов – редкий симптом. Что касается маркеров острофазовых белков воспаления, то довольно часто отмечается повышение СОЭ до 40 мм/ч, реже – лейкоцитоз ($10,5–14,7 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг в единичных случаях. Функция внешнего дыхания у большинства больных с микобактериозом органов дыхания в пределах вариантов нормы, хотя иногда имеют место нарушения по рестриктивному и обструктивному типу. Эндоскопическая картина мало отличается от таковой при неспецифическом воспалении: атрофия слизистой оболочки трахеи и бронхов бывает как ограниченной, так и диффузной, эндобронхит со слизистым или гнойным секретом, усиление сосудистого рисунка. Микобактериальное воспаление слизистой оболочки бронхов аналогично туберкулезному и проявляется эндоскопически в виде сужения просвета бронхов с рубцовой деформацией стенок, инфильтратоподобным поражением стенки бронха, пигментными пятнами на слизистой оболочке, остаточными изменениями перенесенных лимфо-бронхиальных свищей [81].

Большинство пациентов с МБ, вызванным медленнорастущими НТМБ, имеют в анамнезе хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела, хронический малопродуктивный кашель и одышка – наиболее распространенные клинические симптомы [32].

Характерные клинические признаки МБ, вызванного МАС, у больных ВИЧ-инфекцией – лихорадка, значительное снижение массы тела, анемия и диарея. Возможно поражение почти всех органов и систем, причем чаще всего страдают желудочно-кишечный тракт, костный мозг, лимфатические узлы, печень и селезенка, реже легкие. Присоединение МАС-инфекции часто приводит к смертельному исходу у больных СПИД, при этом продолжительность жизни составляет в среднем 107 дней против 275 дней у больных, не инфицированных МАС.

M. kansasii вызывают хронические заболевания легких, напоминающие по клинической картине классический туберкулез, с вовлечением верхних долей легких и деструкцией легочной ткани. *M. xenopi* часто вызывают заболевания легких, которые могут иметь острое, подострое и хроническое течение.

Внелегочная локализация процесса и диссеминированные поражения встречаются крайне редко. *M. scrofulaceum* наиболее часто приводят к развитию шейных лимфаденитов у детей в возрасте до 5 лет, а *M. malmoense* вызывает хронические заболевания легких.

Характерные симптомы МБ, вызванных быстро-растущими микобактериями, связаны, как правило, с муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, перенесенным туберкулезом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом и возникают преимущественно в возрасте до 50 лет. Течение воспаления чаще медленно прогрессирующее, но при сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами может приобрести молниеносный и быстро прогрессирующий характер [45]. Один из быстрорастущих возбудителей – *M. fortuitum complex*, вызывающий генерализованные диссеминированные процессы, инфекции легких, кожи, а также послеоперационные поражения. В случае МБ, вызванных *M. chelonae complex*, характерно распространенное поражение легких [82]. Многократное и стойкое обнаружение в мокроте *M. abscessus* отмечено при сочетании с бронхолегочным аспергиллезом, муковисцидозом на фоне стероидной терапии с выраженными клиническими проявлениями воспаления и признаками дыхательной недостаточности [5].

Диагностика

За основу диагностики МБ взято руководство Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и Американского общества по инфекционным болезням (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) 2007 г., а также рекомендации BTS 2017 г. и совместные обновленные рекомендации ATS и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) 2020 г., посвященные нетуберкулезным заболеваниям [7, 29, 79] (табл. 2).

Диагностику МБ рекомендуют основывать на оценке клинических симптомов, рентгенологических проявлений, морфологического подтверждения

гранулематозного воспаления в сочетании с обязательным обнаружением в диагностическом материале типированных до вида НТМБ при исключении других причин выявленных изменений.

Диагностические методы можно условно разделить:

- на основные (клинические, лучевой визуализации, микробиологические), позволяющие определить нозологию;
- дополнительные (лабораторные, иные методы визуализации патологии, иммунологические, молекулярно-генетические, функциональной диагностики и т. д.), позволяющие исключить иную патологию, детализировать поражение, определить наличие и степень активности инфекции, а также органной недостаточности.

При отсутствии диагностически значимого материала требуется инструментальное исследование – диагностическая фибробронхоскопия с осмотром слизистой оболочки трахеи и бронхов, по показаниям – биопсия слизистой оболочки и/или трансbronхиальная биопсия легочной ткани, взятие жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на кислотоустойчивые микобактерии, которые нередко обнаруживаются при окраске цитологического препарата по Цилю–Нильсену. В сочетании с характерной морфологической картиной наличие микобактерий в препарате позволяет сузить диагностический поиск до гранулематоза нетуберкулезного либо туберкулезного генеза. При невозможности установления МБ эндоскопическими методами показаны диагностическая торакотомия, эксцизионная биопсия лимфатических узлов с гистологическим исследованием биоптата. Диагноз устанавливают при наличии НТМБ в пораженной ткани с характерным гранулематозным воспалением при условии исключения туберкулеза, других гранулематозов.

Бактериологическое исследование

Бактериологическое исследование – ключевой метод нозологической диагностики МБ. Поскольку НТМБ относят к условно-патогенной флоре, констатировать МБ возможно только при условии

Таблица 2. Критерии диагностики микобактериозов легких

Тип	Критерии
Клинические (все)	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие симптомов заболевания легких; • наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при КТВР мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами; • обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические (1 из 3)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на КУМ и посев); • ≥ 1 положительный посев на НТМБ жидкости БАЛ или промывных вод бронхов; • гистопатологические изменения в трансbronхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере один положительный посев мокроты, или посев БАЛ или промывных вод бронхов на НТМБ

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; КУМ – количество кислотоустойчивых микобактерий; НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

обязательного обнаружения с видовой идентификацией возбудителя в сочетании с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Регламентированы правила сбора диагностического материала с целью культивирования возбудителя: материал (мокрота, жидкость БАЛ, смыв из бронхов, содержимое операционного материала, содержимое свища, отделяемого раны и т. д.) помещают в стерильные герметичные одноразовые контейнеры с исключением потенциальных источников загрязнения, особенно водопроводной воды и фиксаторов. Для диагностики МБ с поражением респираторной системы предпочтителен не менее чем 3-кратный сбор мокроты в разные дни. Весьма важным моментом бактериологического исследования является типирование НТМБ до вида. Так, разные виды культур, выделенные однократно из нескольких образцов, у больного с МБ, предположим, вызванного *M. abscessus*, не нуждаются в дальнейшей идентификации и клинической значимости не имеют.

В РФ для выделения и идентификации НТМБ разработан алгоритм, включающий культивирование диагностического материала в жидкой (Миддлбрук 7Н9 – М7Н9) в автоматизированной системе *BACTEC™ MGIT™ 960* (BD, США) и на плотных (Левенштейна–Йенсена и Финн-П) питательных средах, идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическим (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и биохимическим методами с субкультивированием на чашках с плотной агаровой средой 7Н11 для обнаружения «смешанных» микобактериальных популяций, контаминации в жидкой питательной среде и предварительной видовой идентификации микобактерий [128].

Микробиологические (культурально-морфологические и биохимические) методы идентификации НТМБ до вида обладают рядом ограничений, и в настоящее время рекомендуется заменить их молекулярно-биологическими.

Видовую идентификацию НТМБ возможно проводить и с помощью молекулярно-генетических методов, таких как:

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени;
- ПЦР в сочетании с гибридным анализом;
- ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом;
- секвенирование [83].

В настоящее время в мировой и российской практике применяют молекулярно-генетические методы, преимущественно тест-системы «Биочип IMS» (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, РФ) и *GenoType CM/AS* (HainLifeScience, Германия), которые отличают простота и удобство использования. Данные тест-системы основаны на методе ПЦР в сочетании с рестрикционным и гибридным анализом на стрипах. В качестве генетической мишени для определения вида микобактерий используются видоспецифические после-

довательности межгенной области 16S-23S rRNA. *GenoType CM* позволяет идентифицировать 13 видов наиболее часто встречаемых НТМБ, *GenoType AS* – редкие виды.

Лекарственную чувствительность (ЛЧ) выделенных НТМБ до недавнего времени исследовали в жидких (*BACTEC MGIT-960*) и на плотных средах с использованием критических концентраций (КК), установленных для *M. tuberculosis*, так как для НТМБ оценочные критерии ЛЧ не были разработаны. Метод качественного (наличие или отсутствие) определения ЛЧ НТМБ с помощью тест-системы *Sensititre* также применяли до недавних лет. В настоящее время ЛЧ НТМБ определяют методом 2-кратных серийных разведений в жидкой питательной среде Мюллера–Хинтона с помощью тест-системы *Sensititre SloMyco* для медленно растущих и *Sensititre RapMyco* для быстро растущих НТМБ (*TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd.*, Великобритания). Штаммы НТМБ, выделенные в жидких и на плотных питательных средах, культивируют в бульонной среде при 37 °С в полистироловых планшетах, в лунки которых внесены антибактериальные препараты в разных концентрациях. Оценивают чувствительность к АБП быстро растущих микобактерий на 4–7-й дни, медленно растущих – на 7–12-й дни. КК лекарственных препаратов для определения ЛЧ НТМБ не разработаны. В качестве оценочного критерия используют рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*) значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), указывающие на чувствительность и устойчивость к данному препарату, и соотносят с фармакокинетикой лекарственного средства [84, 129, 130].

Использование тест-системы *Sensititre* позволяет определить ЛЧ клинических изолятов НТМБ к большому числу антибактериальных препаратов, как противотуберкулезных, так и широкого спектра действия, показанных для лечения МБ. Кроме того, этот метод исследования является количественным, поскольку результаты, полученные с его помощью, дают представление о степени чувствительности и устойчивости изученного изолята НТМБ. ЛЧ медленно растущих НТМБ проводят к нескольким концентрациям (6–11) 13 антибактериальных препаратов: амикацина (AMI) – 1,0–64,0 мкг/мл; доксициклина (DOX) – 0,12–16,00 мкг/мл; изониазида (INH) – 0,25–8,00 мкг/мл; кларитромицина (CLA) – 0,06–64,00 мкг/мл; линезолида (LZD) – 1,0–64,0 мкг/мл; моксифлоксацина (MXF) – 0,12–8,00 мкг/мл; рифабутина (RFB) – 0,25–8,00 мкг/мл; рифампицина (RIF) – 0,12–8,0 мкг/мл; стрептомицина (STR) – 0,5–64,0 мкг/мл; триметоприм + сульфаметоксазол (SXT) – 0,12–8,00 + 2,4–152,0 мкг/мл; ципрофлоксацина (CIP) – 0,12–16,00 мкг/мл; этамбутола (EMB) – 0,5–16,0 мкг/мл; этионамида (ETH) – 0,3–20,0 мкг/мл. Для быстро растущих НТМБ – 15 антибактериальных препаратов:

амикацин (AMI) 1,0–64,0; амоксициллин + клавулановая кислота (AUG2) 2,0–64,0; доксициклин (DOX) – 0,12–16,0; имипенем (IMI) – 2,0–64,0; кларитромицин (CLA) – 0,06–16,0; линезолид (LZD) – 1,0–32,0; миноциклин (MIN) – 1,0–8,0; моксифлоксацин (MXF) – 0,25–8,0; тигециклин (TGC) – 0,015–4,000; тобрамицин (TOB) – 1,0–16,0; триметоприм + сульфаметоксазол (SXT) – 0,25–8,00 + 4,8–152,0; цефепим (FEP) – 1,0–32,0; цефоксидин (FOX) – 4,0–128,0; цефтриаксон (AXO) – 4,0–64,0; ципрофлоксацин (CIP) – 0,12–4,00.

В связи с широкой устойчивостью НТМБ к препаратам и ограничением арсенала антибиотиков появились исследования по изучению спектра МИК нового противотуберкулезного препарата бедаквила в отношении медленно- и быстрорастущих микобактерий [85–89].

Лучевая диагностика

Методы лучевой диагностики позволяют визуализировать характер и распространенность воспаления при МБ органов дыхания, определить показания к этиотропной терапии и оперативному вмешательству. Следует особо выделить скрининговое рентгенологическое исследование (цифровую рентгенографию и флюорографию в современных условиях), однако приоритетной остается компьютерная томография (КТ), позволяющая неинвазивным способом детально визуализиро-

вать патологические изменения тканей и органов грудной клетки.

Рентгенологические проявления МБ легких так же полиморфны, как и клинические [7, 29, 79]. Картина МБ при КТ высокого разрешения (КТВР) неотличима от наблюдаемой у пациентов с легочным туберкулезом [90]. В отличие от фиброзно-кавернозного туберкулеза, при заболеваниях легких, вызванных НТМБ, полости чаще с тонкими стенками без перифокального воспаления, отсутствует бронхогенное обсеменение, часто над пораженными участками легких развиваются плевральные спайки различной степени выраженности. Иногда наблюдают уплотнения или одиночные фокусы без деструкции [91, 92]. Очаговые изменения, визуализирующиеся при КТВР, локализуются преимущественно в средних и нижних отделах легких, сочетаются с бронхоэктазами.

Рентгенологическими формами МБ, вызванного медленно растущими *MAC*, являются множественные уплотнения и/или бронхоэктазы (рис. 6), полостные образования с фиброзными стенками и одиночные очаговые тени [93]. При КТВР рентгенологическая картина *MAC*-воспаления сходна с уплотнениями, сопровождающими бронхоэктатическую болезнь [94]. У пожилых некурящих женщин микобактериоз, вызванный *MAC*, рентгенологически может проявляться 2-сторонними узелковыми и интерстициальными изменениями легочной паренхимы [95, 96].

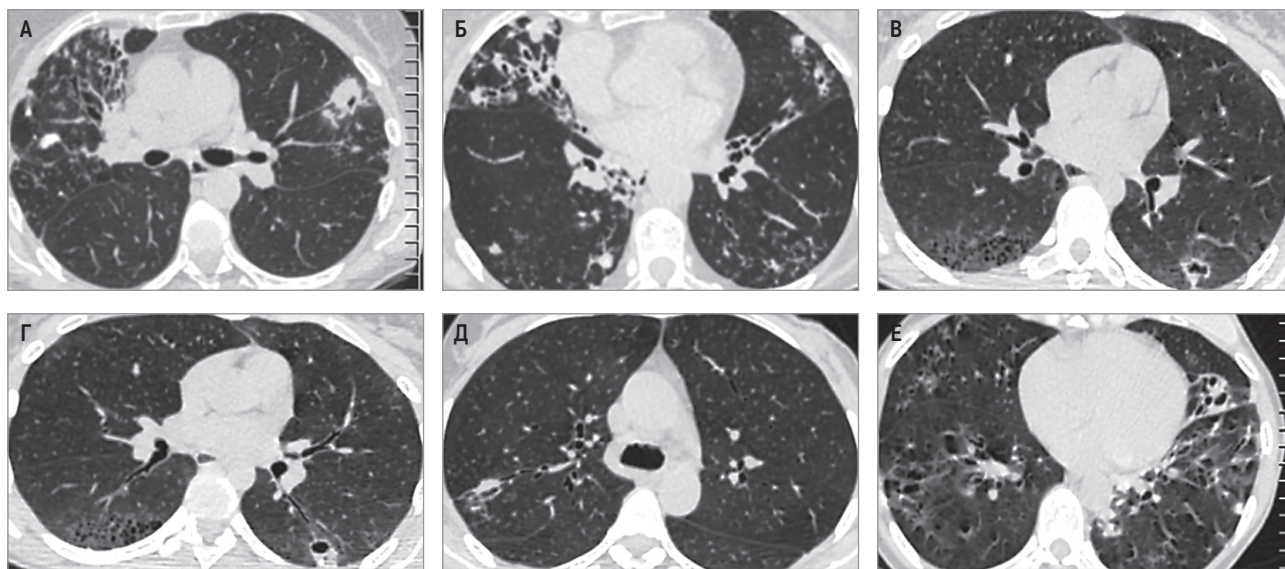


Рис. 6. Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *MAC*: А, Б – на фоне деформированного легочного рисунка за счет уплотнения перибронховаскулярного интерстиция определяются полиморфные очаги в S_6 левого легкого с распадом; В, Г – полость с дренирующим бронхом в S_6 левого легкого с утолщенными стенками на фоне локального пневмофиброза; Д, Е – 2-сторонние бронхоэктазы, часть из которых заполнена воспалительным содержимым; Ж, З – в S_1 правого легкого определяется полость с неравномерно утолщенными стенками, нижняя доля цирротически изменена, выявляются мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы с утолщенными стенками; И – на фоне уплотненного внутридолькового интерстиция в S_2 и средней доле правого легкого единичные, субплеврально расположенные очаги; К – в нижней доле правого легкого интерстициальные изменения – интралобулярные узелки, мелкие мешотчатые бронхоэктазы; Л, М, Н – в S_2 правого легкого участок консолидации легочной ткани с расширенными деформированными просветами бронхов; в S_5 справа и язычковых сегментах левого легкого определяются мешотчатые бронхоэктазы; слева в S_6 – зона локального пневмофиброза; О – в S_{2-3} правого легкого субплеврально расположены мелкие центрилобулярные очаги; П, Р – на фоне пневмофиброза в S_3 и средней доле правого легкого частично заполненные бронхоэктазы; С, Т – в S_{1-2} левого легкого крупный очаг с просветом мелкого бронха в медиальной части, в нижних отделах – зона локального линейного пневмофиброза; ателектаз средней доли справа с сужением и деформацией бронхов; У, Ф – в средней доле правого легкого на фоне утолщенного интерстиция определяются бронхоэктазы и центрилобулярные очаги

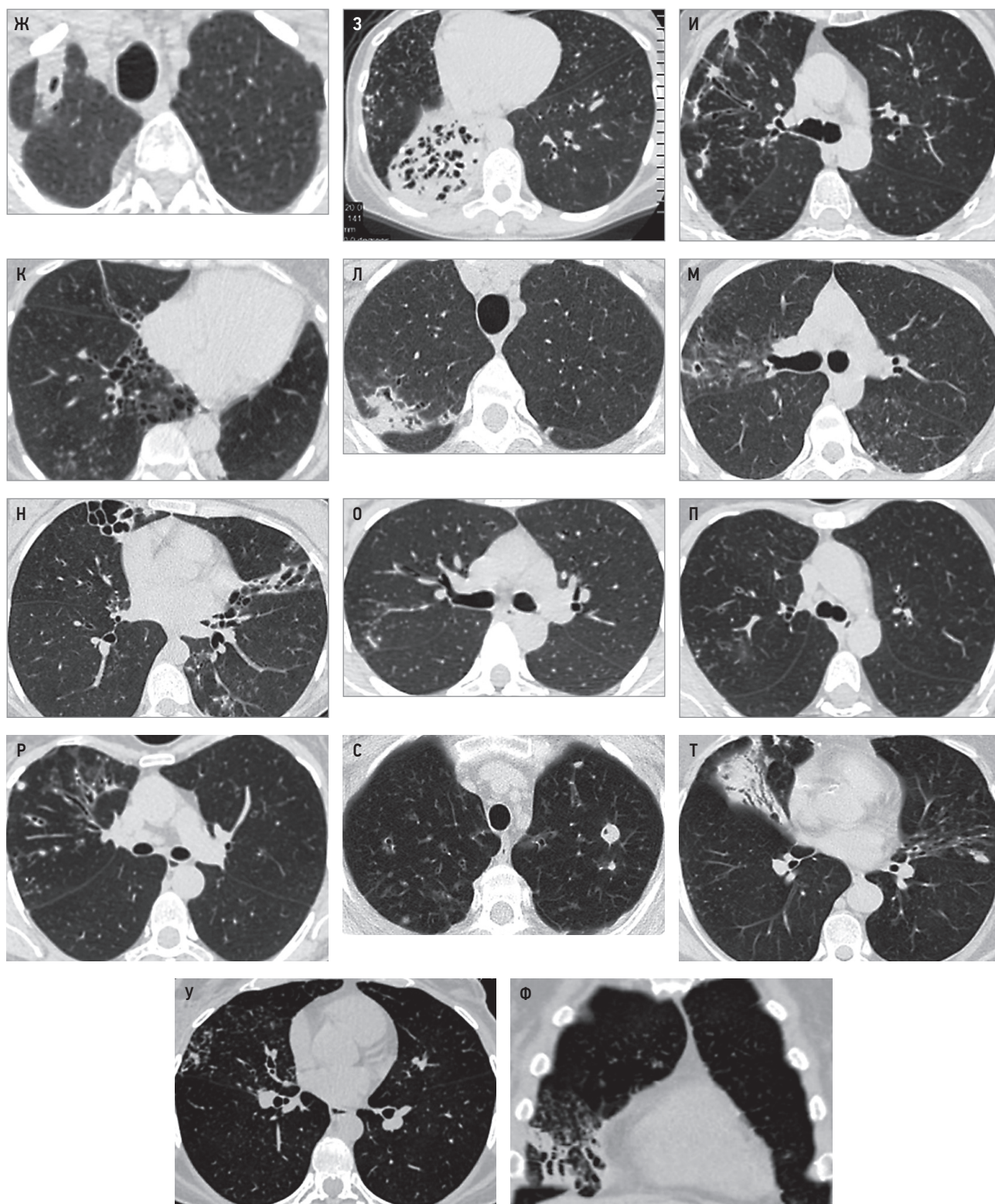


Рис. 6. Окончание

Полости при *MAC*-инфекции с фиброзными стенками расположены апикально, иногда достигают гигантских размеров, чаще встречаясь у курящих и злоупотребляющих алкоголем мужчин. При отсутствии лечения эта форма болезни, как правило, прогрессирует в течение 1–2 лет.

У подавляющего большинства больных с МБ, вызванным *M. kansasii*, рентгенологическая картина

идентична инфильтративному туберкулезу в фазе распада и обсеменения (рис. 7). У другой части пациентов рентгенологическая картина заметно отличается: иногда это полиморфные, сливающиеся очаги с наличием нескольких полостей распада с неравномерно утолщенными стенками; при поражении внутригрудных лимфатических узлов отмечена лимфогенная диссеминация с развитием

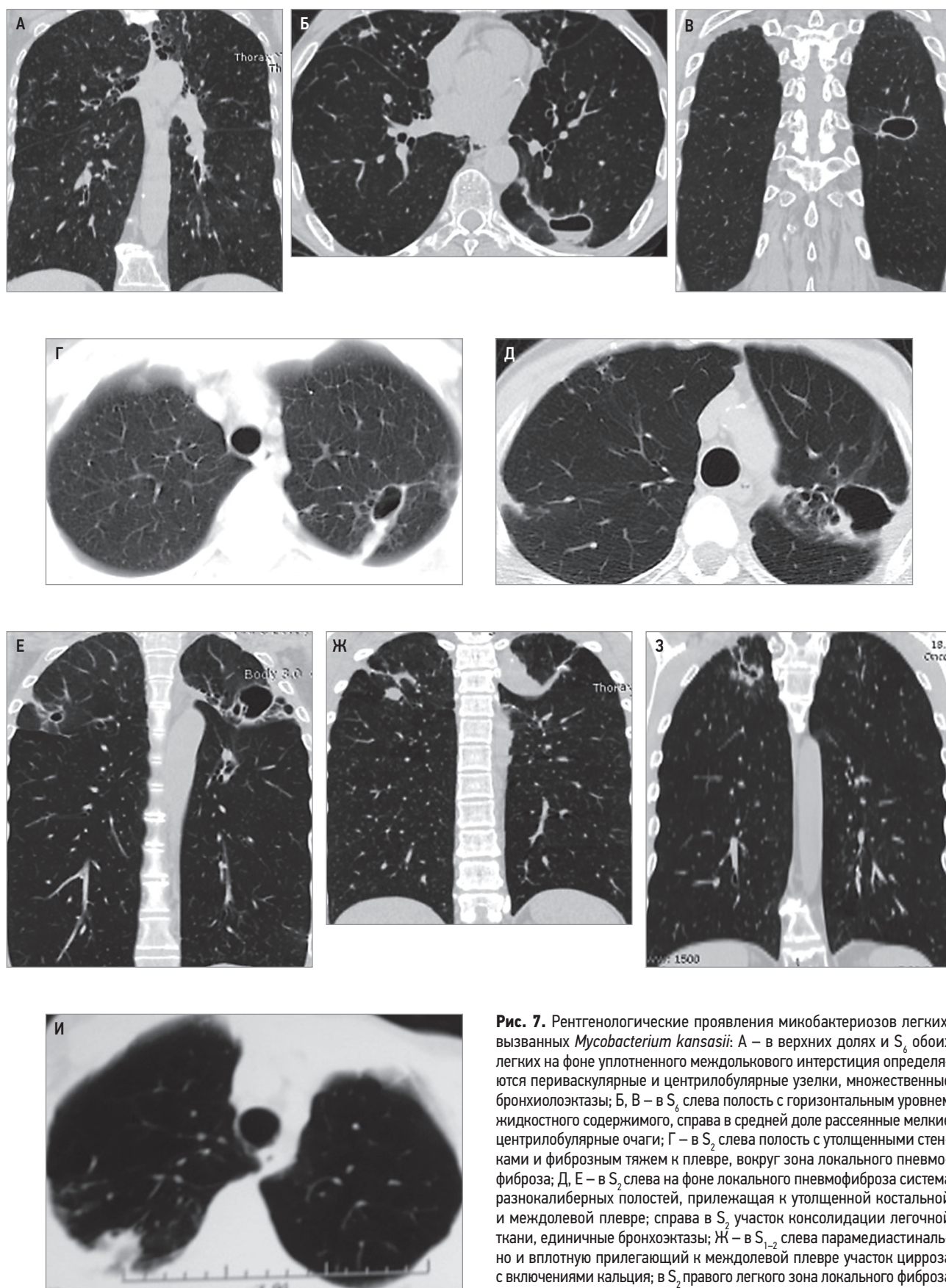


Рис. 7. Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium kansasii*: А – в верхних долях и S_6 обоих легких на фоне уплотненного междолькового интерстиция определяются периваскулярные и центрилобулярные узелки, множественные бронхиолоэктазы; Б, В – в S_6 слева полость с горизонтальным уровнем жидкостного содержимого, справа в средней доле рассеянные мелкие центрилобулярные очаги; Г – в S_2 слева полость с утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре, вокруг зона локального пневмофиброза; Д, Е – в S_2 слева на фоне локального пневмофиброза система разнокалиберных полостей, прилежащая к утолщенной костальной и междолевой плевре; справа в S_2 участок консолидации легочной ткани, единичные бронхоэктазы; Ж – в S_{1-2} слева парамедиастинально и вплотную прилегающий к междолевой плевре участок цирроза с включениями кальция; З – в S_2 правого легкого зона локального фиброза с мелкими плотными очагами; И – в S_2 справа на фоне локального пневмофиброза полость с неравномерно утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре; И – в S_2 субплеврально округлый участок консолидации легочной ткани

плеврита, поражением бронха и формированием участка уплотнения легочной ткани, сходного с легочным компонентом первичного туберкулезного комплекса; нередко на фоне ячеистой деформации легочного рисунка в обоих легких выявляют немногочисленные мелкие и среднего размера очаги, умеренные плевральные наслоения, 2-стороннюю эмфизему.

При МБ, вызванном *M. xenopi*, отмечают полиморфную легочную диссеминацию на фоне грубой деформации легочного рисунка, выраженных пнев-

москлеротических изменений (смещение корней легких, средостения, уменьшение в объеме долей легких, буллезная эмфизема), с наличием толстостенных полостей (рис. 8А, Б). Иногда отмечаются одиночные полости в уменьшенной доле легкого без очагов и инфильтрации (рис. 8В), с обсеменением окружающей легочной ткани (рис. 8Г–Е), редко — одиночный фокус с просветлением в центре.

В случае МБ, связанного с быстрорастущими микобактериями, рентгенологическая картина представлена очагами и фокусами преимущественно

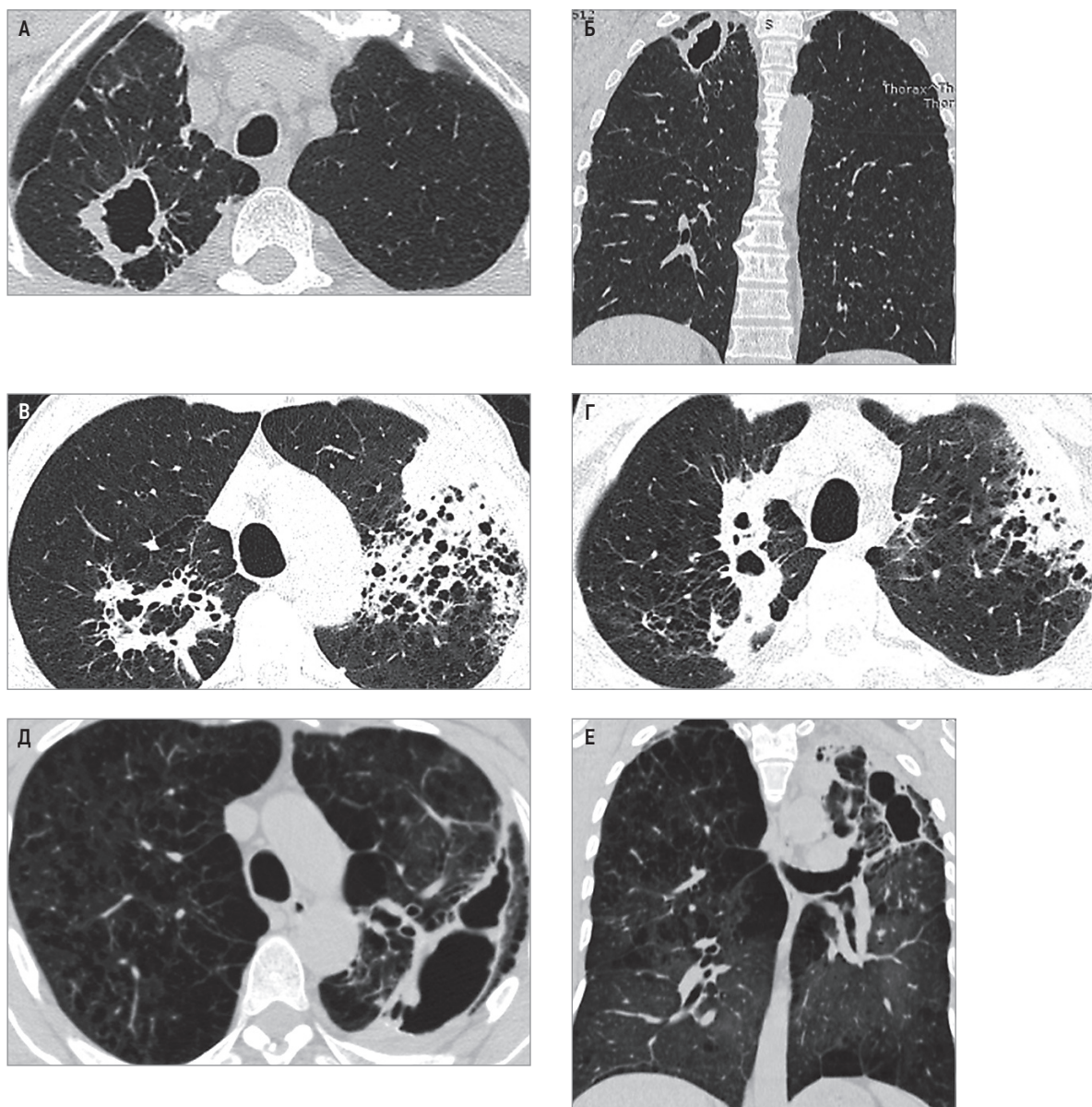


Рис. 8. Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium xenopi*: А, Б – в S_{1-2} справа неправильной формы полость распада с неравномерно утолщенными стенками, фиброзными тяжами к междолевой плевре и мелкими очагами в окружающей ткани; В, Г – на фоне буллезной эмфиземы парамедиастинально в S_{1-2} правого легкого определяются инфильтраты округлой формы с распадом; слева кистозная гипоплазия легочной ткани с участками инфильтрации в субплевральных отделах; Д, Е – плевропневмоцирроз S_{1-3} слева, система полостей с неравномерно утолщенными стенками, единичные мелкие очаги, пятнистые двусторонние уплотнения в легочной ткани по типу «матового стекла»; Ж – в S_{1-2} правого легкого гигантская полость с подрывными внутренними контурами, мелкие очаги с обеих сторон; З, И – в средней доле справа и язычковых сегментах левого легкого цирротические изменения с деформированными сближенными бронхами, по ходу последних определяются мелкие очаги; в S_6 справа фокус консолидации легочной ткани, окруженный деформированным уплотненным интерстицием; К, Л – слева в S_2 полость с толстыми фиброзными стенками, прилежащая к утолщенной плевре; в S_3 субплевральный участок консолидации легочной ткани; М, Н – на фоне пневмоплеврофиброза в верхних отделах правого легкого определяются отдельные немногочисленные очаги

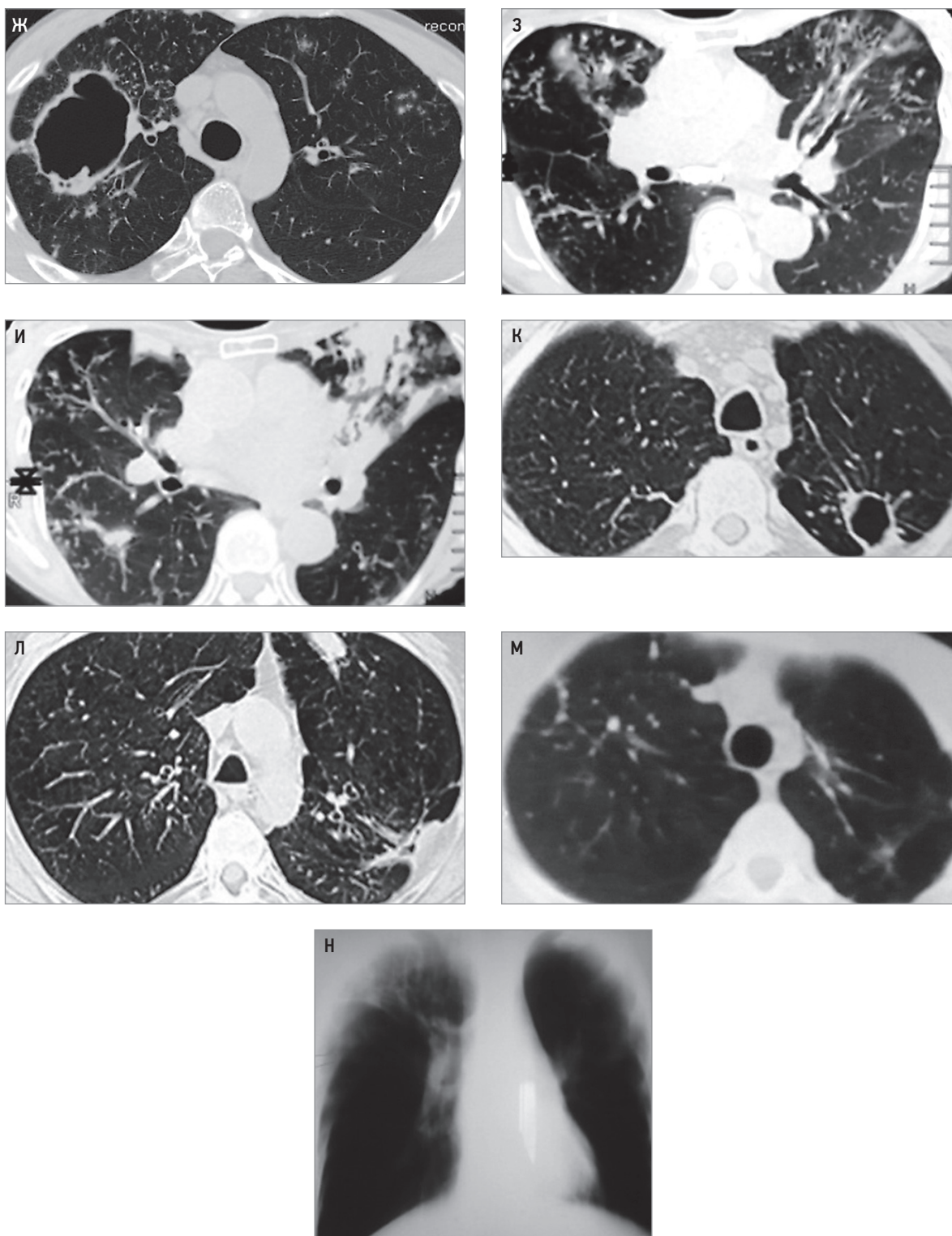


Рис. 8. Окончание

в верхних отделах легких; деструкция отмечена только в 15% случаев [97].

При *M. fortuitum complex* в качестве этиологического агента рентгенологически отмечается полиморфная диссеминация, в т. ч. с однородными фокусами среднего размера; реже встречаются односторонние множественные полиморфные полости с бронхоэктазами при выраженных плевральных на-

слоениях, одиночные однородные фокусы, полости неправильной формы с тонкими стенками на фоне ячеистой деформации легочного рисунка (рис. 9).

Для МБ, вызванных *M. chelonae complex*, характерно диссеминированное поражение легких на фоне бронхоэктатических изменений. Деструкция отмечена только в 15% случаев, множественные полости распада – редкое явление [82] (рис. 10).

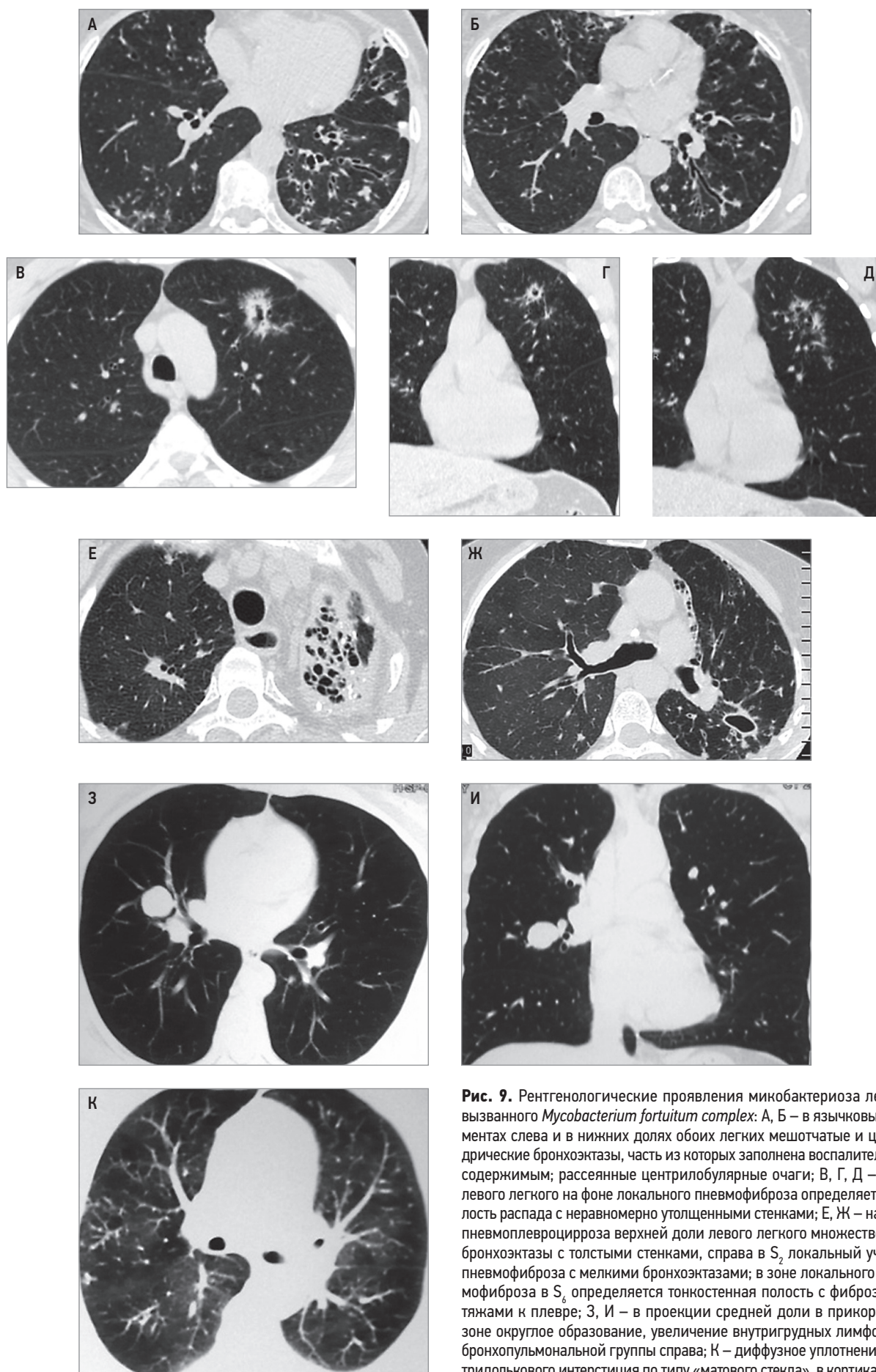


Рис. 9. Рентгенологические проявления микобактериоза легких, вызванного *Mycobacterium fortuitum complex*: А, Б – в языковых сегментах слева и в нижних долях обоих легких мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы, часть из которых заполнена воспалительным содержимым; рассеянные центрилобулярные очаги; В, Г, Д – в S₁₋₃ левого легкого на фоне локального пневмофиброза определяется полость распада с неравномерно утолщенными стенками; Е, Ж – на фоне пневмоплеврорцирроза верхней доли левого легкого множественные бронхоэктазы с толстыми стенками, справа в S₂ локальный участок пневмофиброза с мелкими бронхоэктазами; в зоне локального пневмофиброза в S₆ определяется тонкостенная полость с фиброзными тяжами к плевре; З, И – в проекции средней доли в прикорневой зоне округлое образование, увеличение внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа; К – диффузное уплотнение внутридолевого интерстиция по типу «матового стекла», в кортикальных отделах множественные Y-образные образования (заполненные воспалительным содержимым бронхиолы)

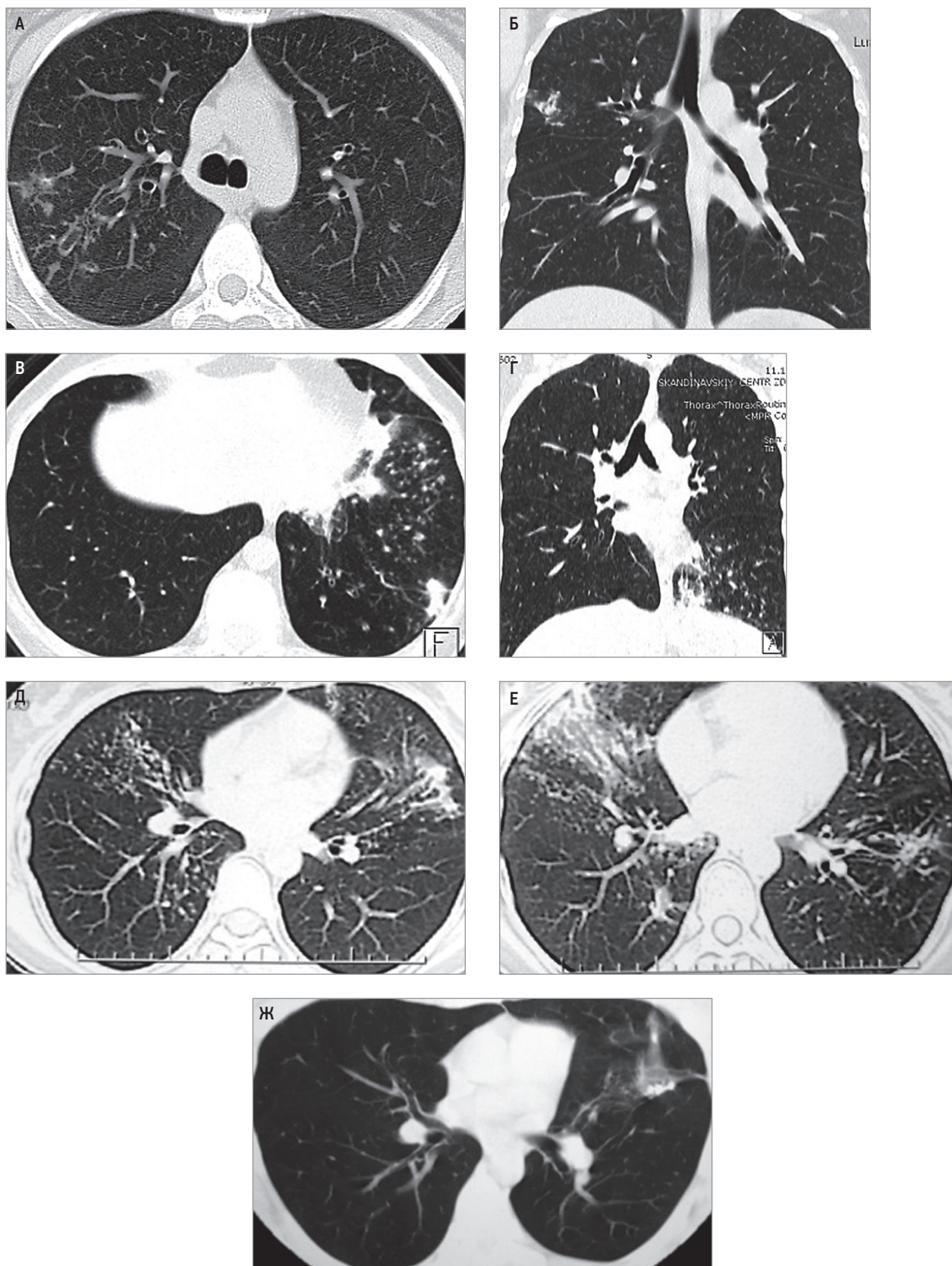


Рис. 10. Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium chelonae* complex: А, Б – в S₂ правого легкого пятнистые уплотнения междолькового интерстиция, на фоне которых определяются деформированные субсегментарные бронхи с единичными бронхоэктазами; В, Г – в левом легком участки консолидации легочной ткани, чередующиеся с мелкими очагами на фоне перибронхиальных уплотнений интерстиция и мелких бронхоэктазов; Д, Е – в язычковых сегментах левого легкого и средней доле справа участки уплотнения легочной ткани с воздушными просветами деформированных бронхов, множественные рассеянные мелкие очаги; Ж – в зоне послеоперационного механического шва в S₃ слева определяется уплотнение легочной ткани с фиброзными тяжами к плевре

Иммунологическая диагностика

Диагностическое значение кожных тестов с туберкулином и различными белковыми компонентами НТМБ остается спорным [98, 99]. Считают, что проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой неинформативна при МБ. Однако если при характерных клинико-рентгенологических проявлениях и положительном результате микроскопии мокроты туберкулиновая проба дает отрицательный результат, то с большей степенью вероятности можно говорить о МБ [27].

В связи с высокой распространенностью в природе сенсibilизация взрослого населения одновременно к нескольким видам НТМБ весьма высока. Помимо этого многие НТМБ обладают перекрестной реактивностью с *M. tuberculosis*. В частности, те антигены, которые используют в тестах оценки продукции интерферона- γ (ESAT-6, CFP-10), содержатся в *M. kansasii*, *M. marinum* и др. [100]. Ряд исследователей считают, что кожные пробы с соответствующими антигенами информативны у детей раннего возраста с целью дифференциальной диагностики с туберкулезом [1].

В России не зарегистрированы и не используются иммунологические тесты для диагностики МБ. В США применяют кожные пробы с PPD-B (очищенный протеин *M. intracellulare*), PPD-G (протеин *M. scrofulaceum*), ИФА-тесты (антитела к *M. avium*, *M. marinum*) [98, 101, 102].

Лечение

Лечение МБ достаточно сложное, обусловлено длительными сроками; многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко являются дорогостоящими и плохо переносятся из-за побочных эффектов [7, 29, 79, 103]. В мировой практике предложены схемы лечения МБ в зависимости от наиболее часто встречающихся возбудителей [7, 29, 79, 104].

Терапия самого распространенного в мире и России легочного МБ, вызванного медленнорастущими МАС, — весьма трудоемкая задача: начальный коэффициент конверсии мокроты высокий, но в дальнейшем редко удается добиться успеха в по причине отсутствия антимикробных препаратов с низкой токсичностью и хорошей переносимостью [105]. Рекомендована комбинация рифампицина, этамбутола, макролида в сочетании с амикацином при тяжелом течении, а наличие устойчивости к макролидам допускает замену последнего на изониазид или фторхинолон [7, 29, 79].

При легочных инфекциях, вызванных медленнорастущими *M. kansasii*, в схему лечения включают рифампицин и этамбутол в сочетании с изониазидом [106]. Для пациентов, не переносящих один из этих препаратов, разумной альтернативой может быть кларитромицин, но его эффективность не установлена клиническими исследованиями.

Этиотропная терапия медленнорастущих *M. xenopi* МБ включает рифампицин, этамбутол, макролид, а также моксифлоксацин или изониазид. При тяжелом течении болезни рекомендовано добавить аминогликозиды.

Частые быстро растущие возбудители МБ — *M. fortuitum complex*, *M. abscessus complex* и *M. chelonae complex* — чувствительны к антимикробным средствам широкого спектра действия [107]. При инфекции *M. fortuitum complex* предложены комбинации ≥ 2 антибиотиков: амикацина в сочетании с высокой дозой цефокситина, химиотерапия с включением тигециклина, препаратов из группы карбапенемов [108, 109]. Поскольку респираторную инфекцию *M. chelonae complex* связывают с инфицированными инородными телами (имплантаты), длительным использованием катетеров, лечение показано после удаления последних. Есть наблюдения успешного излечения комбинацией макролида и амикацина, сочетания их с фторхинолоном, включение кларитромицина, имипенема, тигециклина в схему [110–112].

Анализ генома *M. abscessus complex* выявил повышенную вирулентность в моделях на мышах, а МБ у человека, вызванный данным возбудителем, характеризуется неблагоприятным течением и исходом [5]. Схема лечения включает введение амикацина, тигециклина, имипенема и прием кларитромицина в сочетании с линезолидом, миноциклином, моксифлоксацином [113].

Несмотря на наличие стандартных схем лечения МБ, рекомендуемых ATS и IDSA (2007, 2020) при широком разбросе устойчивости к препаратам НТМБ, предпочтителен индивидуальный режим приема антибактериальных средств с учетом ЛЧ выделенного возбудителя. Поскольку при торпидном течении процесса с минимальными клиническими проявлениями лечение связано с большим риском, нежели сама болезнь, необходимы четкие и конкретные показания к многокомпонентной антибактериальной терапии [114].

В отечественной практике на основании мирового опыта сформулированы показания для системной длительной этиотропной терапии:

- прогрессирование рентгенологических изменений в виде появления или увеличения полости (полостей) деструкции;
- в сочетании с бактериовыделением и появлением и/или персистированием клинической симптоматики.

Систематизация объема АБП предложена по критерию ЛЧ возбудителей МБ в конкретном регионе методом кластерного анализа, на основе которой сформирована предположительная схема химиотерапии [127] (табл. 3).

Больные с МБ 3 кластеров достоверно различаются по возрастному, половому признакам и клинико-рентгенологическим проявлениям:

- 1-я группа (кластер 1) — мужчины в возрасте < 50 лет, без контакта с больными туберкулезом,

Таблица 3. Кластеры антибактериальных препаратов в порядке убывания частоты лекарственной чувствительности возбудителей при микобактериозах органов дыхания

Кластер	Антибактериальные препараты
1	Этамбутол, канамицин, капреомицин, фторхинолон, рифампицин, протиионамид, циклосерин
2	Кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид, амикацин
3	Фторхинолон, циклосерин, кларитромицин, протиионамид, рифампицин, капреомицин, линезолид

без заболеваний органов дыхания, без клинических и лабораторных проявлений, преимущественно с неоднородными фокусными изменениями в легких, очагами;

- 2-я группа (кластер 2) – преимущественно женщины, контактировавшие с больными туберкулезом, с хроническими заболеваниями органов дыхания, с респираторными и интоксикационными жалобами, лабораторными проявлениями активности, однородными фокусными изменениями в легких;
- 3-я группа (кластер 3) – женщины в возрасте > 50 лет, с жалобами на кашель с отделением мокроты и лихорадкой, перенесенным туберкулезом в анамнезе с исходом в кальцинаты, деформацию корней легких и характерные посттуберкулезные

эндоскопические изменения (пигментные пятна на слизистой оболочке бронхов).

У пациентов с тотальной устойчивостью и/или стойкими и выраженными нежелательными реакциями к антибактериальным препаратам, в качестве противомикробной весьма привлекательна бактериофаговая терапия [115, 116]. Несмотря на невысокую эффективность, отмечено отсутствие побочных реакций и устойчивости к фагам при данной терапии [117]. Поскольку ЛЧ НТМБ к фагам различна, необходим подбор терапевтически полезных фагов к различным возбудителям микобактериозов.

Для надежной санации очагов инфекции в легких консервативную терапию сочетают с оперативным лечением [118–122]. Показания к операции включают в себя непереносимость антибактериальных препаратов, массивное бактериовыделение, прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений МБ (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т. д.) [123].

Во всех остальных случаях лечение больного МБ целесообразно ограничить коротким курсом антибиотиков широкого спектра действия (для купирования неспецифического острого или хронического воспаления) в сочетании с симптоматической и патогенетической терапией. Особенно данные принципы лечения касаются группы пациентов пожилого

Таблица 4. Советы пациентам по питанию для восстановления веса (по Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al., 2022 [124])

Советы по питанию	Поведенческие советы по приему пищи
Ограничьте употребление некалорийных напитков, таких как вода, кофе, чай и диетическая газировка	Питайтесь часто и понемногу, 4–6 раз в день, включая основные приемы пищи и перекус
Избегайте обезжиренных продуктов с низким содержанием жира и диетических продуктов. Добавляйте напитки с более высоким содержанием калорий и/или белка: молоко, нецитрусовые соки	Поручайте семье и друзьям готовить или заказывать еду, а также пополнять запас продуктов по мере необходимости
Смешивайте домашние высококалорийные смузи с добавлением протеинового порошка. Стремитесь к потреблению ~ 500 ккал за 1 основной прием пищи, употребляя высококалорийные, но полезные продукты	Посоветуйтесь с врачом о способах облегчения желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота и запор, способных негативно повлиять на аппетит
Включите в рацион высококалорийную здоровую пищу: авокадо, консервированный тунец, творог, сухофрукты, несладкий йогурт, орехи, ореховое масло (арахисовое или миндальное), семена и полезные жиры, такие как оливковое, рапсовое масло и рыбий жир	Если чувствуете металлический привкус, попробуйте использовать деревянную посуду вместо металлической
Перекусывая между приемами пищи, стремитесь к уровню 250 ккал	Если ваше чувство вкуса ухудшилось, попробуйте добавлять в пищу специи и приправы, чтобы сделать ее более привлекательной. Сладкие добавки, такие как кленовый сироп, стимулируют вкус. Жиры, такие как оливковое масло, улучшают его
Используйте усилители калорийности: 1 стакан цельного молока – 150 ккал; 1 стакан яблочного сока – 125 ккал; 1 авокадо – 210 ккал; 1/4 стакана мюсли – 130 ккал; 1/4 стакана орехов – 200 ккал; 1 ст. л. орехового масла (арахисового, миндального) – 90 ккал; 1 ст. л. оливкового масла – 120 ккал	<p>Попробуйте выполнять легкие упражнения, например 20 мин прогулки примерно за 1 ч до еды, чтобы стимулировать аппетит. Проконсультируйтесь с врачом перед началом программы упражнений</p> <p>Обратитесь к диетологу за дополнительными советами по планированию питания и индивидуальными рекомендациями</p> <p>Попробуйте вести дневник питания в течение 3 дней, фиксируя в нем все, что вы едите и пьете. Эти записи могут быть просмотрены лечащим врачом или диетологом</p>

возраста с полиморбидным фоном, нежелательными реакциями на антибиотики, с преимущественно хроническим течением микобактериального воспаления, что позволяет ограничить объем терапии до систематических реабилитационных программ с целью поддержания жизненно важных функций организма на стабильном уровне [124].

При отсутствии либо неполноте этиотропной терапии особую значимость приобретают лечебные мероприятия, направленные на повышение общей реактивности организма, местного иммунитета, активную санацию иных очагов инфекции, улучшение

дренажной функции бронхов, предотвращение ремоделирования легочной ткани и фиброобразования, купирование дыхательной недостаточности. Показаны методы немедикаментозной терапии: лечебная физкультура и физиотерапевтические процедуры, применение которых начинают после снижения активности микобактериального воспаления [124].

Низкий индекс массы тела коррелирует с распространенностью микобактериального воспаления в тканях, быстрым прогрессированием инфекции, плохим прогнозом и увеличением смертности [125, 126]. В данных условиях полноценное пита-

Таблица 5. Перечень продуктов и блюд, рекомендованных и не рекомендованных для восстановления веса при микобактериозе (по Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al., 2022 [124])

Типы продуктов	Примеры
Продукты, рекомендованные для восстановления веса	
Здоровые углеводы – источник витаминов, минералов, клетчатки, фитохимических веществ. Старайтесь о возможности сочетать их с белками	Крахмалистые овощи: батат, картофель, кабачки, кукуруза, зеленый горошек. Цельные фрукты: ягоды, банан, яблоко, груша, косточковые, цитрусовые, тропические фрукты. Бобовые: чечевица, фасоль, маш. Цельнозерновые продукты: овес, лебеда, коричневый рис, черный рис, булгур, ячмень, цельнозерновые продукты (хлеб и др.). Другое: попкорн, цельнозерновые хлопья для завтрака с 3 граммами клетчатки, хлеб на закваске
Полезные жиры, помогающие получить здоровые калории и усвоить питательные вещества	Оливковое масло, масло из виноградных косточек или масло авокадо для приготовления пищи, предпочтительно холодного отжима. Авокадо в качестве спреда, соуса или основы для сливочной заправки. Жирная рыба (арктический голец, сардины, сельдь, скумбрия, анчоусы). Орехи и семена (миндаль, фисташки, пекан, макадамия, кедровые орехи, грецкие орехи, кешью, тыквенные семечки, лен, чиа). Яйца (3–4 в нед. – при чувствительности к холестерину). Сливочное масло (по возможности от коров, питающихся травой). Кокосовое масло в умеренных количествах
Пробиотические продукты, способствующие здоровью микробиома, укреплению иммунитета	Маринованные овощи, квашеная капуста, кимчи. Йогурт, кокосовый йогурт, кефир, пахта, мисо, темпе, натто, чайный гриб. Добавки: безрецептурные пробиотики, содержащие несколько штаммов бактерий с дозой в млрд; время приема с антибиотиком \pm 3 ч*
Пробиотические продукты с высоким содержанием клетчатки, питающие бактерии, которые создают здоровый микробиом	Листовая зелень (одуванчик, кочанная капуста, листовая капуста, мангольд, руккола, шпинат, зелень горчицы). Спаржа, хикама, топинамбур, фенхель, китайская капуста, кресс-салат, листья салата. Чеснок, лук, лук-порей, зеленый лук, лук-шалот. Бананы, яблоки, груши. Свежие травы (петрушка, укроп, мята и др.)
Здоровые белки для удовлетворения повышенных потребностей при острой или хронической инфекции	Курица, рыба, мясо (> 100 г в 1 порции), яйца, молочные продукты (творог, греческий йогурт), бобовые, орехи и семена
Продукты, не рекомендованные для восстановления веса	
Углеводы, не имеющие питательной ценности: продукты, содержащие крахмал, добавки, наполнители, консерванты	Сладкие напитки: фруктовые соки, сладкая газированная или витаминизированная вода, подслащенный чай. Рафинированная мука: выпечка, кексы, рогалики, булочки, лепешки, белый хлеб, белая паста, белый рис, печенье и пирожные. Предпочтительны изделия из цельнозерновой муки. Многие безглютеновые продукты, такие как рисовая и тапиоковая мука (содержат безглютеновые крахмалы, лишены питательных веществ). Сладости: конфеты, шоколад (необходимо ограничить). Картофель фри, картофельные чипсы, упакованные продукты с высокой степенью переработки (нежелательны). Продукты, позиционируемые как «здоровые» или «диетические»: йогурты с сахаром, питательные батончики

Примечание: * – требует обсуждения с лечащим врачом.

ние с достижением суточной потребности в белках, витаминах и микроэлементах представляет собой весьма важный компонент лечения с целью нормального функционирования и восполнения клеточного состава и субстратов иммунной системы (табл. 4, 5) [124].

Литература

1. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* 2004; 25 (3): 283–295.
2. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol.* 1996. Rev 9. 177–215.
3. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15: 1–12.
4. Falkinham J.O. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin. Chest. Med.* 2002; 23: 529–551.
5. Bryant J.M., Grogono D.M., Rodriguez-Rincon D. et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016; 354: 751–757.
6. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44: 202–209.
7. Daley C.L., Iaccarino J.M.P., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(4): 905–913. doi: 10.1093/cid/ciaa1125.
8. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 107–159.
9. Primm T., Lucero C., Falkinham J.O. Impact on health of environmental mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17: 98–106.
10. Stahl D.A., Urbance J.W. The division between Fast- and Slow-Growing species corresponds to natural relationships among the Mycobacteria. *J. Bact.* 1990; 172(1): 116–124.
11. Вейсфеллер Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования. Будапешт: изд-во АН Венгрии, 1975.
12. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. 9-е изд. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и д. М. : Мир, 1997.
13. Dai J., Chen Y., Lauzardo M. Web-accessible database of hsp65 sequences from Mycobacterium reference strains. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(6): 2296–2303.
14. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(6): 1604–1613.
15. Donohue M. J., Wymer L. Increasing Prevalence Rate of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Five States, 2008–2013. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(12): 2143–2150.
16. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015; 36(1): 13–34.
17. Prevots D.R., Loddenkemper R., Sotgiu G., Migliori G.B. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(4): pii 1700374.
18. Wu J., Zhang Y., Li J. et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One* 2014. Oct. 16. doi: 10.1371/journal.pone.0109736.
19. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34(1): 87–94.
20. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *J. Korean Med. Sci.* 2005. 20(6): 913–925.
21. Lim A.Y.H., Chotirmall S.H., Fok E.T.K. et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1). doi: 10.1186/s12890-018-0637-1.
22. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15(10). 906–910.
23. Bodle E.E., Cunningham J.A., Della-Latta et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3). 390–396.
24. Jones M. M., Winthrop K.L., Nelson S.D. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One* 2018. Jun 13; 13(6): e0197976.
25. van Ingen J., Boeree M. J., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of Mycobacterium szulgai in the Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1200–1205.
26. Carneiro M. D.S., Nunes L.S., David S.M.M. et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2018; 44(2): 106–111.
27. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A. et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(6): 1102–1105.
28. Schoenfeld N., Haas W., Richter E. et al. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterioses pneumologie. 2016. 70(4): 250–276.
29. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72(Suppl.): ii1–ii64.
30. Moore J., Kruijshaar M. E., Ormerod L. et al. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. Health Protection, Agency Centre for Infections, Respiratory Diseases Department. Tuberculosis Section. *BMC public health.* 2010; 10: 612.

31. Shah N.M., Davidson J.A., Anderson L.F. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 195.
32. Dailloux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1211–1215.
33. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O. et al. Nontuberculous mycobacterial infections in a French hospital: a 12-year retrospective study. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0168290.
34. Mazza-Stalder J., Jatton-Ogay K., Nicod L. Non tuberculous mycobacteria pulmonary disease: what's new? *Service de pneumologie. Institut de microbiologie. CHUV Rev. Med. Suisse.* 2009; 5 (226): 2344–2346.
35. Andrejak C., Thomsen V.O., Johansen I.S. et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 514–521.
36. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009; 64: 502–506.
37. Shiva B., Tabarsi P., Marjani M., Masjedi M.R. Management and follow up of non-tuberculosis mycobacteria pulmonary infection in 55 infected cases in Iran. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(Suppl. 55): 4378s.
38. Varghese B., Enani M. A., Althawadi S. et al. *Mycobacterium riyadhense* in Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(10): 1732–1734.
39. Varghese B., Enani M. A., Shoukri M. et al. The first Saudi Arabian national inventory study revealed the upcoming challenges of highly diverse non-tuberculous mycobacterial diseases. *PLoS One Negl. Tro Dis.* 2018; 12(5): e0006515. doi: 10.1371/journal.pntd.0006515.
40. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H. et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16: 294–296.
41. Yoon H.J., Choi H.Y., Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 432.
42. Ko R.E., Moon S.M., Ahn S. et al. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung diseases in a tertiary referral hospital in Korea between 2001 and 2015. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(8): e65.
43. Ogawa K., Sano C. Strategies for *Mycobacterium avium* complex infection control in Japan: how do they improve the present situation? *Kekkaku.* 2013; 88(3): 355–371.
44. Ho N., Kurashima A., Morimoto K. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(6): 1116–1117.
45. Okamori S., Asakura T., Nishimura T. et al. Natural history of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary infection presenting with migratory infiltrates: a case report with microbiological analysis. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 2892–2899.
46. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(10): 1576–1583.
47. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб.: Медпресса, 2005.
48. Суркова Л.К., Сагальчик Е. Р., Борисенко Т.Д., Залуцкая О.М. Распространенность нетуберкулезных микобактерий, проблемы диагностики и лечения микобактериозов Вести национальной академии наук Беларуси. Минск, 2011. № 2. 12–18.
49. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В. и др. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(7): 61–62.
50. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А. и др. Выявление нетуберкулезных микобактерий в республике Марий Эл. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(2): 41–46.
51. Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н. и др. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. Пульмонология. 2022; 32(1): 95–102.
52. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 2: 8–14.
53. Falkinham J.O., Iseman M. D., de Haas P., van Soolingen D. *Mycobacterium avium* in a shower linked to pulmonary disease. *J. Water Health.* 2008; 2: 209–213.
54. Parker B.C., Ford M. A., Gruft H., Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. *AM. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128(4): 652–656.
55. Lake M. A., L.R., M. C.I., M. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection [Published online]. *Lowe BMC Med.* 2016. Mar 23.
56. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008; 133 (1): 243–251.
57. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M. et al. What Immunological Defects Predispose to Nontuberculosis Mycobacterial Infections? *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17(2): 100–109.
58. Shteinberg M., Stein N., Adir Y. et al. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(5):1702469. doi: 10.1183/13993003.02469-2017.
59. Song Y., Zhang L., Yang H. et al. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review. *Infect. Dis. (Lond).* 2018; 50(6): 409–416.
60. Skorberg K., Ruutu P., Tukiainen et al. Nontuberculous mycobacterial infection in HIV-negative patients

receiving immunosuppressive therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 14: 755–763.

61. Wu U.I., Holland S.M. A genetic perspective on granulomatous diseases with an emphasis on mycobacterial infections. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38(2): 199–212.

62. Namkoong H., Hasegawa N., Betsuyaku T. Susceptibility genes for nontuberculous mycobacterial disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017; 40(1): 60–67. doi: 10.2177/jsci.40.60.

63. Mirsaedi M., Farshidpour M., Ebrahimi G. et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(4): 356–363.

64. Qvist T., Gilljam M., Jönsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *Journal of cystic fibrosis.* 2015; 14 (1): 46–52.

65. Viviani L., Harrison M. J., Zolin A. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (5): 619–623.

66. Kartalija M., Ovrutsky A.R., Bryan C.L. et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(2): 197–205.

67. Jeon K., Kim S.Y., Jeong B.H. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: a case-control study. *Respirology.* 2013; 18.: 983–988.

68. Gelder C.M., Hart K.W., Williams O.M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to *Mycobacterium malmoense* pulmonary disease. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 2099–2102.

69. Matsuyama M., Matsumura S., Nonaka M. Pathophysiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease. *Respir Investig.* 2023; 61(2): 135–148. doi: 10.1016/j.resinv.2022.12.002.

70. Соловьева И.П., Батыров Ф.А., Пономарев А.Б., Федоров Д.Н. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний (Атлас. Для последипломного обучения специалистов научных, лечебных и учебных медицинских учреждений). М., 2005.

71. McGarvey J., Bermudez L.E. Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin. Chest Med.* 2002; 23(3): 569–583.

72. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation analysis of mycobacterial *ropB* genes and rifampin resistance using recombinant *Mycobacterium smegmatis* Antimicrob. Agents Chemother. 2012; 56 (4): 2008–2013.

73. Pelosi A., Smith D., Brammananth R. et al. Identification of a novel gene product that promotes survival of *Mycobacterium smegmatis* in macrophages. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31788.

74. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. Органы дыхания. М.: Медгиз, 1947. Т. III.

75. Bartralot R., Pujol R.M., García-Patos V. et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. *Comparative*

study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J. Cutan. Pathol.* 2000; 27(3): 124–129.

76. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких. *Архив патологии.* 2011; 5 (73): 12–16.

77. Зюзя Ю.Р., Кузина М. Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 4 (24): 4–14.

78. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94(9): 39–43.

79. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 367–416.

80. Winthrop K., McNelley E., Kendall B. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(7): 977–982.

81. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт *Практическая медицина.* 2011; 3 (51): 39–50.

82. Hazelton T.R., Newell J.D., Cook J.L. et al. CT finding in 14 patients with *Mycobacterium chelonae* pulmonary infection. *Amer. J. Roentgenol.* 2000; 175(2): 413–416.

83. Somoskovi A., Salfinger M. Nontuberculous mycobacteria in respiratory infections: advances in diagnosis and identification. *Clin. Lab. Med.* 2014; 34(2): 271–295.

84. Gail L., Woods M. D., Brown-Elliott B.A. et al. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard, M24A2E by Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. Report №: M24-A2 ISBN-10: 1-56238-746-4.

85. Brown-Elliott B., Phillely J., Griffith D. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017 (b); 61(2): 1798–1816. doi: 10.1128/AAC.01798-16.

86. Litvinov V., Makarova M., Kudlay D. et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(10). doi: 10.1099/jmm.0.001439.

87. Vesenbeckh S., Schönfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. *Eur. Respir. J.* 2017(a); 49(3): 1601969. doi: 10.1183/13993003.01969-2016.

88. Zhu R., Shang Y., Chen S. et al. In vitro activity of the Sudapyridine (WX-081) against Non-Tuberculous *Mycobacteria* isolated in Beijing, China. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10(6): e0137222. doi: 10.1128/spectrumM.01372-22.

89. Макарова М.В., Михайлова Ю.Д., Хачатурьянц Е.Н., Литвинов В.И. Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae abscessus*. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2022; 10(4): 42–49.
90. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14(6): 665–671.
91. Hartman T.E., Swensen S.J., Williams D.E. Mycobacterium avium-intracellulare complex: evaluation with CT *Radiology.* 1993; 187: 23–26.
92. Moore E.H. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance *Radiology.* 1993; 187: 777–782.
93. Ikeda M., Kobashi Y., Mouri K. et al. Clinical analysis of pulmonary Mycobacterium avium complex disease in Japan. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(Suppl. 56): 2708s.
94. Tsuji T., Tanaka E., Hashimoto S. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in diffuse panbronchiolitis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(Suppl. 56): 1730s.
95. Patz E.F., Swensen S.J., Erasmus J. Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacteria. *Radiol. Clin. North Am.* 1995; 33: 719–729.
96. Primack S.L., Logan M., Hartman T.E. et al. Pulmonary tuberculosis and Mycobacterium avium-intracellulare: a comparison of CT findings. *Radiology.* 1995; 194: 413–417.
97. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 1271–1278.
98. von Reyn C.F., Horsburgh C., Olivier K. et al. Skin test reaction to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5: 1122–1128.
99. Bottcher J., Gangl A. *Mycobacterium avium* ss *Paratuberculosis* combined serological testing and classification of individual animals and herds. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2004; 51: 443–448.
100. Kobashi Y., Mouri K., Yagi S. et al. Clinical evaluation of the QuantiFERON-TB Gold test in patients with non-tuberculous mycobacterial disease. *J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13 (11): 1422–1426.
101. Larrabee Jr.W.F., Talavera R. Skin sensitivity of adults on the isthmus of panama to Mycobacterium Xenopi Sensitin. *Am. J. of Tropical Med. and Hygiene.* 1981; 1(28): 106–109.
102. Khan K., Wang J., Marras T.K. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(3): 306–313.
103. Ku J.H., Henkle E., Aksamit T.R. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial (NTM) pulmonary infection in the US bronchiectasis and NTM registry: treatment patterns, adverse events, and adherence to American Thoracic Society / Infectious Disease Society of America Treatment Guidelines. For the Bronchiectasis and NTM Research Registry investigators. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(2): 338–341. doi.org/10.1093/cid/ciac788.
104. Johnson T.M., Byrd T.F., Drummond W.K. et al. Contemporary Pharmacotherapies for nontuberculosis mycobacterial infections: a narrative review. *Infect. Dis. Ther.* 2023. doi: 10.1007/s40121-022-00750-5.
105. Kim E.Y., Chi S.Y., Oh I.J. et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for *Mycobacterium avium complex* Pulmonary Dis. *Korean J. Intern. Med.* 2011; 26(1): 54–59.
106. Yan M., Brode S.K., Marras T.K. The other nontuberculous mycobacteria: clinical aspects of lung disease caused by less common slowly growing Nontuberculous Mycobacteria Species. *Chest.* 2022; 3692(22): 3894–3896. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.025.
107. Lange C., Böttger E.C., Cambau C. et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *The Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(7): e178–e190.
108. Wallace R.J.Jr., Brown B.A., Onyi G.O. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 773–775.
109. Hatakeyama S., Ohama Y., Okazaki M. et al. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 197.
110. Wallace R.J.Jr., Brown-Elliott B.A., Crist C.J. et al. Comparison of the in vitro activity of the glycol-cycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(10): 3164–3167.
111. Mycobacterium chelonae infections associated with facelifts: New Jersey, 2002–2003. Centers for Disease Control and Prevention *MMWR Morb. Mortal Wkly Re* 2004; 53; 192–194.
112. Akram S.M., Bhimji S.S. Mycobacterium Chelonae Source StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017. May 16.
113. Griffith D.E., Daley C.L. Treatment of Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Chest.* 2022; 161(1): 64–75. doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.035.
114. Carro M. L., Herranz B.E., Royo N.R. Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias. *Med. Clin. (Barc).* 2018; 150(5): 191–197.
115. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(1): S55–S68.
116. Meir M.P., Barkan D. Alternative and experimental therapies of Mycobacterium abscessus infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6793. doi:10.3390/ijms21186793.
117. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M. et al. Phage therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(1): 103–112. doi: 10.1093/cid/ciac453.

118. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древаль П.А. и др. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. Туберкулез и болезни легких. 2016; 5: 18–26.
119. Johnson M.M.P., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections J. Thorac. Dis. 2014; 6 (3): 210–219.
120. Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129(6): 1258–1265.
121. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. Ann. Thorac. Surg. 2004; 78(2): 399–403.
122. Kim J-Y., Lee H.W., Yim J-J., Kwak N. Outcomes of adjunctive surgery in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2022. S0012-3692(22)03907-1. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.037.
123. Nontuberculous Mycobacteriosis Control Committee of the Japanese Society for Tuberculosis; International Exchanging Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Guidelines for surgical therapy for pulmonary nontuberculous mycobacterial diseases. Kekkaku. 2011; 86. 41–42.
124. Youssefnia A., Pierre A., Hoder J.M. et al. Ancillary treatment of patients with lung disease due to non-tuberculous mycobacteria: a narrative review. J. Thorac. Dis. 2022; 14(9). 3575–3597. doi: 10.21037/jtd-22-410.
125. Ikegame S., Maki S., Wakamatsu K. et al. Nutritional assessment in patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Intern. Med. 2011; 50: 2541–2546.
126. Hayashi M.P., Takayanagi N., Kanauchi T. et al. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease AM. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 575–583.
127. Гунтупова Л.Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2020.
128. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
129. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М., 2014.
130. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic actinomycetes: approved standard. 2nd ed. M 24 – A2. CLSI, 2011.

Информация об авторах

Борисов Сергей Евгеньевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы

Гунтупова Лидия Доржиевна — д. м. н., зав. отделением легочного туберкулеза ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 267-57-92; e-mail: guntupov@mail.ru (SPIN-код: 3043-7777, AuthorID: 718274)

РАЗДЕЛ 14

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов, Л.Е. Паролина, О.В. Ловачева, Н.В. Кузьмина, Н.И. Клевно, М.В. Синицын, Д.В. Вахрушева, А.Е. Панова, О.Н. Отпущенникова, А.А. Родин

CHAPTER 1. RESPIRATORY TUBERCULOSIS

Irina A. Vasilyeva, Anastasia G. Samoilo, Vadim V. Testov, Liubov E. Parolina, Olga V. Lovacheva, Natalya V. Kuzmina, Nadezhda I. Klevno, Mikhail V. Sinitsyn, Diana V. Vakhrusheva, Anna E. Panova, Olga N. Otpushchennikova, Alexander A. Rodin

Этиология и патогенез

Впервые об этиологии туберкулеза 24 марта 1882 г. на заседании Берлинского физиологического общества доложил Роберт Кох (*Robert Heinrich Hermann Koch* [1843–1910]). Эту дату человечество отмечает ежегодно как Всемирный день борьбы с туберкулезом. Именно Р. Кох сформулировал принципы доказательности инфекционной природы туберкулеза: «...микроб должен всегда выделяться из организма больного; может быть получен в чистой культуре, а после введения чистой культуры животному он должен вызывать данную болезнь; из организма животного должен быть выделен тот же самый микроорганизм, что и от больных». В честь первооткрывателя возбудитель туберкулеза получил название «бацилла Коха», которое теперь используется лишь в историческом плане.

Уже на первых этапах изучения возбудителя исследователи отмечали различия морфологических и культуральных свойств клинических изолятов микобактерий (МБ) туберкулеза. Современная классификация МБ основывается на молекулярно-генетических (гомология 16S рРНК и других генов), морфологических и биохимических характеристиках его представителей. С точки зрения клинической значимости возбудителями туберкулеза являются МБ туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*), к которым относят облигатно-паразитические микобактерии, патогенные для человека и животных и объединяющие 10 видов МБ. Кроме *M. tuberculosis*, *M. africanum* и *M. bovis*, к МБ туберкулезного комплекса относят: *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedit*, *M. Caprae*, *M. origis*, *M. mungi*, *M. suricattae*. Общими свойствами *M. tuberculosis complex* являются их неподвижность, медленный рост на плотных средах (> 2 нед.), специфическое строение клеточной стенки и отсутствие пигментообразования. У представителей МБ туберкулезного комплекса отмечается чрезвычайно высокое сходство на уровне ДНК (идентичность последовательности составляет у видов > 99%) и наличие в ДНК вставочной последовательности 6110 (IS6110), отсутствующей у других видов МБ.

Геном микобактерий туберкулеза (МБТ) представлен кольцевой хромосомой (молекулярная масса генома *M. tuberculosis* H37Rv составляет $2,5 \times 10^9$ Да) и характеризуется высоким (65,6%) содержанием азотистых оснований гуанина (Г) и цитозина (Ц) — содержание ГЦ-пар > 50% характерно для грамположительных *Actinobacteria*; 98% генома составляют кодирующие последовательности.

Генетические исследования позволили выявить факторы вирулентности МБТ. Формирование вирулентного фенотипа *M. tuberculosis* определяют продукты генов, кодирующих уникальные компоненты клеточной стенки: поверхностные белки (Erp), белки-регуляторы метаболизма разветвленных жирных и миколовых кислот (Mas, Fad26, Fad28, FbpA, MmaA4, PcaA), транспортные белки и порины (MmpL7, OmpA), а также образование гликолипидов (LAM) и пептидогликанов, других метаболитов, подавляющих факторы иммунитета макроорганизма. Выявление различий в геномах между патогенными и непатогенными штаммами позволило разработать диагностическую систему, позволяющую выявлять иммунные реакции, связанные с инфицированием патогенными МБ туберкулезного комплекса. При этом для индукции иммунной реакции — реакции индукции интерферона (IFN) — применяются антигены, экскретирующиеся при участии системы ESX-1 (квантифероновый тест и T-SPOT, а также кожная проба Диаскинтест).

Микобактерии, относящиеся к виду *M. tuberculosis*, ответственны за > 90% всех случаев туберкулеза в мире, *M. africanum* вызывают до 50% случаев туберкулеза в Западной Африке. Распространенность заболеваний человека, обусловленных *M. bovis*, варьируется в различных регионах мира, составляя 1–10% от всех случаев туберкулеза. Атенуированный штамм вида *M. bovis* — *M. bovis* BCG (*bacillus Calmette–Guerin*), применяемый для вакцинации против туберкулеза, — был получен путем многократных пассажей на питательных средах из штамма *M. bovis* дикого типа.

Начало исследований патогенеза туберкулеза принадлежит одному из пионеров проведения кли-

нико-патологических корреляций *Рене Теофилю Гуа-цинту Лаэннеку* (1781–1826). Хотя он не мог указать причину этой болезни, но тщательно описал поражения легких у пациентов, умерших от чахотки, что знаменует собой начало нашего понимания патологических процессов при туберкулезе.

Патогенез туберкулеза следует рассматривать с позиций взаимодействия источника инфекции (чаще всего больного туберкулезом человека), выделяющего *M. tuberculosis* (МБТ) и реципиента (восприимчивого организма) при наличии благоприятных условий для передачи инфекции. Туберкулез может поражать любые органы и системы организма человека, однако в эпидемическом плане наиболее опасен туберкулез органов дыхания, когда заражение МБТ происходит аэрогенным путем при вдыхании воздушно-капельных частиц диаметром 1–5 микрон. Реже инфекция передается алиментарным (употребление в пищу молока и мяса больных туберкулезом животных), контактным (через поврежденную кожу и слизистые, а также при медицинских манипуляциях) путями и крайне редко – при внутриутробном заражении.

В патогенезе туберкулеза различают 2 этапа эволюции инфекции в организме: первичный период, когда происходит инфицирование макроорганизма, и вторичный период, который характеризуется развитием активного специфического процесса на фоне уже имеющейся иммунной перестройки макроорганизма. При попадании микобактерий туберкулеза в организм, независимо от входных ворот инфекции и путей проникновения, происходит первичная (облигатная) микобактериемия. Начиная с 7-го дня в силу естественной сопротивляемости организма к инфекции в органах начинаются процессы самоочищения (к 7–10-му дням МБТ выделяются всеми секреторными и экскреторными органами с мочой, слюной и т. д.). К 20–21-му дням органы очищаются от инфекции, МБТ сохраняются лишь в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (легкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, фимбриальный отдел маточных труб, увеальный тракт глаз); там они находят условия для существования, размножаются, накапливаются и на 4–6–8-й нед. наступает 2-я волна рассеивания инфекции. Весь этот период называется предаллергическим, поскольку происходит иммунная перестройка организма и туберкулиновые пробы отрицательны.

Повторное попадание МБТ в кровяное русло во время 2-й волны рассеивания действует как разрешающий фактор в сенсibilизированном первичном проникновении МБТ в организм и вызывает формирование аллергической перестройки организма. Разрешение 2-й волны микобактериемии обычно благоприятно: чаще всего организм справляется с инфекцией, и о заражении в таком случае судят лишь по появлению положительной туберкулиновой пробы; заболевание туберкулезом не развивается.

При наличии в организме мест с пониженной сопротивляемостью в результате предшествующих воспалительных процессов, травм и т. д. МБТ задерживаются в этих зонах – зачастую таковыми являются входные ворота инфекции. При аэрогенном пути распространения это легочная ткань, лимфоузлы средостения, где формируется локальный туберкулезный процесс. В течение аллергического периода (1–12 мес.) продолжается аллергическая перестройка с формированием иммунитета. Приобретенный противотуберкулезный иммунитет проявляется положительными туберкулиновыми пробами. Результат взаимодействия макро- и микроорганизма в это время может иметь следующие исходы.

1. У здоровых детей аллергический период имеет бессимптомное течение. Внедрение туберкулезной инфекции заканчивается аллергической перестройкой, организм нейтрализует инфекцию, заболевание не развивается.
2. В ряде случаев в аллергическом периоде у детей появляются жалобы и достаточно четко выраженные функциональные изменения, формируется ряд выраженных функциональных расстройств: субфебрильная температура, увеличение лимфоузлов, утомляемость и т. д. Развивается ранняя туберкулезная интоксикация (локальные изменения обычными методами исследования не выявляются).
3. Очень редко аллергический период совпадает с появлением локальных изменений и развитием первичного туберкулеза. Наблюдается чаще у маленьких ослабленных детей, живущих в условиях тяжелого туберкулезного контакта.

Таким образом, первичный период туберкулезной инфекции заканчивается состоянием инфицирования МБТ у подавляющей части взрослого населения стран с высоким бременем туберкулеза, лишь у 8–10 % возникает заболевание. При этом в подавляющем большинстве случаев под влиянием иммунной системы хозяина происходит эволюция возбудителя туберкулеза с переходом в нереплицирующееся (дормантное) персистентное состояние, которое может длиться годами. Дормантные МБТ толерантны к лекарственному воздействию, в отличие от устойчивых мутантов, не растут в присутствии антибиотиков, а в дальнейшем при повторном росте восстанавливают популяцию, сохраняющую ту же восприимчивость, что и исходная. С биологической точки зрения это свидетельствует о том, что выздоровление от туберкулезной инфекции не бывает полным.

В 1950–1960 гг. отечественным фтизиатром *А.И. Каграмановым* было создано учение о латентном микробизме как состоянии, при котором в тканях (преимущественно в лимфоузлах) находят МБТ, в то время как специфические морфологические изменения, характерные для туберкулеза, отсутствуют. К настоящему времени с помощью молекулярно-генетических методов доказано наличие ДНК

M. tuberculosis в различных органах, включая легкие, печень и селезенку латентно инфицированных людей. На основании результатов научных исследований в настоящее время широко внедрено понятие «латентная туберкулезная инфекция», которому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующее определение: «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза». При этом указывается, что в настоящее время нет средства прямого измерения степени инфицированности *M. tuberculosis* человеческого организма. Для развития ЛТИ имеют значение вирулентность и массивность выделения МБТ, продолжительность, частота контакта и физическая близость к заразному человеку.

Для развития состояния инфицированности доказано значение генетической предрасположенности к туберкулезу. Изучение > 100 генов в качестве кандидатов на предрасположенность к туберкулезу, в т. ч. с помощью полногеномных ассоциативных исследований, продемонстрировало сложную общую генетическую структуру восприимчивости или резистентности, при этом не выявлен какой-либо один доминирующий генетический фактор. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis* и отсутствующих в *M. bovis* (используемых в вакцине БЦЖ [BCG]) и большинстве *Nontuberculous mycobacteria* (нетуберкулезных микобактерий [НТМБ]), привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продуцировании лимфоцитами IFN- γ (*interferon-gamma release assays* – IGRA) в ответ на стимуляцию антигенами (белками CFP-10 и ESAT-6). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (*region of difference*) генома МБТ, отсутствующем в геноме *M. bovis* (BCG) и большинства НТМБ.

Разработанный и используемый в России последнее десятилетие Диаскинтест (тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным), который выявляет наличие иммунного ответа на микобактерии туберкулеза (наличие туберкулезной инфекции), в 2022 г. вошел в консолидированные методические рекомендации ВОЗ. Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок, содержащий два связанных между собой антигена – ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis* и *M. bovis*). Иммунологическая кожная проба позволяет со высокой точностью выявить латентную и активную туберкулезную инфекцию.

Приведенные тесты могут использоваться как альтернативные для диагностики туберкулезной инфекции. Активно изучается и обсуждается вопрос о том, что эти тесты выявляют не просто наличие инфицированности организма МБТ, но состояние активизации эндогенной инфекции с момента активного размножения бактериальной популяции.

Вторичный период туберкулеза может развиваться под действием экзогенных и эндогенных фак-

торов. В условиях эпидемического неблагополучия доминирующими являются экзогенные механизмы возникновения туберкулеза (суперинфекция), при улучшении эпидемической ситуации возрастает роль эндогенных путей реактивации туберкулеза.

Развитие вторичного туберкулеза, вызываемого реактивацией дормантных форм *M. tuberculosis*, характеризуется эволюционным течением патоморфологических изменений от малых гранулематозных с нарастанием казеозно-некротических, появлением деструктивных изменений. При этом происходит эволюция форм заболевания от очагового туберкулеза до инфильтративного с деструкциями в легких и генерализации процесса в случае выраженного иммунодефицита. Для вторичного туберкулеза не характерна склонность к спонтанной инволюции, возможна трансформация в хронические формы заболевания.

Иммунологический контакт между *M. tuberculosis* и макрофагами инициирует базисный для туберкулеза процесс – воспаление гранулематозного типа с привлечением моноцитов, трансформацией их в макрофаги формированием сначала неспецифической гранулемы, а затем, с появлением Th-лимфоцитов, сенсibilизированных к возбудителю, переходом в специфическую туберкулезную. Продукция цитокинов и хемокинов макрофагами, содержащими *M. tuberculosis*, приводит к привлечению эпителиоидных клеток, гигантских клеток Лангханса, мононуклеарных фагоцитов, фибробластов, а также Т- и В-лимфоцитов. Макрофаги обычно расположены в центре гранулематозной структуры, окруженной слоями многоядерных гигантских клеток, дендритных клеток и нейтрофилов. Самый внешний слой структуры окружен слоем Т-клеток, В-клеток и естественных клеток-киллеров, которые, как известно, являются основными продуцентами IFN- γ и распознают специфические пептиды, связанные с основными комплексами гистосовместимости. При нарушении баланса между иммунной системой и *M. tuberculosis* в гранулеме увеличивается казеозный центр, что в итоге приводит к альтернативно-некротическим тканевым реакциям и распространению *M. tuberculosis*. Повреждение ткани происходит в результате действия продуктов активированных макрофагов, таких как гидролитические ферменты, реактивные промежуточные продукты кислорода, оксида азота и провоспалительные цитокины. При развитии локальных легочных форм заболевания *M. tuberculosis* способствуют отложению липидов легочного сурфактанта в альвеолярных макрофагах и обструкции бронхов.

Молекулярно-генетические методы позволили доказать, что эндогенный путь развития вторичного туберкулеза имеет место только в $\sim 1/2$ случаев. Установлено, что у пациентов с вторичными формами туберкулеза часто регистрируются разные генотипы МБТ, что свидетельствует о повторном заражении, а не об активации эндогенной инфекции. Кроме

того, доказано, что заболевание может быть вызвано сразу несколькими штаммами МБТ или МБТ одного генотипа у одного пациента, в т. ч. с наличием лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых форм.

Реализация в организме как эндогенной, так и экзогенной суперинфекции возможна лишь при определенных условиях. Важную роль играют факторы, снижающие противoinфекционную защиту. К факторам, потенцирующим развитие вторичного туберкулеза, относят: эпидконтакт с больным туберкулезом (преимущественно с тяжелыми формами деструктивного туберкулеза), пролонгированный стресс, наличие сопутствующей патологии, часто с высокой степенью коморбидности (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ХОБЛ, ВИЧ-инфекция, лечение глюкокортикостероидами и др.), наличие остаточных изменений после перенесенного туберкулеза, возрастные периоды с физиологическим угасанием активности противoinфекционной защиты и другие состояния, ослабляющие защитные силы макроорганизма.

При заживлении туберкулезного процесса обычно наблюдается сочетание процессов рассасывания, рубцевания, фиброобразования. Казеоз уплотняется, обезвоживается, в нем могут откладываться соли кальция (особенно при первичном туберкулезе). Фиброзная капсула образуется в периферических отделах гранулем. В начальной фазе заживления отмечается значительная лимфоидная инфильтрация капсулы. Впоследствии, слой специфических гранул истончается, замещаясь волокнами коллагена. Количество клеточных элементов между волокнами уменьшается, волокна все более плотно окружают казеоз. В поздние сроки заживления может наблюдаться гиалиноз волокон.

Эпидемиология туберкулеза

По оценкам ВОЗ, $\frac{1}{3}$ населения земного шара инфицирована возбудителем туберкулеза, однако заболевание развивается лишь у небольшой части из них. До пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 2020 г. туберкулез был основной причиной смерти от инфекционных заболеваний. С 2005 по 2019 г. в мире отмечалась тенденция к снижению заболеваемости (на ~ 2% в год) и смертности от туберкулеза, однако пандемия обратила указанную тенденцию вспять. По оценкам ВОЗ, выполненным с использованием математического аппарата, учитывающего недовыявление заболевания, в 2021 г. заболели туберкулезом от 10,6 млн чел., что на 4,5% выше показателя 2020 г. В 2021 году от туберкулеза без его сочетания с ВИЧ-инфекцией умерло 1,6 млн чел., тогда как в 2020 г. — 1,5 млн, а в 2019 — 1,4 млн чел.

Большая доля случаев туберкулеза в мире приходится на страны с высоким бременем туберкулеза, в первую очередь Индию (по расчетам ВОЗ, 2 950 тыс. случаев заболевания), Индонезию

(969 тыс. случаев), Китай (780 тыс. случаев), Филиппины (741 тыс. случаев).

В динамике современной эпидемической ситуации по туберкулезу существенную роль играет ВИЧ-инфекция. По оценкам ВОЗ, в 2021 г. во всем мире было 703 тыс. случаев заболевания туберкулезом в сочетании с ВИЧ; на величину оценки повлияло и то, что лишь у 76% больных туберкулезом был известен их ВИЧ-статус.

В 2021 г. в мире отмечался рост бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза: в 2021 г. были зарегистрированы 450 тыс. случаев туберкулеза с устойчивостью возбудителя туберкулеза как минимум к рифампицину. Особенно выражена проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза в странах постсоветского пространства: 9 из них входят в перечень стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Таджикистан, Украина, Узбекистан).

В РФ в течение последнего десятилетия отмечается значительное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу с достоверным и стойким снижением значений основных эпидемиологических показателей. Заболеваемость туберкулезом всего населения в период 2015–2019 гг. снизилась с 57,7 до 41,2 на 100 000 населения. В годы пандемии COVID-19 она продолжала уменьшаться: в 2020 г. составила 32,4, а в 2021 г. — 31,1 на 100 000 населения. По предварительным данным за 2022 г., показатель заболеваемости составил 31,0 на 100 000 населения. Заболеваемость туберкулезом постоянного населения снизилась с 49,3 в 2015 г. до 35,8 в 2019-м, 27,8 в 2020-м и 27,0 на 100 000 населения в 2021 г. В последние годы уровень заболеваемости туберкулезом населения РФ достиг рекордно низких цифр, которые не были достижимы в СССР и РСФСР.

Заболеваемость туберкулезом в пенитенциарных учреждениях России снизилась с 943 в 2015 г. до 580 на 100 000 подозреваемых, обвиняемых и осужденных в 2022 г. С 2017 по 2022 г. снизилась заболеваемость туберкулезом лиц, находящихся в следственных изоляторах (с 1 416 в 2016 г. до 1 036 на 100 000 в 2022 г. вновь арестованных), что свидетельствует об улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу, в т. ч. среди социально уязвимых слоев населения. Доля больных туберкулезом, впервые выявленных в пенитенциарных учреждениях, снизилась с 8,6% в 2015 г. до 6,5% в 2022 г. В результате достигнутых положительных изменений в эпидемической ситуации в 2021 г. ВОЗ исключила РФ из списка стран с высоким бременем туберкулеза.

В РФ продолжилось снижение заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: с 9,7 (2015 г.) до 7,2 (2022 г.) на 100 000 населения, или с 2 071,8 до 1 133,8 на 100 000 лиц, живущих с ВИЧ. Это связано с ростом охвата пациентов с ВИЧ антиретровирусной терапией (с 39,5% от состоявшихся

на учете в течение года в 2016 г., до 85,4% в 2022 г.). Дальнейшие перспективы снижения заболеваемости туберкулезом лиц, живущих с ВИЧ, будут определяться уровнем охвата пациентов химиопрофилактикой туберкулеза, которую в 2022 г. получали 16% лиц с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении.

Определенный успех в России достигнут в борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом: распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам снизилась с 29,3 на 100 000 населения в 2015 г. до 17,1 в 2022 г. В течение 2019–2021 гг. не было статистически значимого роста первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (2019 г. — 32,8%; 2020 г. — 33,6%; 2021 г. — 33,2%); в 2022 г. она выросла до 34,0%.

Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу во всем мире. Число зарегистрированных новых случаев туберкулеза росло вплоть до 2019 г., когда был достигнут пик численности больных впервые диагностированным туберкулезом — 7,1 млн случаев. В 2020 и 2021 г. наблюдалось последовательное снижение (до 5,8 млн — 8%), а затем рост (до 6,4 млн — уровень 2012 г.) количества впервые зарегистрированных случаев заболевания. Указанную динамику численности пациентов с впервые установленным диагнозом «туберкулез» исследователи объясняют произошедшим коллапсом систем общественного здравоохранения, который привел к недовыявлению пациентов: они длительное время оставались без лечения, увеличивая резервуар туберкулезной инфекции среди населения. Кроме того, пандемия COVID-19 привела к снижению уровня жизни в большинстве стран мира, что также способствовало росту заболеваемости туберкулезом.

Последствия распространения новой коронавирусной инфекции затронули и систему оказания первичной медицинской и фтизиатрической помощи в России. В частности, произошло снижение охвата населения профилактическими осмотрами на предмет выявления туберкулеза (с 73,7% в 2019 г. до 66,7% в 2020 г., что соответствует уровню 2014 г.) с последующим ростом в 2021 г. до 71,0% (что примерно соответствует уровню 2017 г.) и до 73,5% в 2022 г. (что несущественно отличается от уровня 2019 г.). Это привело к росту случаев туберкулеза, выявленного посмертно, с 1,8% в 2019 г. до 2,4% в 2020 г., 2,9% в 2021 и 2022 г., а также одногодичной летальности (2019 г. — 2,5; 2020 г. — 2,8; 2021 г. — 3,1; 2022 г. — 3,2 на 100 среднегодовых впервые выявленных больных туберкулезом), росту заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом (до 0,48 на 100 000 населения в 2021 г. с последующим снижением до 0,44 в 2022 г.) и увеличению доли впервые выявленных больных данной формой туберкулеза (2021 г. — 1,7%, 2022 г. — 1,5%). Вследствие введения и длительного

сохранения ограничительных мер выросла заболеваемость лиц из категории контактирующих с больными туберкулезом (2020 г. — 95,7; 2021 г. — 114,0; 2022 г. — 137,9 на 100 000 контактных лиц). После длительного периода снижения был зарегистрирован рост заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет (с 6,2 в 2020 г. до 6,7 на 100 000 в 2021 и 2022 г.).

Таким образом, как во всем мире, в РФ имеется угроза ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу. Мобилизация значительных ресурсов здравоохранения на борьбу с пандемией COVID-19 объективно привела к уменьшению возможностей оказания медицинской помощи больным туберкулезом. Влияние перенесенного заболевания и используемых методов терапии COVID-19 на реактивацию латентной туберкулезной инфекции и развитие новых случаев туберкулеза требует дальнейших исследований.

В РФ на эпидемическую ситуацию с туберкулезом дополнительное отрицательное влияние оказывает усиление миграционных процессов на фоне проведения специальной военной операции в 2022–2023 гг. По данным ТАСС от 30.01.2023, с февраля 2022 г. в Россию прибыли > 5,2 млн беженцев с территории Украины, в т. ч. 733 тыс. детей. При этом эпидемическая ситуация по туберкулезу на территории Украины значительно хуже, чем в России: по данным 2021 г., заболеваемость туберкулезом на территории Украины была на 12,3% выше, чем в РФ, в т. ч. туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза — в 2,2 раза. Смертность от туберкулеза на Украине составила 7,5 на 100 000 населения, что в 1,7 раза выше, чем в РФ. В субъектах РФ, граничащих с территорией Украины, число впервые выявленных больных туберкулезом в 2022 г. выросло на 12,8%. Все это потенциально может привести к снижению темпов позитивной динамики в эпидемической ситуации по туберкулезу в ближне- и среднесрочной перспективе и требует максимальной интенсификации проведения всего комплекса противотуберкулезных мероприятий в субъектах Российской Федерации, разработки и быстрого внедрения в практику новых организационных подходов, а также инновационных методов диагностики и лечения туберкулеза.

Выявление туберкулеза органов дыхания

Выявление больных туберкулезом — это система организационных мероприятий в деятельности учреждений здравоохранения, направленная на обнаружение лиц с подозрением на туберкулез, их обследование для подтверждения или исключения данного диагноза. Указанные мероприятия осуществляют медицинские работники всех специальностей. Важной задачей является как можно более раннее обнаружение заболевания до развития деструкции и бактериовыделения.

Выявление туберкулеза проводят при массовых профилактических осмотрах, в групповом или ин-

дивидуальном порядке при обследовании лиц, обратившихся в лечебное учреждение по поводу какого-либо заболевания. Как определяется приказом Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», профилактические осмотры представляют собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, которые свидетельствуют о наличии туберкулеза. Основными методами выявления туберкулеза являются флюорография легких или рентгенография органов грудной клетки (легких) у взрослых, иммунодиагностика у детей, исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии у нетранспортабельных и маломобильных граждан.

Выявление туберкулеза органов дыхания у взрослых проводится в массовом порядке при *скрининговых периодических осмотрах* населения с проведением плановой флюорографии органов грудной клетки (легких). Кратность исследования зависит от эпидемиологической обстановки в регионе проживания и наличия или отсутствия у пациента факторов риска развития туберкулеза (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»; Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденные Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4). Здоровое население обследуется ежегодно при заболеваемости туберкулезом в регионе ≥ 40 на 100 000 населения и 1 раз в 2 года – при заболеваемости < 40 на 100 000 населения.

В групповом порядке по эпидемиологическим показаниям профилактические медицинские осмотры проходят 1 раз в год:

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- больные сахарным диабетом;
- больные онкогематологическими заболеваниями;
- лица, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию;
- иностранные граждане и лица без гражданства, в т. ч. осуществляющие трудовую деятельность на территории РФ; беженцы, вынужденные переселенцы;
- лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи для лиц без определенного места жительства;
- работники организаций социального обслуживания;
- работники санаторно-курортных организаций, оздоровительных, спортивных и образовательных организаций для детей;
- сотрудники медицинских организаций;
- работники организаций по переработке и реализации пищевых продуктов, организаций бытового обслуживания населения, работники водопроводных сооружений.

Нетранспортабельным и маломобильным гражданам ежегодно выполняется 3-кратная микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии.

Обследуются 2 раза в год:

- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;
- лица, находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции, в т. ч. лица, осуществляющие сопровождение больных туберкулезом иностранных граждан;
- лица, снятые с диспансерного учета в медицинских противотуберкулезных организациях в связи с выздоровлением, в течение первых 3 лет после снятия с учета;
- лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких, в течение первых 3 лет с момента клинического выздоровления;
- лица с ВИЧ-инфекцией;
- пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении (в т. ч. профилактическом наблюдении) в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях;
- подозреваемые и обвиняемые, содержащиеся в следственных изоляторах, и лица, заключенные под стражу, содержащиеся в исправительных учреждениях;
- лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений в течение первых 2 лет после освобождения;
- лица, по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с подозреваемыми, обвиняемыми и лицами, заключенными под стражу;
- лица без определенного места жительства.

Во внеочередном индивидуальном порядке при обращении за медицинской помощью обследованию с целью исключения туберкулеза подлежат (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012. № 932н; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951; Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21):

- лица, у которых при обследовании обнаруживаются очаговые образования в различных органах (тканях);
- лица, у которых при обследовании обнаруживаются выпоты неясной этиологии в плевральной полости, в случае обнаружения выпота в других серозных полостях – после исключения опухолевой природы выпота;
- лица, обратившиеся в медицинские организации за медицинской помощью с жалобами, позволяющими заподозрить заболевание туберкулезом:

с симптомами общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость), продолжающейся ≥ 2 нед.; кашлем > 3 нед., а также лица с кровохарканьем, болью в груди, одышкой;

- лица с хроническими воспалительными заболеваниями различных органов, у которых наблюдаются частые (> 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение > 3 нед.;
- лица, при проведении диагностических исследований которых возникают сомнения в правильности установленного диагноза, или лица, которым однозначный диагноз установить не удалось;
- больные ВИЧ-инфекцией при наличии у них одного из следующих симптомов: кашля, лихорадки, потливости, снижения массы тела.

Выявление туберкулеза у детей проводится на основе иммунодиагностики (специфические диагностические тесты с применением аллергенов бактерий) как *основного скринингового метода*. Целью скрининга на туберкулез является не только выявление туберкулеза, но и формирование групп высокого риска по заболеванию для проведения профилактических противотуберкулезных мероприятий.

К основным иммунодиагностическим тестам на основе аллергенов бактерий, относятся кожные пробы:

- внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (проба Манту с 2ТЕ);
- внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок СFP-10-ESAT-6 0,2 мкг). АТР (Диаскинтест) содержит 2 антигена, которые присутствуют в вирулентных штаммах МБТ и отсутствуют в вакцинном штамме БЦЖ.

Оба препарата предназначены для внутрикожного введения с целью получения реакции гиперчувствительности замедленного типа в сенсibilизированном *M. tuberculosis* организме.

В зависимости от возраста детей скрининговое обследование проводится следующим образом:

- среди детей в возрасте 1–7 лет включительно – иммунодиагностика с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении;
- среди детей в возрасте 8–14 лет – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении;
- среди детей 15–17 лет – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологическое (флюорографическое) исследование органов грудной клетки (легких).

Внутрикожную пробу Манту с 2ТЕ проводят 1 раз в год (не вакцинированным БЦЖ – 2 раза в год), независимо от результатов предыдущих проб, до 7-летнего возраста включительно. Основная цель постановки пробы Манту – отбор лиц для ревакцинации БЦЖ (в 6–7 лет). При установлении диагноза (по заключению фтизиатра) «Латентная туберкулезная инфекция/инфицирование МБТ» проба Манту может быть заменена на пробу с АТР.

Внутрикожную пробу с АТР проводят 1 раз в год, независимо от результатов предыдущих проб, с 8-летнего и до 17-летнего возраста включительно. На основании результата реакции на АТР формируется группа риска по туберкулезу.

Подросткам в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) 1 раз в год можно проводить либо иммунодиагностику с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении, либо рентгенологическое (флюорографическое) исследование легких.

В групповом порядке обследование проводится 2 раза в год. Группы риска:

- дети в возрасте 1–17 лет включительно, не вакцинированные против туберкулеза;
- дети в возрасте 1–17 лет, больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- дети в возрасте 1–17 лет, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, генноинженерные иммунобиологические препараты;
- дети в возрасте 1–17 лет включительно из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев;
- дети в возрасте 1–17 лет включительно, проживающие в организациях социального обслуживания.

При медицинских противопоказаниях для проведения кожных проб (либо отказе родителей) возможно использование альтернативных методов иммунодиагностики туберкулеза. К альтернативным тестам относят тесты *in vitro* (IGRA-тесты), основанные на определении в крови как IFN- γ , синтезируемого сенсibilизированными Т-лимфоцитами, так и самих лимфоцитов. В настоящее время существуют 2 коммерческих диагностических теста, основанных на данной технологии – *QuantiFERON-TB Gold (QFT)* и *T-SPOT[®]TB*, который с помощью техники *Elispot* определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- γ , что дает тесту преимущества в использовании как диагностического метода у пациентов с отрицательными результатами других диагностических тестов (при иммуносупрессивной терапии, ВИЧ-инфекции).

Тесты *in vitro* не рекомендуется проводить ранее чем через 2 мес. после постановки пробы с АТР.

По результатам иммунодиагностики необходима консультация врача-фтизиатра для исключения или подтверждения туберкулеза у следующих лиц:

- с впервые выявленной положительной реакцией на туберкулин (папула ≥ 5 мм), не связанной с иммунизацией БЦЖ;
- с длительно сохраняющейся (4 года) реакцией на туберкулин (с инфильтратом ≥ 12 мм);
- с нарастанием чувствительности к туберкулину — увеличением инфильтрата на ≥ 6 мм, усилением реакции на туберкулин на < 6 мм, но с образованием инфильтрата размером ≥ 12 мм;
- с гиперергической реакцией на туберкулин (инфильтрат ≥ 17 мм, везикуло-некротические реакции и/или лимфангит);
- с положительными или сомнительными реакциями на пробу с АТР или альтернативными тестами.

Положительный результат на пробу с АТР (или на тесты *in vitro*) предполагает наличие в организме пациента популяции активно метаболизирующих МБТ, что повышает риск развития заболевания, в связи с чем рекомендуется проведение комплекса дополнительных методов обследования, включая компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

В индивидуальном порядке при обращении за медицинской помощью у детей важно выявить факторы риска заражения микобактериями и развития заболевания, выделить следующие симптомы:

- кашель > 2 нед.;
- лихорадку > 2 нед.;
- медленный набор массы тела за последние 3 мес.;
- у детей младшего возраста — вялость, апатию.

По мнению авторов обзора публикаций по клиническому скринингу, указанные симптомы обладают чувствительностью 89% и специфичностью 69% для выявления активного туберкулеза.

При наличии симптомов, вызывающих подозрение на туберкулез, показана внеочередная постановка иммунодиагностических проб, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (преимущество КТ).

Профилактические осмотры граждан проводятся в медицинских организациях по месту жительства, работы, службы, учебы, по месту отбывания наказания в виде лишения свободы, в местах содержания под стражей. Профилактические осмотры детей проводятся в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по общей врачебной практике (семейной медицине), или фтизиатрии, или педиатрии, профилактическим медицинским осмотрам, а также рентгенологии, клинической лабораторной диагностике (при проведении соответствующих исследований). При выявлении в результате профилактического осмотра патологических состояний, свидетельствующих о наличии туберкулеза, медицинский работник, проводящий профилактический осмотр, должен в течение 3 календарных дней со дня завершения профилактического осмотра организовать обследование гражданина в соответствии с порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Министерства здра-

воохранения РФ от 21.03.2017 №124н, Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21).

Диагностика туберкулеза органов дыхания

Диагностика туберкулеза проводится комплексно и основывается на данных клинического, лабораторного и инструментального обследований. Основными методами подтверждения диагноза является выявление микобактерий туберкулеза микробиологическими методами или их ДНК молекулярно-генетическими методами, а также гистологическая верификация диагноза.

Клиническая диагностика

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания зависят от формы и фазы туберкулеза, объема поражения легких и плевры, а также от длительности заболевания. Чаще всего наблюдается скудная симптоматика без выраженных интоксикационных и локальных жалоб.

К жалобам (симптомам), заставляющим заподозрить туберкулез, относят:

- проявления синдрома общей интоксикации, который чаще представлен следующими симптомами: длительной (> 3 нед.) лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей к вечеру, с хорошей переносимостью пациентом; общую немотивированную слабость; быструю утомляемость; потливость, преимущественно ночью; похудание при сохранении аппетита.
- респираторную симптоматику: кашель длительностью > 3 нед., преимущественно с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха; невыраженные боли в грудной клетке; одышку, выраженность которой коррелирует с распространенностью процесса; кровохарканье.

Все указанные симптомы могут быть связаны с другими заболеваниями. При наличии жалоб необходимо правильно собрать анамнез и выполнить минимум диагностического обследования для исключения туберкулеза.

При сборе анамнеза и опросе пациента следует обращать внимание на наличие туберкулезного контакта, перенесенного ранее туберкулеза, изолированного плеврита. Требуется уделять внимание наличию медико-биологических и социальных факторов риска и следующим клиническим характеристикам, типичным для туберкулеза: длительный период развития заболевания — 1–3 мес., несоответствие между относительно удовлетворительным самочувствием и данными обследования пациента и выраженностью рентгенологических изменений в легких.

При сборе анамнеза важно в хронологическом порядке собирать данные о легочной и плевральной патологии (с акцентом на перенесенный туберкулез) за весь период жизни, с более подробным описанием последнего заболевания, с указанием предшествующих этапов лечения и эффекта от проводимой терапии.

При сборе анамнеза у детей важно выяснить, вакцинирован ли ребенок БЦЖ (БЦЖ-М) в роддоме и была ли ревакцинация, оценить состояние рубчика, а также выяснить, когда результаты пробы Манту и/или пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным стали положительными.

При туберкулезе органов дыхания **физикальные проявления** поражения легких могут отсутствовать. Актуален постулат врачей начала прошлого века: «при туберкулезе много видно и мало слышно» — несоответствие объема поражения легких на рентгенограмме и объективных данных.

Особенностью **ограниченных форм туберкулеза** (с поражением ≤ 1 сегмента) является бессимптомное или малосимптомное течение. Среди жалоб могут быть непостоянный субфебрилитет в вечерние часы без ознобов с хорошей переносимостью температуры, возможны ночная потливость, утомляемость, симптомы вегетососудистой дистонии, покашливание со скудной мокротой или без мокроты, редко кровохарканье, иногда невыраженные локальные боли в грудной клетке. Данные симптомы часто не осознаются пациентом и не являются побуждением обращения к врачу, при этом больной уже может быть бактериовыделителем. При наличии «свежих» изменений в легких физикальная симптоматика скудная или отсутствует: возможны жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые непостоянные хрипы на ограниченном участке легких. При наличии фиброзно-очаговых изменений в легких могут наблюдаться напряжение мышц плечевого пояса, укорочение перкуторного звука, жесткое дыхание, возможны сухие хрипы, шум трения плевры. Изменения в общеклиническом анализе крови чаще отсутствуют или незначительные, иммунологические пробы в основном нормергические.

Особенностью форм туберкулеза, характеризующихся **поражением обширных участков легочной ткани** (облаковидный инфильтрат, лобит, подострый диссеминированный туберкулез), является выраженность интоксикационного синдрома и локальной симптоматики: влажный кашель со слизистогнойной мокротой, который в случае поражения бронхов может быть приступообразным, мучительным; боли в груди, одышка. Перкуторно над пораженными участками легких определяется притупление легочного звука, при аускультации дыхание ослабленное, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Состояние пациента часто среднетяжелое. Процессы имеют подострое, прогрессирующее течение и сопровождаются умеренным или обильным бактериовыделением. В гемограмме — умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 30 мм/ч, умеренная лимфопения, палочкоядерный сдвиг влево. Иммунологические пробы положительные и гиперергические.

При **остропрогрессирующих туберкулезных процессах** — казеозная пневмония, острый диссеминированный туберкулез легких — наблюдаются более

острое начало, быстрое прогрессирование процесса, тяжелый интоксикационный синдром, выраженные бронхолегочные проявления, активация вторичной флоры, осложненное течение процесса. В анализе крови отмечается выраженный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 50–60 мм/ч, лимфопения, палочкоядерный сдвиг влево; снижение общего белка, альбуминов. В моче — следы белка, увеличение цилиндров. Иммунологические пробы вследствие иммунодефицитного состояния часто отрицательные.

Для **хронических форм** туберкулеза — фиброзно-кавернозного, цирротического — характерно длительное волнообразное течение. С течением времени периоды обострения удлиняются, а периоды ремиссии укорачиваются. Высок удельный вес специфических осложнений — кровохарканья и кровотечения, спонтанного пневмоторакса, туберкулеза бронхов. Наблюдается неспецифическое поражение органов дыхания с развитием вторичных бронхоэктазов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, активацией бактериальной и грибковой микрофлоры. Формируются хроническая гипоксия, легочно-сердечная недостаточность, амилоидоз, постепенно истощается иммунная система. Регистрируется постоянное, от скудного до обильного, бактериовыделение, высокий удельный вес множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Распространенные деструктивные, остропрогрессирующие формы туберкулеза, хронический туберкулез являются примерами несвоевременного выявления большого туберкулезом. Такие пациенты представляют высокую эпидемиологическую опасность для окружающего населения.

Следует помнить, что туберкулез часто протекает под масками других легочных заболеваний, таких как бронхит, пневмония, острые респираторные инфекции, ХОБЛ; имеет сходные симптомы с другими заболеваниями органов дыхания — неспецифическими воспалительными заболеваниями легких, раком, инфарктом легкого, различными диссеминациями, микобактериозами и проч. Поэтому крайне важным для верификации туберкулеза является обнаружение в патологическом или биопсийном материале возбудителя — микобактерии туберкулеза или ее генетических маркеров.

Каждому медицинскому специалисту важно иметь настороженность в отношении туберкулеза, знать его клинические проявления. Для установления диагноза туберкулеза необходим комплексный анализ анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных и микробиологических данных. У детей и подростков учитываются результаты иммунологических тестов (проба Манту, проба с Диаскинтестом, тесты IFN- γ).

Диагностический минимум обследования взрослых при подозрении на туберкулез включает:

- клиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;

- рентгеномографию или КТ органов грудной клетки;
- исследование минимум 2 порций мокроты подряд методом микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии;
- молекулярно-генетический анализ мокроты на ДНК МБТ;
- микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза.

В случае, если после выполнения клинического минимума обследования диагноз остается неясен, выполняются проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и дополнительное инструментальное обследование (эндоскопическое или хирургическое) для морфологической, цитологической или микробиологической верификации диагноза.

Микробиологическая диагностика

Современные лабораторные исследования для этиологической диагностики туберкулеза, основывающиеся на бактериологических и молекулярно-генетических методах последнего поколения, могут в кратчайшие сроки обеспечить получение результатов и их высокую достоверность. Для этого во фтизиатрической практике разработаны алгоритмы этиологической диагностики и контроля эффективности терапии туберкулеза, включающие наиболее клинически и экономически эффективный набор и последовательность всех имеющихся методов и технологий (рисунок). Разработанные алгоритмы позволяют максимально быстро и точно провести выявление и идентификацию возбудителя, а также своевременно предоставить клиницистам данные для назначения пациенту необходимого режима химиотерапии.

Эффективность этиологического обследования пациентов напрямую зависит от качества исследуемого диагностического материала, поэтому крайне важно, чтобы в лабораторию поступал наиболее информативный диагностический материал. Информативность материала существенно повышается, если он отбирается непосредственно из очага поражения, следовательно, необходимо шире применять биоптические и хирургические методы забора диагностического материала.

В настоящее время наиболее распространенным диагностическим материалом при туберкулезе легких является мокрота. В случае затруднения отхождения у пациента мокроты ее можно индуцировать и/или исследовать другие диагностические материалы из верхних дыхательных путей, такие как промывные воды бронхов, аспират из бронхов, а также бронхоальвеолярные смывы и материал, получаемый при бронхоскопии, трансбронхиальной и внутрилегочной биопсии. При внелегочных формах туберкулезного процесса возможно исследовать самый разнообразный диагностический материал: физиологические и патологические жидкости, пунктаты, резектаты тканей, соскобы и пр.

Мокрота является потенциально опасным инфекционным материалом, поэтому ее сбор для этиологической диагностики туберкулеза должен проводиться в специально оборудованном для этого месте, например в кабине для сбора мокроты, под обязательным контролем медицинского персонала.

Для выявления возбудителя туберкулеза в клиническом материале используется комплекс методов: классических бактериологических (микроскопия и посев на питательные среды), основанных на определении фенотипических параметров (особенности строения клеточной стенки, ростовые характеристики), и молекулярно-генетических, позволяющих выявлять видоспецифические последовательности в структуре ДНК МБТ.

Микобактерии отличаются от других микроорганизмов сложной, содержащей липиды клеточной стенкой, которая удерживает химические красители, несмотря на обесцвечивание содержащими кислоту реагентами (т. н. кислотоустойчивость). На этой особенности строения клеточной стенки основаны специфические методы окрашивания – по Цилю-Нильсену и с использованием флуорохромных красителей.

Свойство кислото- и спиртоустойчивости присуще не только микобактериям туберкулеза, но и другим представителям этого рода – НТМБ.

Метод микроскопии

Прямая микроскопия нативной мокроты с окраской по Цилю–Нильсену является простым и недорогим методом, позволяет быстро (в сроки от 1 ч) выявить наиболее эпидемически опасных больных туберкулезом, выделяющих в окружающую среду большое количество возбудителя (в этой же группе окажутся пациенты с микобактериозами, так как этим методом невозможно провести видовую идентификацию возбудителя). Метод обладает низкой разрешающей способностью – положительный результат требует $\geq 5\,000$ микобактериальных клеток в 1 мл мокроты. Отрицательный результат микроскопического исследования не исключает диагноза «туберкулез», так как в мокроте некоторых пациентов содержится меньше микобактерий, чем можно выявить данным методом. Микроскопия нативной мокроты входит в обязательный минимум обследования пациентов с подозрением на туберкулез и выполняется в лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи. В лабораториях противотуберкулезных учреждений выполняется исследование концентрированного осадка диагностического материала, что увеличивает шансы выявления возбудителя.

Повысить разрешающую способность метода микроскопии позволяет использование флуоресцентных красителей и люминесцентной микроскопии.

Культуральный метод

Метод посева диагностического материала на питательные среды является основным для выявления микобактерий туберкулезного комплекса. Его

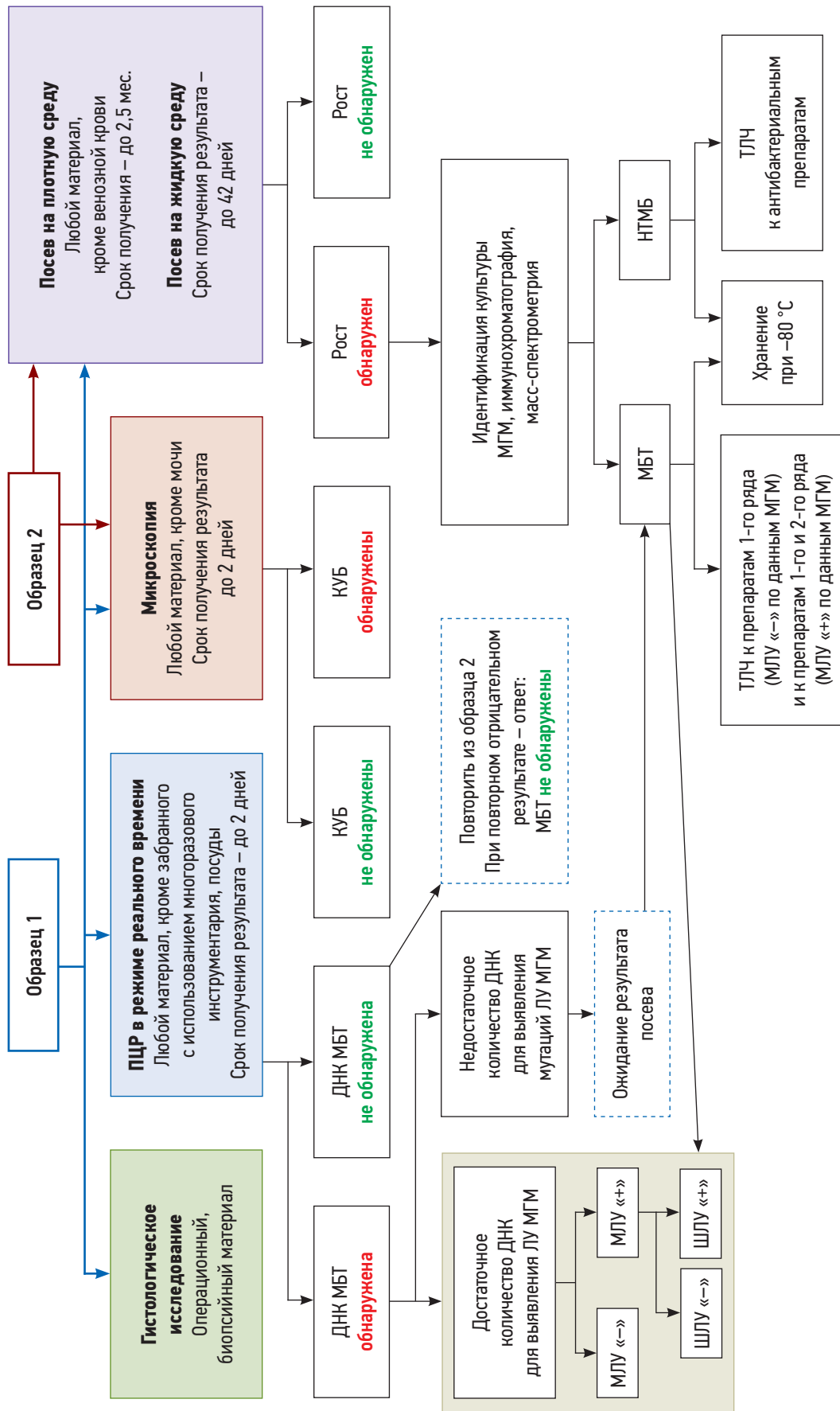


Рисунок. Алгоритм исследования диагностического материала с целью диагностики и назначения режима химиотерапии туберкулеза
 Примечание: МБТ – микобактерия туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; НТМБ – нетуберкулезные микобактерии; КУБ – кислотоустойчивые микобактерии; МГМ – молекулярно-генетические методы; ТЛЧ – тестирование лекарственных чувствительности.

специфичность несколько превышает методы микроскопии, а разрешающая способность значительно выше: для положительного результата достаточно нескольких десятков жизнеспособных особей в 1 мл исследуемого материала.

С помощью культурального метода удается выявить на 20–40% больше случаев бактериовыделения у больных туберкулезом легких. Метод позволяет выделить культуру возбудителя, что в дальнейшем обеспечивает определение его видовой принадлежности и спектра лекарственной чувствительности. Существенным ограничением метода является длительный срок ожидания результатов – от 14 дней до 12 нед., что обусловлено медленным ростом микобактерий туберкулезного комплекса на плотных питательных средах (наиболее распространены яичные среды – Левенштейна–Йенсена и Финна II, а также среды на агаровой основе – *Middlebrook 7H10* и *7H11*).

Культивирование на жидких средах позволяет выявить возбудитель на 10% чаще по сравнению с плотными средами. Во всем мире и в РФ для этого используют системы ВАСТЕС MGIT 960 для автоматической детекции роста МБ в жидкой среде *Middlebrook 7H9*, что позволяет значительно сократить время оборота теста.

Эффективность лечения туберкулеза напрямую зависит от качества и сроков выявления микобактерий и определения их лекарственной чувствительности. Сократить срок получения результата этиологической диагностики туберкулеза с 1–2 мес. до нескольких часов при высоких уровнях диагностической чувствительности и специфичности позволяет использование метода ПЦР и других молекулярно-генетических методов (МГМ) (при этом микроскопическое, культуральное и молекулярно-генетическое исследования необходимо выполнять из одной и той же пробы диагностического материала). В настоящее время, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, молекулярно-генетическое исследование является обязательным этапом этиологической диагностики туберкулеза и тестирования лекарственной устойчивости возбудителя.

Ограничением МГМ является то, что обнаружение ДНК не позволяет говорить о наличии живых клеток возбудителя – выявляться могут фрагменты ДНК и погибших клеток, и бактерий, перешед-

ших в дормантное состояние. Поэтому метод ПЦР не позволяет определить статус бактериовыделения у пациентов и не рекомендуется для контроля эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

В последние годы разработаны и другие методы диагностики, основанные на амплификации нуклеиновых кислот. Один из таких методов – петлевой изотермической амплификации (*loop mediated isothermal amplification* – LAMP) – был рекомендован ВОЗ для диагностики у пациентов с симптомами туберкулеза легких. Метод LAMP позволяет проводить специфическую амплификацию ДНК возбудителя в короткие сроки и с меньшими затратами на оборудование и реагенты, чем метод ПЦР. Метаанализ данных о результатах применения LAMP показал, что при исследовании образцов мокроты этот метод позволяет выявить в среднем на 15% больше больных туберкулезом легких – бактериовыделителей, чем метод микроскопии. ВОЗ рекомендует применение этого метода вместо микроскопии или дополнительно к ней, но не вместо молекулярно-генетических методов на основе ПЦР, которые одновременно с определением наличия ДНК МБТ позволяют выявить мутации устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Появление диагностических тест-систем на основе картриджной технологии, позволяющей провести полный цикл ПЦР внутри одного картриджа (выделение ДНК, амплификация, детекция и оценка результатов реакции), обеспечило возможность обнаружения ДНК МБТ и устойчивости МБТ к ряду препаратов непосредственно из мокроты в течение 90 мин.

Тестирование лекарственной чувствительности

Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ проводится методами двух групп – фенотипическими и молекулярно-генетическими. Фенотипические методы основаны на культивировании МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (наличие роста культуры указывает на лекарственную устойчивость, а ингибирование роста – на лекарственную чувствительность). Молекулярно-генетические методы основаны на выявлении мутаций в ДНК МБТ, ассоциированных с резистентностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (табл. 1).

Таблица 1. Фенотипические и молекулярно-генетические методы тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза

Фенотипические методы (метод пропорций на плотных и жидких питательных средах)	Молекулярно-генетические методы
Признак устойчивости – способность культуры МБТ к росту на питательной среде с ПТП в критической концентрации. Препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пипразинамид, этионамид, амикацин, капреомицин, моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид, бедаквилин, деламаид. Время оборота теста – до 28 дней после получения культуры	Признак устойчивости – наличие мутаций в определенных генах МБТ. Препараты: изониазид, рифампицин, этамбутол, аминогликозиды (без дифференциации), фторхинолоны (без дифференциации). Время оборота теста – 1–4 дня после поступления материала в лабораторию

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ПТП – противотуберкулезные препараты.

Таблица 2. Генетические детерминанты устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, детектируемые современными тест-системами на основе полимеразной цепной реакции

Препараты	Гены	Продукты генов	Частота встречаемости среди устойчивых изолятов, %
Рифамицины (рифампицин, рифабутин, рифампин)	<i>rpoB</i>	β -субъединица РНК-полимеразы	> 96
Изониазид	<i>katG</i>	Каталаза-пероксидаза	\leq 85–90
	<i>inhA</i>	Еноил-кислая фосфатредуктаза	< 10
	<i>oxyR-ahpC</i>	Алкилгидроксипероксидредуктаза	< 10
	<i>acrM-kasA</i>	Комплекс ацилнесущего белка AcrM и β -кетацил-кислой фосфатсинтетазы	< 5
Этамбутол	Область <i>embCAB</i>	Арабинозилтрансфераза	\leq 70
Стрептомицин	<i>rpsL</i>	Рибосомальный белок S12	60
	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	< 10
Аминогликозиды (амикацин, канамицин)	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	35–70, по разным данным
Циклические пептиды (напреомицин)	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	35–70, по разным данным
Фторхинолоны	<i>gyr A, gyr B</i>	α - и β -субъединицы ДНК-гиразы	> 95

МГМ позволяют получить информацию о ЛУ МБТ существенно в более короткие сроки, однако спектр противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым можно выявить ЛУ МБТ, весьма ограничен. В табл. 2 приведены мутации, ассоциированные с ЛУ МБТ, включенные в состав современных диагностических тест-систем на основе ПЦР.

В последнее десятилетие в практику лабораторной службы активно внедряется полногеномное или мультитаргетное секвенирование, что существенно расширяет возможности детекции мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ, однако широкое применение этого метода сдерживается его сложностью и высокой стоимостью.

Цитологические и гистологические исследования

Цитологические и гистологические исследования патологически измененных тканей также относят к этиологическим методам лабораторной диагностики туберкулеза. Материалом для этих исследований являются мазки и отпечатки из соскобов тканей или экссудатов после их фиксации, окрашенные карболовым фуксином (по Цилю–Нильсену), аураминол (люминесцентная окраска) и другими методами (например, по Романовскому–Гимзе), позволяющими выявлять морфологические изменения в тканях. При этом микобактерии выявляются на фоне морфологически измененных пораженных тканей.

Цитологические и гистологические исследования, так же как и другие микроскопические исследования, не позволяют отличить микобактерии туберкулезного комплекса от других микобактерий или иных бактерий и структур, способных к кислотоустойчивому окрашиванию. Поэтому они

должны дополняться культуральными и молекулярно-генетическими методами, позволяющими подтверждать видовую принадлежность обнаруженного возбудителя.

В настоящее время разработан иммуногистохимический метод с использованием флуоресцентно-меченных антител, а также метод гибридизации ДНК с флуоресцентно меченными ДНК-зондами *in situ* (FISH), позволяющие визуализировать микобактерии туберкулезного комплекса, а также микобактерии, относящиеся к *Mycobacterium avium complex*, в гистологических препаратах.

Лучевые методы диагностики

Основными лучевыми методами диагностики во фтизиатрической практике на сегодняшний день являются (по мере их распространенности и доступности для населения): флюорография, традиционная рентгенография, линейная томография, КТ, цифровой томосинтез.

Флюорография остается по-прежнему главным и самым доступным методом при скрининге взрослого населения. Вторым в силу своей доступности является традиционная рентгенография. С учетом возросшего за последние годы количества заболеваний органов дыхания (COVID-19) значимость и доступность КТ органов дыхания значительно повысилась, отчасти взяв на себя роль скринингового метода. Для постановки диагноза туберкулеза результаты лучевых методов исследования должны быть оценены только в совокупности с микробиологическими и клинико-лабораторными данными. При этом комплекс характерных рентгенологических паттернов может с определенной долей вероят-

ности свидетельствовать о наличии или отсутствии туберкулеза.

Рентгенологические исследования позволяют установить локализацию процесса, его распространенность, наличие деструктивных изменений, вовлеченность плевры и внутригрудных лимфатических узлов средостения. Именно на этих сведениях в основном построена классификация клинических форм туберкулеза. Динамика изменений, выявленных при лучевых исследованиях, позволяет оценить эффективность лечения. Данные рентгеновских методов во фтизиатрии традиционно являются основными при оценке промежуточных и заключительных результатов лечения, при принятии решения о дальнейшей тактике ведения пациента, в т. ч. необходимости и объеме хирургического лечения, особенно при отрицательных результатах микробиологических исследований.

Компьютерная томография (КТ) является «золотым стандартом» лучевой диагностики органов дыхания для выявления и оценки изменений, а также при сомнениях в интерпретации выявленной патологии на обзорной рентгенограмме. Особо важное значение КТ имеет при обследовании лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) позволяют детализировать и дополнять рентгеновские сведения о вовлеченности в процесс плевры (наружные исследования) и лимфатических узлов средостения (внутриполостные исследования). Совмещенные с эндоскопическими исследованиями, они дают возможность провести прицельную биопсию.

С помощью УЗИ плевральных полостей (конвексным датчиком) возможно оценить структуру и толщину плевры (в дополнение к рентгеновским исследованиям), а также определить наличие, количество, характер и локализацию плеврального выпота и объемных образований плевры. Под УЗИ-контролем возможно проведение пункционных и дренирующих вмешательств в плевральной полости. При этом визуализация лимфатических узлов средостения с помощью УЗИ затруднительна из-за особенностей акустического доступа.

Эндоскопические методы диагностики

Эндоскопические и хирургические методы используются в сложных случаях диагностики туберкулеза органов дыхания, как правило, у лиц без бактериовыделения или в случаях подозрения на сочетанное заболевание (чаще всего туберкулез и рак легкого). Чем лучше поставлена диагностика туберкулеза легких, тем чаще выявляются пациенты без бактериовыделения, что усложняет диагностический процесс.

Обязательным правилом при диагностике туберкулеза является направление биопсированного (резецированного) материала не только на морфоло-

гическое, но и на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования для выявления микобактерий туберкулезного комплекса или их ДНК.

Бронхоскопия (чаще всего видеобронхоскопия, обеспечивающая выведение изображения на экран монитора(ов) и видеозапись) наиболее часто используется при диагностике туберкулеза легких и бронхов. Во время диагностической бронхоскопии осматривают трахею и крупные бронхи (до сегментарных и субсегментарных включительно). При выявлении изменений, похожих на туберкулез бронхов, проводят различные биопсии (в основном тканевые — браш-биопсия и прямая щипцевая биопсия). Независимо от наличия патологических изменений в бронхах обязательно проводят биопсии из участков легочной ткани, где при КТ ОГК визуализированы патологические изменения. Наименее инвазивными, а потому наиболее распространенными являются жидкостные биопсии (бронхиальный смыв и бронхоальвеолярный лаваж [БАЛ]), которые эффективно обеспечивают диагностику возбудителя туберкулеза, даже у детей. При этом для дифференциальной диагностики необходимо использовать еще и тканевую биопсию (браш-биопсию, трансбронхиальную биопсию легкого, криобиопсию легкого). При подозрении на туберкулез лимфатических узлов средостения по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) выполняется чрезбронхиальная или чрезэзофагальная игловая биопсия под контролем УЗИ-сканирования, реализованного в УЗИ-эндоскопах. При этом достаточно выбрать наиболее удобный (по размерам и расположению) лимфатический узел, так как стадирование при туберкулезном процессе не имеет значения для лечебной тактики. В настоящее время для повышения эффективности биопсии уже получили широкое распространение методы навигации — рентгеновские и ультразвуковые, которые обеспечивают точное попадание инструмента для биопсии в патологическое образование.

Наименее сложными и наиболее безопасными видами бронхобиопсии являются аспират из бронхов и щеточная (браш-) биопсия, затем бронхиальный смыв и БАЛ. Материал этих биопсийных манипуляций успешно используется для микробиологических и цитологических исследований при диагностике туберкулеза; недостатком является невозможность получения материала для гистологического исследования. Сложные виды биопсии — трансбронхиальная биопсия легкого и игловая аспирационная биопсия лимфатических узлов, в т. ч. выполняемые с эндо-УЗИ-контролем, — требуют дорогостоящей аппаратуры и участия высококвалифицированного персонала. При этом они обеспечивают материал для микробиологического, молекулярно-генетического и морфологического исследований в 90–95% случаев и заменяют более инвазивные и затратные хирургические диагностические вмешательства. Нахождение при морфологическом исследовании туберкулезной гранулемы, состоящей из центрально

расположенного казеозного некроза, эпителиоидных клеток с включением гигантских многоядерных клеток Пирогова—Ланганса и лимфоидных клеток, позволяет, как правило, верифицировать диагноз.

Хирургические методы диагностики

Необходимость применения хирургических методов в диагностике туберкулеза обусловлена отсутствием верификации диагноза иными способами, включая детекцию возбудителя туберкулеза. Современные диагностические хирургические методы малотравматичны и высокоинформативны, используются при локализации патологических изменений в паренхиме легкого, плевре и внутригрудных лимфатических узлах.

Трансторакальная пункционная биопсия под КТ-наведением, один из широко применяемых методов, относится к интервенционной радиологии и позволяет диагностировать изменения в легочной паренхиме. Роботические навигационные системы уверенно вошли в медицинскую практику и позволяют более точно выполнять манипуляции.

В диагностике туберкулезного плеврита применяется аспирация жидкости из плевральной полости, как правило под контролем УЗИ. Также с помощью пункции можно уточнить диагноз при наличии перикардита.

К другим методам хирургической диагностики можно отнести видеоторакоскопию, видеомедиастиноскопию и открытые операции из миниторакотомного доступа с видеоподдержкой. Наиболее часто используют видеоторакоскопию (торакаоскопию): в плевральную полость вводятся эндовидеокамера и специальные эндоскопические инструменты, полость осматривается, выявляются патологические изменения плевры, легкого, внутригрудных лимфоузлов. Для введения камеры и инструментов используются мини-разрезы от 0,5 до 1 см, в настоящее время нередко применяют «однопортовую» торакаоскопию (через один мини-разрез). Изображение передается на монитор высокого разрешения, весь ход операции записывается на цифровой носитель для протоколирования и последующего анализа.

Видеоторакоскопия позволяет выполнить биопсию плевры, внутригрудных лимфоузлов, образований средостения, легкого. При необходимости операция расширяется до лечебной с удалением пораженной части легкого или новообразования средостения. Наличие перикардита неуточненной этиологии является показанием к видеоперикардиоскопии с биопсией перикарда, которая выполняется чрезплевральным или внеплевральным доступом.

Видеомедиастиноскопия применяется для биопсии внутригрудных лимфатических узлов. Доступ к средостению осуществляется через небольшой разрез в области яремной вырезки. Затем ткани разделяются до передней стенки трахеи, далее, смещаясь по трахее в направлении к средостению, вводится

медиастиноскоп. Данный метод позволяет выполнить биопсию различных групп лимфоузлов, достигая бифуркационных и бронхопульмональных. В последние годы медиастиноскопия утратила свое значение, применяется редко ввиду появления менее инвазивных методов, позволяющих под УЗИ-контролем выполнить трансбронхиальную или транспищеводную тонкоигольную аспирационную биопсию лимфоузлов средостения.

Открытые диагностические операции применяют редко при невозможности выполнения видеоторакоскопии или ее нецелесообразности. Наиболее целесообразно проведение такой операции при значительном объеме поражения легкого, когда диагностическое вмешательство носит также лечебный характер и обеспечивает удаление части или всего легкого.

Диагностическая чувствительность хирургических методов, по данным разных литературных источников, составляет от 80 до 100% при числе осложнений 0,5–21,0% и практически нулевой летальности в зависимости от особенностей конкретного метода и его травматичности.

Необходимо отметить, что при дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями органов дыхания биопсийный материал, вне зависимости от способа его получения, должен быть направлен на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования с целью этиологической верификации заболевания.

Особенности диагностики туберкулеза органов дыхания у детей

Диагностика туберкулеза у детей и подростков проводится при положительных результатах скрининга (пробы с аллергенами туберкулезными, флюорограмма / рентгенограмма легких), а также при наличии клинических симптомов, характерных для туберкулеза, выявленных при обращении в лечебно-профилактическое учреждение.

Принципы диагностики туберкулеза у детей такие же, как и у взрослых, однако у детей, в отличие от взрослых, сложна верификация диагноза, так как, по данным официальной статистики, бактериовыделение у детей с туберкулезом регистрируется лишь в 5–6%, а у подростков – в 24–26% случаев.

Для своевременного установления диагноза необходимы специальные методы исследования: микробиологические, лучевые, эндоскопические и морфологические. Они имеют решающее значение в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза.

Клинически туберкулез у детей часто протекает бессимптомно или с маловыраженной симптоматикой. Наиболее распространенными клиническими проявлениями легочного туберкулеза у детей являются стойкий кашель (> 2 нед.), снижение массы тела, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, ночная потливость, плохой аппетит, не-

характерная для детей утомляемость и снижение уровня активности. В этих случаях отсутствие положительной динамики на фоне лечения по поводу других диагнозов (ОРВИ, бронхит, пневмония и др.) должно служить поводом для подозрения на заболевание туберкулезом и выявления контакта с больным туберкулезом, изучения иммунодиагностических проб на туберкулезную инфекцию в динамике и их внеочередное применение.

При проведении микробиологической диагностики туберкулеза органов дыхания у детей можно использовать мокроту (откашлянную или индуцированную с помощью ингаляции), аспираты из желудка или носоглотки (у детей младшего возраста), смыв с бронхов (полученный при проведении трахеобронхоскопии), кал.

Тестирование на туберкулезную инфекцию с помощью кожных проб или IGRAs необходимо для подтверждения диагноза у детей при наличии клинических признаков, особенно при невозможности исследования мокроты (другого биологического материала) на МБТ или при отрицательном результате анализа на МБТ. Положительный тест указывает на наличие туберкулезной инфекции в организме ребенка. Следует отметить, что положительный результат иммунодиагностических тестов не позволяет отличить латентную туберкулезную инфекцию от заболевания туберкулезом, поэтому основным методом диагностики у детей является рентгенологический.

Рентгенография и/или КТ ОГК остаются основными инструментами диагностики легочного туберкулеза у детей. На обзорной рентгенограмме можно обнаружить следующие признаки туберкулеза: увеличение прикорневых лимфатических узлов (широкий, малоструктурный, без четких контуров корень), очаги, фокусы и участки инфильтрации в легочной ткани, каверны (деструкция легочной ткани с формированием каверн обычно возникает у детей старшего возраста), тени плеврального или перикардального выпота. Учитывая, что у детей до 12 лет преимущественно поражаются внутригрудные лимфатические узлы (у подростков туберкулез в большинстве своем протекает как у взрослых, с поражением паренхимы легких), КТ ОГК является приоритетным методом подтверждения или исключения специфического туберкулезного процесса в органах грудной полости и может выполняться без предварительного производства обзорной рентгенограммы легких, поскольку обладает большей диагностической информативностью. КТ ОГК рекомендуется всем пациентам: с положительными реакциями на аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) или альтернативных проб *in vitro*; с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез, независимо от результатов иммунологических диагностических тестов; с визуализацией патологических изменений на обзорной рентгенограмме

органов грудной клетки; лихорадящим пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Детям с туберкулезом органов дыхания при подозрении на поражение бронхов (рентгенологические признаки ателектаза, сужения бронхов, очаги бронхогенного обсеменения) рекомендуется проведение диагностической трахеобронхоскопии с забором смыва с бронхов, мокроты для микробиологического исследования.

При наличии признаков выпота (экссудата) в плевральную и перикардальную полости (боли в грудной клетке, одышка, тахикардия) проводится УЗИ ОГК.

В редких случаях детям с отрицательными иммунодиагностическими пробами, отсутствием бактериовыделения, с патологическими образованиями ОГК, которые не удается диагностировать комплексным обследованием пациента, необходима морфологическая верификация диагноза (исследование биопсийного или послеоперационного материала).

Основным условием диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, включая все доступные методы исследования.

Особенности диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

У детей с ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях при отсутствии иммунодефицита иммунодиагностика является столь же эффективным методом скрининга туберкулезной инфекции, как и у детей, не инфицированных ВИЧ.

В условиях развивающегося иммунодефицита вероятность заболевания туберкулезом возрастает. При этом чувствительность к аллергенам туберкулезным у детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снижается по мере уменьшения содержания в крови CD4 лимфоцитов: при CD4 < 200 клеток/мм³ частота положительных реакций не превышает 10%. Следовательно, у детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции необходимо ориентироваться на клинический метод диагностики с проведением КТ ОГК, ПЦР для быстрого обнаружения ДНК микобактерий в любом биологическом материале, на пике лихорадки – ПЦР крови. Сложность диагностики туберкулеза обусловлена и тем, что у большинства больных ВИЧ-инфекцией детей на поздних стадиях развиваются другие вторичные заболевания. При невозможности исключения туберкулеза необходимо проведение тест-терапии.

Классификация туберкулеза

В России применяются международная и отечественная классификации туберкулеза. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) принята как единый нормативный документ для регистрации заболеваемости, причин обращений населения в медицинские учреждения, смертности и дает возможность сопоставления эпидемиологических данных как в пределах нашей

страны, так и в разных странах мира. В МКБ-10 блок «Туберкулез» отнесен к классу «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00-B99) и включает 5 рубрик: A15 — туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически; A16 — туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически; A17 — туберкулез нервной системы; A18 — туберкулез других органов и систем (внепочечные локализации туберкулеза); A19 — милиарный туберкулез. В данный блок не входят: врожденный туберкулез (P37.0); пневмокоциоз, связанный с туберкулезом (J65); последствия туберкулеза (B90); силикотуберкулез (J65).

В 2022 г. в мире вступила в силу Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) с изменением кодов:

- 1B40. Туберкулез дыхательной системы.
 - 1B40.0. Респираторный туберкулез, подтвержденный.
 - 1B40.1 Респираторный туберкулез, неподтвержденный.
 - 1B40.Z Респираторный туберкулез без бактериологического или гистологического подтверждения).
 - 1B41. Туберкулез нервной системы.
 - 1B42. Туберкулез других систем и органов.
 - 1B43. Милиарный туберкулез.
 - 1B44. Скрытый туберкулез.
- Исключены:
- KA71.0 Врожденный туберкулез.
 - JB62.0 Туберкулез, осложняющий беременность, роды или послеродовой период.
 - 1D20.0 ВИЧ-инфекция, клиническая стадия 1, связанная с туберкулезом.
 - 1D21.0 Клиническая стадия 2 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.
 - 1D22.0 Клиническая стадия 3 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.
 - 1D23.0 клиническая стадия 4 ВИЧ-инфекции, связанная с туберкулезом.

Российская клиническая классификация туберкулеза

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В основу российской классификации туберкулеза положены патоморфологические и клинко-рентгенологические особенности туберкулезного процесса, в т. ч. клинические формы, локализация, фазы течения, наличие бактериовыделения.

Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения ту-

беркулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза.

Клинические формы туберкулеза:

1. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков.
2. Туберкулез органов дыхания:
 - Первичный туберкулезный комплекс.
 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Вышеуказанные клинические формы наиболее часто регистрируются у детей и относятся к первичному периоду туберкулеза.

- Диссеминированный туберкулез легких.
- Милиарный туберкулез.

Вышеуказанные клинические формы регистрируются у детей и взрослых, могут относиться как к первичному, так и вторичному периодам туберкулеза.

- Очаговый туберкулез легких.
- Инфильтративный туберкулез легких.
- Казеозная пневмония.
- Туберкулема легких.
- Кавернозный туберкулез легких.
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
- Цирротический туберкулез легких.
- Туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема).
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.
- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).

Вышеуказанные клинические формы наиболее часто регистрируются у взрослых и относятся к вторичному периоду туберкулеза.

3. Туберкулез других органов и систем.
 - Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы.
 - Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов.
 - Туберкулез костей и суставов.
 - Туберкулез мочевых, половых органов.
 - Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
 - Туберкулез периферических лимфатических узлов.
 - Туберкулез глаз.
 - Туберкулез прочих органов.

Характеристика туберкулезного процесса дается по клинко-рентгенологическим признакам формы туберкулеза, локализации процесса, фазе процесса, наличию или отсутствию бактериовыделения. Все это отражается в формулировке диагноза.

Локализация и протяженность туберкулезного процесса определяются с указанием сегментов и долей легких.

Фазы процесса:

- инфильтрация, распад, обсеменение. Они характеризуют активность туберкулезных изменений у вновь выявленных больных или больных с обострением процесса (во время или после проведенного лечения), либо с рецидивом после клинического излечения;

- рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление. Эти фазы отражают в динамике затихание активного туберкулеза.

Бактериовыделение:

- с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
- без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ–).

К бактериовыделителям (МБТ+) относятся больные, у которых МБТ найдены в выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостях или патологическом отделяемом одним из стандартных лабораторных методов исследования при наличии клиничко-рентгенологических данных, свидетельствующих об активности процесса. При выделении культуры микобактерий проводится лабораторное исследование чувствительности к противотуберкулезным лекарственным препаратам. Лекарственная устойчивость к конкретным препаратам в обязательном порядке указывается в диагнозе.

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

Остаточные изменения констатируются при излечении туберкулеза (клиничко-рентгенологическая стабилизация) после эффективной химиотерапии или хирургических вмешательств, а также при спонтанном излечении туберкулеза. Они характеризуются наличием фиброза различной протяженности – индуратов, рубцов (звездчатых, линейных или другой формы), образующихся на месте заживления каверны и других изменений, кальцинатов в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероза, буллезно-дистрофических изменений, цирроза, бронхоэктазов и др.

Формулировка диагноза у больного туберкулезом рекомендуется в следующей последовательности: характеристика клинической формы, локализация, фаза процесса, бактериовыделение, лекарственная устойчивость (при наличии), осложнения, сопутствующие заболевания. В диагнозе, кроме того, отражается характер оперативного вмешательства по поводу туберкулеза.

Примеры формулировки диагноза: «Инфильтративный туберкулез 1-2 сегментов правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ+. Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину»; «Диссеминированный туберкулез верхних долей легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+. Легочно-сердечная недостаточность I степени. Гепатит С».

Клиничко-рентгенологическая характеристика основных клинических форм туберкулеза органов дыхания

Различают первичный и вторичный туберкулез. Первичный туберкулез развивается в организме с несформированным иммунным ответом; вторичный – в организме человека, перенесшего первичную туберкулезную инфекцию.

Первичный туберкулезный комплекс – форма первичного туберкулеза, характеризующаяся развитием

воспалительных изменений в легочной ткани, поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом. Преимущественно наблюдается в детском возрасте. Клинические проявления первичного туберкулезного комплекса зависят от фазы процесса, особенностей течения и реактивности организма. Он может протекать малосимптомно, но чаще имеют место признаки туберкулезной интоксикации. Различают неосложненное и осложненное течение первичного туберкулезного комплекса. При осложненном течении рентгенологически выявляют обширный инфильтрат с поражением сегмента или доли легкого, распад с образованием первичной каверны, поражение бронхов, развитие ателектаза, лимфогенную и гематогенную диссеминацию, а также переход в хронически текущий первичный туберкулез.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – форма первичного туберкулеза, развивается у детей, подростков и взрослых молодого возраста. Реже возникает вследствие эндогенной реактивации имевшихся туберкулезных изменений во внутригрудных лимфатических узлах у взрослых пациентов с выраженным иммунодефицитом (например, у больных ВИЧ-инфекцией). Различают следующие варианты туберкулеза ВГЛУ: малая форма, инфильтративный, опухолевидный. Малые варианты туберкулеза ВГЛУ характеризуются незначительным увеличением нескольких лимфатических узлов, как правило, в одной группе. Рентгенодиагностика малых вариантов туберкулеза ВГЛУ в фазе инфильтрации возможна только по косвенным признакам («смазанность» структуры тени корня, двойной контур срединной тени и обогащение легочного рисунка в прикорневой зоне на ограниченном участке). Клинически проявляется умеренными симптомами интоксикации. Для подтверждения диагноза показана КТ.

Инфильтративный туберкулез ВГЛУ характеризуется преобладанием воспалительных изменений преимущественно экссудативного характера, которые обуславливают наличие относительно выраженных симптомов интоксикации и инфильтративных изменений в прикорневых отделах вокруг увеличенных лимфатических узлов. Поражаться может от одной до нескольких групп лимфатических узлов.

Опухолевидный («туморозный») туберкулез ВГЛУ представляет собой вариант первичного туберкулеза, при котором преобладает казеозное поражение лимфатических узлов. Он проявляется увеличением размера отдельных лимфатических узлов или их групп, выраженной клинической симптоматикой и склонностью к осложненному течению (поражение бронхов, бронхолегочное поражение, бронхогенная, лимфогенная и гематогенная диссеминация, плеврит). Контуров лимфатических узлов на рентгенограмме и томограммах четкие. В случаях позднего выявления и неэффективного лечения возможен переход в хронически текущий первичный туберкулез,

характеризующийся длительным волнообразным течением и полиморфизмом морфологических изменений в лимфатических узлах (кальцинированные, фиброзные, свежие воспалительные). В таких случаях периодически возникают различные клинические проявления гиперсенсibilизации, описанные как «маски» первичного туберкулеза (узловатая эритема, фликтены, полиартрит и др.).

При всех вариантах туберкулеза ВГЛУ возможны осложнения в виде воспалительной реакции плевры, специфического поражения бронхов с развитием сегментарных или долевых ателектазов, диссеминации в легкие и различные органы (бронхолегочные формы процесса).

Диссеминированный туберкулез легких объединяет процессы различного генеза, развившиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, бронхогенным и лимфогенным путями, с чем связано многообразие клинических и рентгенологических проявлений. Трудность определения генеза туберкулезных диссеминаций обусловила необходимость объединения их под общим названием. Диссеминированный туберкулез протекает как острый, подострый и хронический. Острый диссеминированный туберкулез гематогенного генеза выделен в отдельную форму — милиарный туберкулез.

Милиарный туберкулез характеризуется острым течением с быстрой диссеминацией (генерализацией) процесса и поражением легких, печени, селезенки, кишечника, мозговых оболочек, других органов и тканей. Туберкулезные бугорки имеют преимущественно продуктивный характер. В клинической картине на первый план выступают явления выраженной интоксикации. При рентгенологическом исследовании легких определяется двухсторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям. Острое течение диссеминированного туберкулеза с развитием фокусов казеозной пневмонии и формированием каверн в обоих легких возможно в условиях иммунодефицита.

Подострый диссеминированный туберкулез развивается постепенно, характеризуется выраженными симптомами интоксикации. При гематогенном генезе подострого диссеминированного туберкулеза однотипная очаговая диссеминация локализуется в верхних и кортикальных отделах легких, при лимфобронхогенном генезе очаги располагаются группами в прикорневых и нижних отделах легких на фоне выраженного лимфангита с вовлечением в процесс как глубокой, так и периферической лимфатической сети легкого. На фоне очагов при подостром диссеминированном туберкулезе могут определяться тонкостенные каверны со слабо выраженным перифокальным воспалением. Чаще они располагаются на симметричных участках легких, эти полости называют «штампованными» кавернами.

Хронический диссеминированный туберкулез имеет чаще всего гематогенный генез. Для него характерно апико-каудальное распространение

процесса. При хроническом диссеминированном туберкулезе могут последовательно поражаться различные органы и системы. Он характеризуется волнообразным течением, при котором симптомы интоксикации в период ремиссии менее выражены, при вспышке процесса имеют место явления интоксикации, а также локальные проявления легочного и внелегочного туберкулезного процесса. Рентгенологически выявляются очаги различной величины и плотности, при этом более плотные очаги локализуются в вышележащих отделах. На любом этапе болезни могут образоваться каверны в одном или обоих легких. Очаговые и деструктивные изменения определяются на фоне деформированного легочного рисунка, признаков пневмосклероза, бронхоэктазов и эмфиземы.

Очаговый туберкулез легких характеризуется наличием немногочисленных очагов преимущественно продуктивного характера, локализующихся в ограниченном участке одного или обоих легких и занимающих 1–2 сегмента, и малосимптомным клиническим течением. К очаговым формам относятся как недавно возникшие, свежие («мягко-очаговые») процессы с размером очагов < 10 мм, так и более давние (фиброзно-очаговые) образования с явно выраженными признаками активности процесса. Свежий очаговый туберкулез характеризуется наличием слабо контурированных («мягких») очаговых теней со слегка размытыми краями. При рентгенологическом выявлении фиброзно-очаговых изменений необходимо провести тщательное обследование больных для решения вопроса об активности процесса. При отсутствии признаков активности фиброзно-очаговые изменения расцениваются как остаточные изменения излеченного туберкулеза.

Инфильтративный туберкулез легких характеризуется наличием в легких воспалительных изменений, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом и наличием или отсутствием деструкции легочной ткани. Клинические проявления инфильтративного туберкулеза зависят от распространенности и выраженности воспалительных изменений в легких, которые могут быть сходными с неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания. У большинства больных имеет место острое и подострое начало заболевания, характерный для туберкулеза интоксикационный синдром и респираторная симптоматика. Различают следующие клинико-рентгенологические типы инфильтратов: бронхолобулярный инфильтрат; округлый инфильтрат; облаковидный инфильтрат; лобит; перисцисурит. При наличии распада легочной ткани практически всегда обнаруживаются МБТ в мокроте.

Казеозная пневмония характеризуется развитием в легочной ткани воспалительной реакции с преобладанием казеификации, причем казеозно-пневмонические очаги по величине занимают ≥ 1 доли. Клиническая картина характеризуется тяжелым

состоянием больного, выраженными симптомами интоксикации. При обследовании больного определяются лейкоцитоз, резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, бактериовыделение. При быстром разжижении казеозных масс происходит формирование гигантской полости или множественных небольших каверн.

Туберкулема легких — понятие, объединяющее разнообразные по генезу инкапсулированные казеозные фокусы величиной $> 1,0$ см в диаметре. Различают туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа, гомогенные, слоистые, конгломератные и т. н. псевдотуберкулемы — заполненные каверны. На рентгенограмме туберкулемы выявляются в виде теней округлой формы с четкими контурами. В фокусе могут определяться серповидное просветление за счет распада, иногда перифокальное воспаление и небольшое количество бронхогенных очагов, а также участки обызвествления. Туберкулемы бывают одиночные и множественные. Различают мелкие туберкулемы (< 2 см в диаметре), средние (2–4 см) и крупные (> 4 см в диаметре).

Выделены 3 клинических варианта течения туберкулема: регрессирующее — медленное уменьшение туберкулемы с последующим образованием на ее месте очага или группы очагов, индурационного поля или сочетания этих изменений; стабильное — отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе наблюдения за больным; прогрессирующее — наличие распада в туберкулеме, перифокального воспаления и бронхогенного обсеменения окружающей легочной ткани.

Кавернозный туберкулез легких характеризуется наличием сформированной каверны с отсутствием выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких характеризуется наличием фиброзной каверны, развитием фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани. Для него характерны очаги бронхогенного отсева различной давности. Как правило, поражается дренирующий каверну бронх. Развиваются и другие морфологические изменения в легких, свойственные для хронического легочного процесса: пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы. Формируется фиброзно-кавернозный туберкулез из инфильтративного, кавернозного или диссеминированного процесса при прогрессирующем течении заболевания. Протяженность изменений в легких может быть различной; процесс бывает односторонним и двусторонним с наличием одной или множества каверн. Клинические проявления фиброзно-кавернозного туберкулеза многообразны, они обусловлены самим туберкулезным процессом, а также развившимися осложнениями.

Различают 2 клинических варианта течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: ограниченный и относительно стабильный фиброзно-кавернозный туберкулез, когда благодаря хими-

отерапии наступает определенная стабилизация процесса и обострение может отсутствовать в течение нескольких лет; прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез, характеризующийся сменой обострений и ремиссий, причем периоды между ними могут быть разными. В период обострения могут появляться новые участки воспаления с образованием новых каверн, вплоть до полного разрушения легкого. Прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез нередко сопровождается присоединением неспецифической инфекции и различных осложнений, что усугубляет течение заболевания.

Цирротический туберкулез легких характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре в результате инволюции фиброзно-кавернозного, хронического диссеминированного, инфильтративного туберкулеза легких, поражений плевры, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, осложненного бронхолегочными поражениями. К цирротическому туберкулезу должны быть отнесены процессы, при которых сохраняются туберкулезные изменения в легких с клиническими признаками активности процесса, склонностью к периодическим обострениям и спорадическому скудному бактериовыделению. От цирротического туберкулеза необходимо отличать цирроз легких, который представляет собой посттуберкулезные изменения без признаков активности. В классификации цирроз легких отнесен к остаточным изменениям после клинического излечения.

Туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема) — устанавливают по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а характер плеврита — по результатам исследования диагностического материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Характер выпота при туберкулезных плевритах бывает серозным, серозно-фибринозным, гнойным, реже — геморрагическим. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита — эмпиему. Она развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов. Морфологически изменения в плевре проявляются рубцовым перерождением, развитием специфической грануляционной ткани в толще утратившей свою функцию плевры. Эмпиема должна быть обозначена в диагнозе.

Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей. Все эти локализации туберкулеза встречаются как самостоятельные формы, так и в сочетании с другими формами туберкулеза органов дыхания. Различают 3 основные формы туберкулеза бронхов и трахеи: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи). Из их осложнений следует отметить стенозы разной степени, грануляции, бронхолиты.

Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез). В эту группу включаются все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др. При формулировании диагноза следует вначале указать «кониотуберкулез», а затем дать развернутую характеристику кониоза и туберкулезного процесса.

Клинические формы туберкулеза могут переходить одна в другую по мере прогрессирования или, наоборот, регрессии специфического процесса.

Лечение туберкулеза органов дыхания

Лечение туберкулеза является одним из основных разделов фтизиатрии. Прогресс в этой области очевиден. До получения в 1943 г. стрептомицина, первого противотуберкулезного препарата, > 60% заболевших туберкулезом умирали в течение 6 лет. В настоящее время излечение является закономерным итогом терапии у подавляющего числа впервые выявленных пациентов. При этом для достижения наилучших результатов очень важно соблюдение основных принципов, при которых лечение должно быть: 1) ранним и своевременным, поскольку чем позже выявлен больной, тем меньше у него шансов на излечение; 2) продолжительным, при этом в настоящее время активно проводятся научные исследования по сокращению сроков лечения; 3) этапным, с соблюдением преемственности между амбулаторным, стационарным и санаторным этапами; 4) комплексным, с применением различных методов терапии; 5) индивидуализированным, в зависимости от характера туберкулезного процесса, объема поражения и общего состояния организма.

Ведущая роль в излечении пациента принадлежит химиотерапии. Сохраняют актуальность фундаментальные принципы химиотерапии туберкулеза, которые сводятся к следующему: лечение должно быть длительным, непрерывным, контролируемым, необходимо использовать комбинации противотуберкулезных препаратов с учетом лекарственной резистентности (по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ на основе быстрых методов и затем их подтверждения методом посева) в рамках отработанных режимов с целью достижения высокой эффективности терапии. Должны применяться оптимальные терапевтические дозы в зависимости от возраста, массы тела пациента и сопутствующей патологии. При этом важно отметить, что на эффективность лечения туберкулеза влияет коморбидность с ВИЧ-инфекцией, а также с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, гепатитами, патологией, требующей медикаментозной иммуносупрессии. При назначении терапии необходимо учитывать социальные факторы, такие как злоупотребление алкоголем, прием психотропных средств.

Несмотря на значительные успехи в снижении заболеваемости и смертности от туберкулеза при

соблюдении описанных выше принципов, к концу XX в. распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза к находящимся в употреблении > 30 лет противотуберкулезным препаратам и рост численности пациентов с ВИЧ-инфекцией внесли радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза в мире. В 1997 г. ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом сообщили о значительном расширении спектра лекарственной устойчивости штаммов МБТ, были сформулированы понятия «множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)» – устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину, а несколько позже – «широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)» – устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону и аминогликозиду и/или полипептиду. В 2019 г. определение ШЛУ было изменено за счет добавления устойчивости к новым препаратам бедаквилину или линезолиду.

На сегодняшний день хорошо известны все обстоятельства, мешающие эффективному лечебному процессу при МЛУ/ШЛУ туберкулезе: позднее выявление МЛУ/ШЛУ МБТ, длительные сроки химиотерапии, недостаточный выбор препаратов для формирования схем на основе тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, ограниченный доступ к полной информации по индивидуальному ТЛЧ МБТ (т. е. по всем препаратам с противотуберкулезной активностью), плохая переносимость препаратов (развитие нежелательных явлений), низкая приверженность пациентов к лечению. Сочетание этих обстоятельств в разных вариантах у конкретного пациента снижает в стране общую эффективность лечения туберкулеза, особенно с МЛУ МБТ (до 62% при новых случаях, до 49% – у ранее леченных больных и до 41% – среди ВИЧ-позитивных пациентов).

С микробиологической точки зрения устойчивость к противотуберкулезным препаратам возникает из-за генетических мутаций, происходящих в ДНК МБТ естественным путем. С клинической точки зрения ряд факторов при формировании лечебной схемы способствуют этому процессу: назначение недостаточного числа препаратов с противотуберкулезной активностью, прерывание терапии, прием препаратов со сниженной дозировкой, включение в схему препаратов при уже известной к ним лекарственной устойчивости МБТ, незавершенные курсы химиотерапии, использование некачественных препаратов или нерекомендуемых сочетаний с другими препаратами при наличии сопутствующих заболеваний.

Благодаря внедрению высокотехнологичных, в т. ч. молекулярно-генетических, методов ускоренного определения чувствительности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам удается быстро подобрать адекватную химиотерапию, что способствует эффективному лечению. При ограниченных процессах в легких, при туберкулезе плевры или внутригрудных лимфатических узлов у больного

могут отсутствовать бактериовыделение и даже возможность детекции ДНК МБТ, что лишает врача информации о лекарственной устойчивости МБТ. В таких случаях назначается эмпирический режим химиотерапии с учетом риска наличия туберкулеза с МЛУ (контакт с больным МЛУ-туберкулезом, неэффективное лечение в анамнезе, прогрессирование на фоне лечения препаратами для лекарственно-чувствительного туберкулеза).

С организационной и клинической точек зрения для успешной терапии туберкулеза важно проведение двух фаз лечения. Целью интенсивной фазы является прекращение бактериовыделения в результате устранения или подавления микобактериальной популяции в организме пациента. Целью фазы продолжения является воздействие на сохранившиеся МБТ, расположенные внутриклеточно или в очагах казеоза, чтобы не допустить рецидива заболевания из-за восстановления размножения МБТ.

Разработка наиболее эффективных методов терапии МЛУ туберкулеза остается постоянной главной задачей международной и отечественной фтизиатрии. Схемы химиотерапии, соответствующие актуальным международным клиническим рекомендациям и положенные в основу национальных стандартов лечения (клинические рекомендации) в России, всегда предварительно изучаются на предмет эффективности и безопасности как отдельных препаратов, так и их комбинаций. В последние годы появились новые препараты с противотуберкулезной активностью (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид), которые кроме повышения эффективности химиотерапии дают реальную надежду на сокращение сроков лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза до 9 мес.

К противотуберкулезным препаратам для лечения лекарственно-чувствительного или лекарственно-устойчивого (но не МЛУ) туберкулеза, относят изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пипразинамид, этамбутол и стрептомицин.

К препаратам, используемым для лечения рифампицин-устойчивого/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулеза относят фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), бедаквилин, линезолид, циклосерин и теризидон, клофазимин, деламанид, имипенем/циластатин, меропенем, амикацин, протионамид и этионамид, а также аminosалициловую кислоту. В нашей стране в этот перечень входят также спарфлоксацин, канамицин, капреомицин и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Российского общества фтизиатров, препараты, используемые для терапии рифампицин-устойчивого туберкулеза (включая МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ), разделены на три группы (А, В, С). К группе А отнесены самые эффективные: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), бедаквилин и линезолид, их настоятельно рекомендовано включать во все схемы лечения при отсутствии к ним лекарственной устой-

чивости МБТ. К группе В отнесены циклосерин, теризидон и клофазимин. К группе С отнесены все остальные препараты, которые могут быть использованы для составления схем химиотерапии, если для их формирования по разным причинам недостаточно препаратов групп А и В. Группа С включает такие препараты, как деламанид, имипенем + циластатин, меропенем, амикацин, протионамид и этионамид, аminosалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

При лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов важную роль играет назначение антиретровирусной терапии, которая назначается, как правило, в течение 2–3 нед. от начала противотуберкулезной.

Наряду с химиотерапией в тяжелых случаях хронического течения туберкулеза легких используются хирургические методы, без которых невозможно излечение туберкулезных эмпием, множественных каверн, разрушивших легкое, крупных конгломератов пораженных туберкулезом лимфатических узлов средостения, каверн, в стенках которых имеются сосуды – источники рецидивирующих кровотечений. В настоящее время в специализированных клиниках успешно выполняются сложные реконструктивные операции на трахее и бронхах по поводу посттуберкулезных стенозов.

Лечение больных туберкулезом в России включает кроме химиотерапии, направленной на возбудителя, патогенетическую терапию, ориентированную на механизмы патогенеза туберкулеза у человека (терапия IFN- γ , адьювантная терапия, сурфактант-терапия). Терапия IFN- γ способствует активации макрофагов, привлекает их в очаг инфекции, активизирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробицидность. Необходимым условием для выздоровления является создание условий лучшего заживления органных изменений, вызванных туберкулезом (коллапсотерапия и ее современная разновидность – клапанная бронхоблокация). Клапанная бронхоблокация путем установки клапанного бронхоблокатора в дренирующий бронх создает коллапс (разной интенсивности, вплоть до ателектаза) заблокированного участка легкого, что приводит к рассасыванию в легочной паренхиме инфильтрации, очагов, заживлению каверн. Влияние клапанной бронхоблокации распространяется на соседние неблокированные участки легкого и контрлатеральное легкое.

Важное место в патогенетической терапии туберкулеза отводится охранительному режиму, рациональному питанию, коррекции белково-энергетической недостаточности.

Решение о назначении терапии по поводу туберкулеза принимается при следующих обстоятельствах:

- диагноз туберкулеза установлен решением врачебной комиссии (ВК) на основании обследования и получения достоверных или косвенных критериев в пользу заболевания;

- в качестве пробной противотуберкулезной тест-терапии (*ex juvantibus*), которая назначается при подозрении на туберкулез и отсутствии достоверных маркеров специфического воспаления у больных в тяжелом состоянии (чаще у ВИЧ-инфицированных).

В настоящее время в Российской Федерации лечение туберкулеза проводится согласно режимам химиотерапии, приведенным в национальных клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» от 2022 г. Химиотерапия, благодаря длительному применению комбинации лекарственных препаратов, приводит к подавлению размножения возбудителя заболевания (бактериостатический эффект) или уничтожению микобактерий туберкулеза в организме пациента (бактерицидный эффект). К использованию рекомендованы 5 режимов химиотерапии.

1. Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза с минимальной длительностью 6 мес. Рекомендован для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза или для лечения туберкулеза у пациентов без бактериовыделения и риска МЛУ туберкулеза. В интенсивной фазе терапии назначают комбинацию из 4 препаратов. Обязательна комбинация из следующих лекарственных препаратов: изониазид, рифампицин + рифабутин, пиразинамид. Дополнительно включаются в режим терапии: этамбутол или стрептомицин. В фазу продолжения лечения назначают как минимум 2 препарата: изониазид, рифампицин/рифабутин или рифапентин.
2. Режим изониазид-резистентного туберкулеза с минимальной длительностью 6 мес. (3 мес. – интенсивная фаза, 3 мес. – фаза продолжения). Рекомендован для лечения туберкулеза с установленной молекулярно-биологическими и/или микробиологическими методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду или к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-биологического исследования. Обязательно включение следующих лекарственных препаратов: рифампицина / рифабутина, левофлоксацина / спарфлоксацина / моксифлоксацина. Включение в режим терапии этамбутола и пиразинамида возможно при доказанной лекарственной чувствительностью возбудителя. При невозможности их включения рекомендуется назначение протионамида / этионамида или анамицина / амикацина / капреомицина. В режимах химиотерапии возбудителя с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ в интенсивной фазе лечения назначают комбинацию из 5 препаратов, в фазу продолжения – из 4 препаратов. Обязательным является включение в режимы лекарственных

препаратов группы А: бедаквилина, линезолида, спарфлоксацина / левофлоксацина / моксифлоксацина. Остальные препараты (цикloserин / теризидон, деламанид, протионамид / этионамид, аминосалициловая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, канамицин / амикацин / капреомицин, этамбутол, пиразинамид, имипенем + циластатин, меропенем) назначаются в зависимости от спектра лекарственной устойчивости и межлекарственного взаимодействия. Длительность интенсивной фазы составляет ≥ 8 мес., фазы продолжения лечения – ≥ 12 мес. для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии.

3. Режим МЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину), а также пациентам с риском МЛУ возбудителя. Существует возможность сокращения длительности химиотерапии МЛУ туберкулеза до 12 мес. у пациентов с впервые выявленным МЛУ туберкулезом, ограниченной формой туберкулеза и ранее не получавших лекарственные препараты группы фторхинолонов.
4. Режим пре-ШЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) и хотя бы одному препарату группы фторхинолонов или неизвестной ЛЧ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов, а также пациентам с риском пре-ШЛУ возбудителя.
5. Режим ШЛУ туберкулеза рекомендован для лечения туберкулеза с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину и изониазиду (или только рифампицину) в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину.

Для эффективного излечения больных туберкулезом необходим комплекс современных диагностических, лечебных и организационных мероприятий. Особое значение отводится организационным аспектам проведения химиотерапии. Химиотерапия должна проводиться под строгим контролем медицинского персонала, с мониторингом эффективности химиотерапии и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, при неукоснительном соблюдении мер инфекционного контроля и мероприятий по привлечению больных к лечению. В настоящее время активно внедряется видеоконтролируемое лечение, которое обеспечивает повышение приверженности к терапии, увеличивает число полностью пролеченных случаев и имеет экономические преимущества для системы здравоохранения и пациента.

Рекомендации по химиотерапии туберкулеза пересматриваются Российским обществом фтизиатров не реже 1 раза в 2 года по мере получения разрешения на использование новых противотуберку-

лезных препаратов и методов лечения, основанных на научных исследованиях. Самую актуальную информацию о лечении туберкулеза в России можно получить в актуальных клинических рекомендациях, указанных в рубрикаторе Министерства здравоохранения РФ. Учитывая традиционное для российского здравоохранения внимание к лечению детей, разработаны отдельные клинические рекомендации «Туберкулез у детей» 2022 г., в которых подробно рассматриваются все особенности, присущие разным возрастным группам.

Литература

1. Буракова М.В., Васильева И.А., Ваниев Э.В. и др. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 63–66. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Ловачева О.В. и др. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(10): 9–15. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101(2): 8–12. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.
4. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И. и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100(12): 44–53. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53.
5. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Гюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100(2): 53–60. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60.
6. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011; 3(2): 57–61.
7. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изм. и доп. от 19 ноября 2020 г.).
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации».
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
11. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(11): 7–15.
12. Самойлова А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(11): 63–66. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66.
13. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утв. Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4.
14. Стерликов С.А., Самойлова А.Г., Тестов В.В. и др. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(11): 28–33. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33.
15. Koirala S., Borisov S., Belilovski E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: results from a large global cohort. *Pulmonology*. 2021; 27(5): 403–412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006.
16. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2.
17. Ловачева О.В., Елькин А.В., Зимонин П.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. М.: Нью-Терра, 2015.
18. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507_2.

Информация об авторах

Васильева Ирина Анатольевна – д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ, главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб.1003; e-mail: nmrc@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>)

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5001; e-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>)

Тестов Вадим Витальевич — к. м. н., зам. директора по организационно-методической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1005; e-mail: TestovVV@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0123-1367>)

Паролина Любовь Евгеньевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, руководитель Центра образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5009; e-mail: ParolinaLE@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4365-5894>)

Ловачева Ольга Викторовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 2301; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

Кузьмина Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1006; e-mail: kuzmina_nv@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8258-7463>)

Клевно Надежда Ивановна — д. м. н., главный научный сотрудник научного детско-подросткового

отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 2804; e-mail: n.i.klevno@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>)

Синицын Михаил Валерьевич — д. м. н., зам. главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 1012; e-mail: msinitsyn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>)

Вахрушева Диана Владимировна — к. б. н., доцент, зав. научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (393) 333-44-59; e-mail: vakhrusheva2023@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6085-6466>)

Панова Анна Евгеньевна — к. м. н., зав. отделением лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 4001; e-mail: anna_panova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>)

Отпущеникова Ольга Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 5011; e-mail: barenb@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>)

Родин Александр Анатольевич — зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 631-15-15, доб. 4004; e-mail: RodinAA@nmrc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9038-4290>)

РАЗДЕЛ 15

**ГРИБКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

ГЛАВА 1. МИКОЗЫ ЛЕГКИХ

Н.Н. Климко

CHAPTER 1. PULMONARY MYCOSIS

Nikolay N. Klimko

Этиология

Возбудители микозов легких, микроскопические грибы (микросцисты), значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Возбудителей микозов подразделяют на оппортунистические и контагиозные (эндемичные), вызывающие микозы у иммунокомпетентных людей и распространенные в определенных регионах. В России эндемические зоны для этих возбудителей не обнаружены, поэтому эндемичные микозы в данной главе не представлены. Наиболее распространенные оппортунистические возбудители микозов легких — *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) и *Pneumocystis jirovecii*, значительно реже выявляют *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, мукормицеты (*Rhizopus*, *Leihthemia*, *Rhizomucor* и *Mucor spp.*), гиалогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scedosporium spp.* и пр.) и феогифомицеты (*Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Alternaria*, *Cladosporium spp.* и пр.).

Возбудители микозов легких различаются по чувствительности к противогрибковым препаратам, поэтому их лабораторная идентификация является обязательным условием успешного лечения.

Факторы риска

В подавляющем большинстве случаев микозы легких возникают у иммунокомпрометированных больных с нарушением тех или иных механизмов противоинфекционной защиты. Поэтому для успешной ранней диагностики важно выявлять пациентов с факторами риска развития микозов легких.

Основные факторы риска развития микозов легких (критерии иммунокомпрометированного больного):

- первичные иммунодефициты;
- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное (> 3 нед.) использование системных глюкокортикостероидов (сГКС; преднизолон $> 0,3$ мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;

- недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус; препараты, подавляющие активность фактора некроза опухоли- α (анти-ФНО) и пр.);
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга.

Факторы риска развития других микозов легких (хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

Клинические проявления

Симптомы микозов легких неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических или КТ-признаков невозможно. У иммунокомпрометированных больных на основании клинических признаков трудно различить бактериальную, вирусную и микотическую пневмонию, более того, последняя нередко развивается одновременно или после предыдущих. Наиболее частыми симптомами микотической пневмонии являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ длительностью > 96 ч (60–90%), непродуктивный кашель (40–60%), одышка (40–60%), боль в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Клинические проявления микозов легких в разных возрастных группах сходны, у детей отличаются большей неспецифичностью.

Клинические признаки других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) описаны в соответствующих разделах данной главы.

Диагностика

У иммунокомпрометированных больных основные диагностические мероприятия (компьютерная томография (КТ) легких, бронхоскопия с лабораторным исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и пр.) должны быть проведены в течение первых 24 ч с момента выявления предполагаемых клинических признаков, поскольку микозы легких быстро прогрессируют и сопровождаются высокой летальностью. Диагноз микоза легких следует подтвердить с помощью лабораторных исследований.

Клинические и радиологические признаки микозов легких неспецифичны, поэтому обязательным условием успешной диагностики должно быть выявление возбудителя в жидкости БАЛ, мокроте, крови или биоптатах с помощью микологических исследований, серологических тестов или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Получение материала для исследований бывает затруднено в связи с локализацией патологического процесса или невозможностью инвазивной процедуры ввиду тяжелого состояния пациента, тромбоцитопении и т. д. Кроме того, многие микромицеты могут быть причиной не только инфекции, но и поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей, не требующей лечения. Поэтому необходима правильная интерпретация результатов лабораторных исследований.

К основным методам диагностики микозов легких относятся:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлюором белым;
- посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (например, Сабуро) с обязательным определением рода и вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок (по Гомори–Грокотту, PAS и т. д.);
- серологические исследования — по показаниям: например определение галактоманна — антигена *Aspergillus* в БАЛ или сыворотке крови при подозрении на инвазивный аспергиллез (ИА);
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации. Основным методом радиологической диагностики микозов легких является КТ — многослойная или в режиме высокого разрешения, толщина среза — 1 мм. Выявление ранних признаков микоза легких, т. е. во время курабельной стадии заболевания, с помощью обычной рентгенографии обычно невозможно. Установлено, что раннее применение КТ у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии показаний у иммунокомпрометированного больного КТ грудной полости должна быть выполнена в течение
- 24 ч.

Показания к проведению КТ для диагностики микозов легких у иммунокомпрометированного больного:

- появление клинических признаков пневмонии;
- у больных с нейтропенией — температура тела $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, сохраняющаяся в течение 2 суток, несмотря на применение антибактериальных лекарственных средств (ЛС);

- выявление нового инфильтрата при рентгенографии легких;
- выявление *Aspergillus spp.* или других мицелиальных грибов при посеве либо микроскопии любого респираторного биосубстрата, включая мокроту, БАЛ, отделяемое из носа и пр.;
- положительный результат теста на галактоманн в сыворотке крови.

Основными «ранними» КТ-признаками микоза легких являются двусторонние округлые очаги (50–70%) или инфильтраты (30–55%), реже выявляются изменения по типу «матового стекла» (20–30%) и симптом «ореола» (5–10%). Позднее, по мере восстановления механизмов иммунной защиты, на КТ в легких определяют очаги деструкции — симптом «серпа» (5–20%). Важно отметить, что характер и размеры изменений в легких зависят не только от активности микоза легких, но и от состояния иммунитета, например выраженности нейтропении. Поэтому увеличение размеров очагов на КТ легких после завершения нейтропении обычно не является признаком прогрессирования микоза. Напротив, появление симптома «серпа» — положительный прогностический признак.

Эффективность КТ в диагностике инвазивных микозов легких очень велика. Например, у реципиентов трансплантатов костного мозга отрицательный результат КТ легких в 97% случаев исключает возможность микоза легких. Если же у больного с высоким риском микоза легких сохраняются необъясненные признаки инфекции, то показана повторная КТ через 5–7 дней. Вместе с тем специфичность указанных симптомов недостаточно велика: они могут быть обусловлены многими инфекционными (бактериальная пневмония, туберкулез, вирусные заболевания) и неинфекционными заболеваниями (тромбоэмболия легочной артерии, новообразования, метастазы, ателектазы).

У больных с факторами риска даже неспецифичные изменения на КТ легких являются показанием для дальнейшей диагностики (бронхоскопия, биопсия и пр.) и решения вопроса о назначении ЛС с антиплесневой активностью (вориконазола и пр.).

Бронхоскопию с получением БАЛ необходимо провести всем иммунокомпрометированным больным в течение 24 ч после выявления любых признаков инфекционного поражения легких на КТ.

Микроскопия респираторных субстратов (БАЛ, мокрота и пр.) больных с предполагаемым микозом легких позволяет выявить мицелиальные (нитчатые) и дрожжевые возбудители, а также определить мицелиальные возбудители с септированным (*Aspergillus spp.*, гиагогифомицеты, феогифомицеты) и несептированным (мукормицеты) мицелием. Это очень важно для назначения адекватного противогрибкового ЛС. Окраска калькофлюором белым существенно повышает эффективность диагностического исследования. Все респираторные субстраты следует посеять на специализированные питательные среды.

Всех возбудителей микозов, выделенных из стерильных в норме субстратов (кровь, плевральная жидкость, биоптаты и пр.) и при посеве дистального фрагмента внутривенного катетера, надо расценивать как возбудителей инвазивного микоза и идентифицировать до вида, а при возможности определять чувствительность к противогрибковым препаратам. БАЛ от иммунокомпрометированных больных следует расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida spp.* Выявляемые при исследовании БАЛ и мокроты грибы рода *Candida* — признак поверхностной колонизации, а не кандидоза легких.

Клиническое значение определения рода и вида возбудителей инвазивных микозов обусловлено их различной чувствительностью к антимикотикам. Кроме того, идентификация возбудителей имеет эпидемиологическое значение и способствует выявлению вспышек внутрибольничных микозов. Наконец, интерпретация результатов лабораторных исследований может зависеть от рода выделенного микромицета. Например, широко распространенные контаминанты жилых и производственных помещений *Penicillium spp.* не являются возбудителями микозов у людей, поскольку не способны расти при температуре тела. Все гистологические препараты иммунокомпрометированных больных с предполагаемым инвазивным микозом необходимо исследовать с применением специфических окрасок (по Гомори—Грокотту, PAS и т. д.). Выявление микромицетов в гистологических препаратах материала, полученного из очага поражения, является безусловным признаком инвазивного микоза. Однако в клинической практике только у 4–8% больных микозом легких гистологическое исследование подтверждает диагноз при жизни.

Чувствительные и специфичные стандартизированные серологические методы диагностики в настоящее время разработаны для ИА, криптококкоза и эндемичных микозов. Проведение теста на галактоманнан (*Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad* и пр.) в БАЛ — обязательное условие успешной диагностики ИА. Определение специфических антител к возбудителям оппортунистических микозов у иммунокомпрометированных больных может быть затруднено в связи с нарушением антителообразования. Этот метод используют для диагностики ХАЛ.

Молекулярно-биологические методы не являются общепринятыми способами диагностики большинства микозов в связи с отсутствием стандартизированных тестов. Вместе с тем разработаны коммерческие тесты для ПЦР-диагностики ИА легких и пневмоцистной пневмонии.

Для правильной интерпретации результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований необходимо знать критерии диагностики микозов — сочетания специфических клинических, инструментальных и лабораторных признаков, позволяющих поставить диагноз. Общим критерием диагностики микозов легких служит выявление

грибов при исследовании биоптатов легких или их обнаружение при микроскопии, посеве БАЛ либо мокроты в сочетании с клиническими признаками и обнаруженными при КТ изменениями.

Методы диагностики других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

Лечение

Лечение микозов легких включает применение противогрибковых ЛС (антимикотиков), хирургическое удаление очагов поражения, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска развития микозов.

Количество антимикотиков, используемых для лечения микозов легких, невелико. В зависимости от химической структуры их делят на три группы, различающиеся по механизму действия, спектру активности и фармакокинетике:

- азолы (вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол);
- ингибиторы синтеза глюкана (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин);
- полиены (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В).

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром-Р450-зависимой 14-альфа-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Азолы II поколения (вориконазол и позаконазол) и итраконазол обладают широким спектром противогрибковой активности, действуют на большинство возбудителей микозов легких (таблица). Спектр активности флуконазола уже, его роль в лечении микозов легких ограничена. Азольные антимикотики, за исключением позаконазола, неактивны против мукормицетов (*Rhizopus spp.* и пр.) и некоторых других редко встречающихся возбудителей микозов (например, *Trichoderma spp.* и пр.). Вторичная резистентность возбудителей микозов к противогрибковым ЛС возникает очень редко, при длительном их использовании у больных с хроническим аспергилезом легких.

Азолы для приема внутрь в общем хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Однако для всасывания позаконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности желудочного содержимого, поскольку эти нерастворимые в воде ЛС в кислой среде превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. На всасывание флуконазола и вориконазола уровень рН в желудке не влияет. Вследствие высокой биодоступности вориконазола и флуконазола при приеме внутрь их концентрации в плазме крови при пероральном и внутривенном применении существенно не различаются. Вориконазол и флуконазол отличаются нелинейной фармакокинетикой: при удвоении дозы площадь под фармакокинетической кривой значительно увеличивается.

Вориконазол и флуконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Хорошо проникают через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьер. Позаконазол и итраконазол способны накапливаться в легочной ткани, где их концентрации значительно выше, чем в плазме, но в спинномозговую и внутриглазную жидкость практически не проникают.

Вориконазол, позаконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Флуконазол лишь частично метаболизируется, а в основном выводится почками в неизмененном виде. При гемодиализе концентрация вориконазола, позаконазола и итраконазола в плазме изменяется незначительно, в то время как концентрация флуконазола при проведении этой процедуры снижается в 2 раза. Вориконазол – препарат выбора для лечения аспергиллеза, его применяют при кандидозе, гиалогифомикозах и феогифомикозах, в т. ч. рефрактерных к другим ЛС, а также эмпирической антифунгальной терапии. Позаконазол – препарат выбора для лечения мукоромикоза и первичной антифунгальной профилактики у гематологических больных, альтернативное ЛС для лечения аспергиллеза, гиалогифомикозов и феогифомикозов. Итраконазол – альтернативное ЛС в лечении аспергиллеза, гиалогифомикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов. Флуконазол не используют для лечения аспергиллеза и большинства других микозов легких, его применяют только для лечения криптококкоза и кандидоза.

Азолы обладают высокой потенциальной способностью вступать в лекарственное взаимодействие, в наибольшей степени – вориконазол и итраконазол, в наименьшей – флуконазол. Биодоступность позаконазола и итраконазола уменьшается под влиянием ЛС, снижающих кислотность в желудке (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, диданозин). Концентрации азолов в крови снижаются под влиянием

рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала и изониазида, что может стать причиной неудачи при лечении.

Все азолы (в наименьшей степени флуконазол) являются ингибиторами ферментов цитохрома Р450, поэтому могут нарушать метаболизм в печени других ЛС. При сочетании с пероральными антидиабетическими ЛС существует риск гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина – риск кровотечений. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и показатели гемостаза (может потребоваться коррекция доз ЛС). При сочетании с циклоспорином А, такролимусом и сиролимусом необходимы мониторинг их концентрации в плазме и коррекция дозы.

Под влиянием азолов может увеличиваться концентрация в крови терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина и пимозида и повышаться риск тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий (сочетание недопустимо). Кроме того, возможны тяжелые осложнения при использовании азолов вместе с алкалоидами спорыньи.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-β-D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. У человека 1,3-β-D-глюкан отсутствует, что уменьшает частоту побочных эффектов. Спектр активности различных ЛС этого класса практически не различается.

Эхинокандины активны в отношении *Aspergillus spp.* (в т. ч. резистентных к амфотерицину В), *Candida spp.* (включая резистентные к азолам) и *P. jirovecii*. Действуют также на некоторые редкие мицелиальные грибы *Acremonium spp.*, *Curvularia spp.*, *Bipolaris spp.* Эхинокандины неактивны против мукоромицетов, *Cryptococcus spp.*, *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.* (таблица). У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антимикотиков.

Таблица. Противогрибковая активность антимикотиков для системного применения

Возбудители	Вориконазол	Позаконазол	Итраконазол	Флуконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Ч	Ч	Ч	Р	Ч	Ч
<i>Aspergillus terreus</i>	Ч	Ч	Ч	Р	Ч-ДЗ / Р	Ч
Мукормицеты	Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Р	Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Р
<i>Fusarium spp.</i>	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Р	Р	Ч / Р	Р
<i>S. apiospermum</i>	Ч / Ч-ДЗ	Ч / Ч-ДЗ	Р	Р	Ч-ДЗ / Р	Р
<i>S. prolificans</i>	Ч-ДЗ / Р	Ч-ДЗ / Р	Р	Р	Р	Р
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Р
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч-ДЗ / Р	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч / Ч-ДЗ / Р	Ч-ДЗ / Р	Р	Ч / Р	Ч

Примечание: Ч – чувствительные; Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность; Р – резистентные.

Эхинокандины применяют только внутривенно в связи с низкой биодоступностью при приеме внутрь. Анидулафунгин имеет наименьший показатель связывания с белками плазмы (80%) и наибольший объем распределения — 33 л. Период полувыведения (25 ч) больше, чем у каспофунгина и микафунгина. В отличие от других эхинокандинов, анидулафунгин не метаболизируется в печени, а подвергается медленной неферментной деградации в организме. Каспофунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%) с объемом распределения около 10 л. Метаболизируется в печени без участия изоферментов системы цитохрома P450. Период полувыведения — 9–11 ч. Микафунгин также активно связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения — 14 л. Период полувыведения — 13 ч. Частично метаболизируется в печени, выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Все эхинокандины создают высокие концентрации в легких, почках, печени, селезенке и желчи, низкие — в головном мозге, спинномозговой жидкости и глазном яблоке. Эхинокандины — препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза, при ИА их используют как альтернативные ЛС.

Они отличаются низким уровнем лекарственного взаимодействия. Клинически значимого лекарственного взаимодействия анидулафунгина не выявлено.

Амфотерицин В в зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. Амфотерицин В обладает широким спектром активности *in vitro*, к нему чувствительно большинство возбудителей микозов легких (таблица). Слабочувствительны к амфотерицину В мукормицеты (*Rhizopus spp.* и др.) и *S. apiospermum*. К амфотерицину В устойчивы *Aspergillus terreus*, *A. nidulans* и *A. conicus*, *Scedosporium prolificans* и *Scopulariopsis spp.*

Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, при внутривенном введении проникает во многие органы и ткани (легкие, печень, почки и пр.) и плевральную жидкость, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения составляет 24–48 ч. Препарат отличается выраженной токсичностью. Амфотерицин В не рекомендован для лечения ИА, его применяют для лечения криптококкоза, мукормикоза, гиалогифомикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов. Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее нефротоксичен, реже вызывает лихорадку, озноб и гипотензию. Широкое использование ограничено высокой стоимостью, поэтому его назначают для лечения мукормикоза и как альтернативное ЛС при аспергиллезе. При использовании полиенов не следует применять другие нефротоксичные ЛС.

Выбор, доза и продолжительность антифунгальной терапии при грибковых пневмониях зависят от многих факторов: рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния и степени иммуносупрессии пациента, а также фармакокинетических характеристик препарата и чувствительности к нему возбудителя *in vitro*. Следует отметить, что возможность применения показателей чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro* для прогнозирования эффективности лечения установлена далеко не для всех микозов и антимикотиков. Кроме того, очень важным фактором, нередко определяющим эффективность проводимого лечения, является своевременное устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Эффективность комбинированной антифунгальной терапии в контролируемых исследованиях доказана лишь для вориконазола и анидулафунгина в лечении ИА. Кроме того, комбинации полиенов и эхинокандинов применяют для лечения мукормикоза и некоторых редких микозов.

Помимо этиотропного использования антимикотиков в клинической практике применяют эмпирическую антифунгальную терапию, то есть направленную на наиболее вероятного возбудителя. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят у больных с высоким риском развития инвазивного микоза при наличии предполагаемых клинических признаков еще до лабораторного подтверждения микотической инфекции. В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, реже — при высоком риске развития инвазивного микоза у некоторых категорий больных.

Продолжительность применения антимикотиков варьирует от короткой эмпирической терапии до пожизненного применения системных антимикотиков при инвазивных микозах у некоторых групп иммунокомпрометированных больных. Общими условиями, позволяющими определить эффективность антифунгальной терапии, являются стойкое исчезновение признаков инфекции, эрадикация возбудителя из очагов поражения, а также восстановление эффективных иммунных механизмов.

Своевременное хирургическое удаление пораженных тканей — обязательное условие эффективного лечения некоторых микозов легких, например мукормикоза.

После успешного лечения инвазивного микоза у иммунокомпрометированного больного важно правильно оценить вероятность развития рецидива и, если она высока, назначить антифунгальную профилактику рецидива в сочетании с лечением основного заболевания.

Аспергиллез

Aspergillus spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) — наиболее распространенные возбудители микозов легких. *Aspergillus spp.* распространены по-

всеместно, растут в почве, часто встречаются на органических отбросах, гниющих растениях, а также некоторых пищевых продуктах, строительных материалах, в системе вентиляции зданий и пр. *Aspergillus spp.* могут вызывать различающиеся по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания легких: ИА, ХАЛ и аллергический бронхолегочный аспергиллез. Эти заболевания возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клинический вариант и тяжесть заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

Инвазивный аспергиллез

Основными возбудителями ИА в РФ являются *A. fumigatus* (40–50%), *A. niger* (25–35%) и *A. flavus* (15–25%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Основные возбудители ИА (*A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*) чувствительны *in vitro* к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам, устойчивы к флуконазолу (таблица). Редкие возбудители ИА (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) также устойчивы *in vitro* к флуконазолу, могут быть резистентны к азолам, амфотерицину В и эхинокандинам. Факторами патогенности *Aspergillus spp.* являются способность к росту при 37 °С, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксина, фумагиллина и пр.) и ингибиторов иммунной системы (например, глиотоксина, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов).

Распространенность ИА в РФ составляет 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 0,8 до 11,9 : 100 000 населения в год.

Человеческий организм очень хорошо защищен от возбудителей оппортунистических микозов, поэтому, несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus spp.*, у иммунокомпетентных людей ИА обычно не возникает. Мукоцилиарный клиренс препятствует попаданию конидий *Aspergillus spp.* в альвеолы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожить их. Уничтожение возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-лимфоцитов и системы комплемента.

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus spp.*, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, контактный – при ожогах) имеют меньшее значение. От человека к человеку аспергиллез не передается. В большинстве случаев ИА возникает во время нахождения пациента в стационаре. Наиболее часто (80–90%) ИА развивается у гематологических больных во время цитостатической терапии или после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реже – у длительно получающих ГКС пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), после трансплантации легких, а также пациентов с хронической гра-

нулематозной болезнью. В последние годы отмечено увеличение частоты ИА в хирургических и терапевтических отделениях, а также отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у больных без типичных фоновых заболеваний. Кроме того, ИА все чаще выявляют у пациентов, хронически получающих ГКС и иммуносупрессоры (анти-ФНО и пр.).

Частота развития ИА среди иммунокомпрометированных пациентов варьирует от 1–2% у реципиентов трансплантатов сердца до 5–40% у гематологических больных. У гематологических больных частота ИА зависит от фонового заболевания (выше при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме), а также интенсивности цитостатической полихимиотерапии и иммуносупрессии. Обычно ИА возникает после нескольких (медиана – 4) курсов полихимиотерапии (60–80%) или алло-ТГСК (20–40%), на фоне длительного (медиана – 20 дней) агранулоцитоза (70–90%) и лимфоцитопении (60–70%), а также продолжительного променения ГКС или иммуносупрессоров (50–80%). Возбудители ИА у этих больных – *A. fumigatus* (30–50%), *A. niger* (20–35%) и *A. flavus* (15–25%), реже – *A. terreus*, *A. nidulans* и пр. Ранняя диагностика и адекватная терапия позволили снизить летальность при ИА у гематологических больных до 10–30%.

У больных хронической гранулематозной болезнью частота ИА варьируется от 20 до 40%. Для этого врожденного иммунодефицита характерно нарушение внутриклеточного уничтожения возбудителей инфекции. При хронической гранулематозной болезни развиваются тяжелые рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, характерны формирование гранулем, обструкция мочевыводящих путей и плохое заживление ран. Обычно ИА возникает в первые 20 лет жизни больных, описано его развитие у новорожденных. Основными возбудителями ИА при хронической гранулематозной болезни являются *A. fumigatus* и *A. nidulans*, последний редко встречается у других категорий больных.

У пациентов после трансплантации легких частота ИА составляет от 3 до 14%, трансплантации сердца – от 1 до 2%. У таких больных большинство случаев ИА развивается в первые 3 мес. после трансплантации. Факторы риска развития ИА после трансплантации легких: муковисцидоз, колонизация *Aspergillus spp.* дыхательных путей в пре- и посттрансплантационном периодах, цитомегаловирусная инфекция, а также отторжение и дисфункция трансплантата. Факторы риска развития ИА после трансплантации сердца – повторная операция, цитомегаловирусная инфекция, а также эпизод ИА в отделении в течение 3 мес. до или после трансплантации. Основные возбудители – *A. fumigatus* (40–70%) и *A. flavus* (10–40%). Летальность при ИА у пациентов после трансплантации легких и сердца высокая (40–60%).

У больных ХОБЛ частота ИА невелика (1–3%). У этих пациентов ИА обычно развивается на поздних стадиях заболевания (III–IV стадии, согласно

Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких — *Global initiative for chronic obstructive lung disease*), после длительного применения ГКС. Основной возбудитель — *A. fumigatus* (80–95%). Летальность при ИА у больных с ХОБЛ очень высокая (70–95%).

В ОРИТ частота ИА составляет 0,3–4%, риск развития повышен при использовании сГКС у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, при использовании иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), а также у пациентов со СПИД и тяжелым течением гриппа А(Н1N1). У больных в ОРИТ основной возбудитель ИА — *A. fumigatus* (60–90%), реже — *A. flavus* и *A. niger*. Для ИА у больных в ОРИТ характерна очень высокая летальность (70–95%).

Вспышки внутрибольничного ИА могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus spp.* в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции и пр.

Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода не определена. У некоторых пациентов до появления клинических признаков ИА выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа. При ИА первичное поражение легких выявляют у 90–98% больных, придаточных пазух носа — у 2–10%. *Aspergillus spp.* ангиотропны, что приводит к частой (5–30%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки ИА легких неспецифичны. Наиболее частыми являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела > 38 °С (70–90%), непродуктивный кашель (50–75%), одышка (40–55%), боли в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Характерно прогрессирование симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной терапии и респираторной поддержки. Иногда проявления ИА напоминают признаки тромбоза ветвей ЛА: внезапно возникшие боли в груди и выраженная одышка.

При хронической гранулематозной болезни типичные проявления локального и системного воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственным проявлением заболевания служат изменения на рентгенограмме или КТ легких.

Диагностика

Важнейшее условие успешного лечения ИА — ранняя диагностика, которая у больных с факторами риска должна быть проведена в течение 24 ч с момента выявления клинических признаков. Диагноз ИА следует подтвердить с помощью лабораторных исследований. Основные методы диагностики: КТ

легких и бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопией с окраской калькофлюором белым, посевом и определением галактоманнана, компонента клеточной стенки *Aspergillus*, методом *Platelia Aspergillus, Bio-Rad*).

Рентгенография — неэффективный метод диагностики ИА легких, ее применение не показано. У гематологических больных при КТ легких обычно выявляют характерные для пневмонии неспецифичные очаговые (50–70%), инфильтративные (30–50%), диффузные (20–40%) изменения, у < 1/4 больных — очаги деструкции и полости в легких, еще реже — симптом «ореола». В раннем периоде после трансплантации легких (< 3 мес.) чаще выявляют симптом «деревя в почках» и утолщение стенки бронхов, в позднем — очаги в ткани легких. У больных ХОБЛ, пациентов ОРИТ на КТ обычно выявляют неспецифичные изменения. Характерный КТ-признак ИА придаточных пазух носа — деструкция костей в области поражения.

Ранняя (< 24 ч) бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ — необходимое условие эффективной диагностики ИА. Характерный лабораторный признак ИА — выявление при микроскопии БАЛ, мокроты и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Микроскопию и посев БАЛ и других респираторных субстратов для выявления *Aspergillus spp.* необходимо проводить повторно, поскольку диагностическая чувствительность этих методов невелика.

Следует отметить, что даже при диссеминированном ИА возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышают 80%, что существенно выше результатов исследования сыворотки крови. Определение галактоманнана в сыворотке крови можно использовать у гематологических пациентов, у других больных — только в БАЛ. Оптимальный диагностический индекс оптической плотности теста *Platelia Aspergillus* в БАЛ не определен: при использовании показателя 0,5 повышается чувствительность теста, при 1,0 — специфичность. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных ЛС (например, пиперациллина/тазобактама), а также с перекрестными реакциями с экзоантигенами других микромицетов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори—Грокотту.

При внелегочной локализации диагноз устанавливается на основании исследования материала из очага поражения. Аспергиллез центральной нервной системы (ЦНС) необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с ИА другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- определение галактоманна в БАЛ, сыворотке крови, спинномозговой жидкости (тест *Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad*);
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические питательные среды БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биоптата с импрегнацией серебром по Гомори—Грокотту.

Критерии диагностики: диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ-признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии либо посеве респираторных субстратов и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Лечение

Лечение ИА должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей. Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными — позаконазол, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В. Рутинное применение комбинированной терапии не рекомендовано.

Обычно лечение ИА начинают с применения вориконазола внутривенно в течение 3–7 дней, но при стабильном состоянии пациента возможен начальный пероральный прием. При использовании вориконазола и других азолов всегда необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450 (ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния проводят на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы

(мукоормикоз), взаимодействие с другими ЛС (часто), особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus spp.* (редко). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин) либо позаконазол.

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Однако больным с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Препарат выбора:

- вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг в сутки в 2 приема (А I); у детей (2–12 лет): внутривенно 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг в сутки или перорально 18 мг/кг в сутки (максимально 700 мг в сутки).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки (В II);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (В II).

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с анидулафунином, каспофунгином или микафунгином (В II); позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, отменой или снижением дозы стероидов либо иммуносупрессоров, а также коррекцией нейтропении. Эффективность различных иммуномодуляторов в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не установлена.

Основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов).

Основной причиной легочных кровотечений при ИА считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus spp.* поражение сосудов. Легочные кровотечения обычно возникают после завершения периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами

протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах ИА. Частота осложнений при проведении оперативного вмешательства во время нейтропении невелика. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков. При внелегочном аспергиллезе (ЦНС, придаточные пазухи и пр.) хирургическое удаление пораженных тканей – обязательное условие успешного лечения.

Удаление одиночных очагов поражения легких одновременно с вторичной антифунгальной профилактикой уменьшает риск рецидива ИА. В этих случаях хирургическое вмешательство проводят после завершения периода нейтропении и стабилизации состояния больного на фоне антифунгальной терапии.

Прогноз

Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед. после начала заболевания. При проведении раннего адекватного лечения летальность в настоящее время составляет 10–20%. Прогностически благоприятными факторами являются ранняя диагностика с применением бронхоскопии, использование вориконазола, а также проведение антифунгальной профилактики рецидива.

Более 80% связанных с ИА летальных исходов возникает в течение 3 мес. после начала заболевания. Летальность зависит от активности «фонового» заболевания или состояния, а также распространенности либо локализации заболевания. Кроме того, прогностически неблагоприятным является сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

Профилактика

В настоящее время эффективность первичной антифунгальной профилактики в РКИ установлена лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития ИА: при длительной выраженной нейтропении, алло-ТГСК и трансплантации легких, а также хронической гранулематозной болезни. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики ИА не разработаны.

При длительной (≥ 10 суток) выраженной ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) нейтропении препаратом выбора является позаконазол 600 мг в сутки (А I), альтернативными – вориконазол или эхинокандины (С II). Профилактику продолжают до устойчивого завершения нейтропении ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$).

После алло-ТГСК всем пациентам показана первичная антифунгальная профилактика, начиная с режима кондиционирования (А I). В раннем посттрансплантационном периоде используют внутривенно ЛС (вориконазол внутривенно 8 мг/кг в сутки или перорально 400 мг в сутки [А I]) или эхинокандины (С II). При отсутствии острой реакции «трансплантат против хозяина» профилактику продолжа-

ют до Д+75 (С III). При развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV стадии или требующий лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» препаратом выбора является позаконазол 600 мг в сутки (А I). Применение позаконазола продолжают до прекращения иммуносупрессивной терапии и восстановления иммунного статуса (В III). При развитии кишечной реакции «трансплантат против хозяина» и/или диареи целесообразно мониторирование уровня позаконазола в плазме крови (В II) или применение внутривенно ЛС (вориконазол, эхинокандины) (С II). Не рекомендуется профилактическое применение амфотерицина В и флуконазола (D I), а также кетоконазола, нистатина и натамицина (D I). После трансплантации легких используют вориконазол внутривенно или перорально 400 мг в сутки (В II) и липидный либо обычный амфотерицин В ингаляционно (В II). Профилактику продолжают от 4 до 6 мес. в зависимости от наличия факторов риска.

При хронической гранулематозной болезни обычно применяют итраконазол или вориконазол с учетом возможного лекарственного взаимодействия и гепатотоксичности (В II).

Для профилактики рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии используют противогрибковые ЛС и хирургическое удаление очагов поражения. У гематологических больных профилактику рецидива проводят после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, приводящей к нейтропении или выраженной иммуносупрессии. Обычно используют вориконазол или позаконазол, реже – эхинокандины. Азолы назначают по окончании применения цитостатиков; эхинокандины – после развития нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$) или выраженной иммуносупрессии. Если прогнозируется длительная нейтропения, используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

При использовании вориконазола следует избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы и другие методы снижения вероятности развития рака кожи. У иммунокомпрометированного пациента общая продолжительность применения вориконазола не должна превышать 12 мес.

Хронический аспергиллез легких

ХАЛ – сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллему, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый ИА. Наиболее распространенный вариант ХАЛ – хронический кавернозный аспергиллез, который без лечения может осложниться развитием фиброза легких, другие варианты этой патологии встречаются реже.

Согласно экспертным оценкам, в мире ~ 3 млн больных ХАЛ, из них ~ 1,2 пациента с туберкулезом. Распространенность ХАЛ в РФ – 36,6 : 100 000 на-

селения в год, в других странах этот показатель варьирует в пределах 1–173 : 100 000 населения в год.

ХАЛ был описан в 1848 г., амфотерицин впервые применили для лечения ХАЛ, возникшего на фоне кавернозного туберкулеза.

Основные возбудители — *A. fumigatus*, реже *A. niger* и *A. flavus*. Возбудители обычно чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам (таблица). Однако, в отличие от ИА, при длительном лечении возможно развитие устойчивости возбудителей к азольным антимикотикам.

ХАЛ, в отличие от ИА, возникает преимущественно у пульмонологических больных без выраженного иммунодефицита. Основным «фоновым» заболеванием является туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз. При кавернозном туберкулезе риск развития ХАЛ ~ 20%, некавернозном ~ 2%. Другие «фоновые» заболевания — ХОБЛ, саркоидоз, бронхиальная астма (БА), буллезная эмфизема, а также ранее перенесенные деструктивная пневмония, пневмоторакс и опухоль легкого. Возможно сочетание ХАЛ и АБЛА. Многие больные до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы сГКС. Характерный иммунологический признак ХАЛ — низкие показатели индуцированного интерферона (IFN)- γ . Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде, в т. ч. в жилых и производственных помещениях. Обычно ХАЛ возникает в возрасте 40–70 лет, чаще у мужчин.

Клинические проявления

ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее деструктивное заболевание, которое обычно начинается с верхней доли легких. Основной радиологический признак — наличие полости в легких. Значительно реже выявляют ранний признак ХАЛ — одиночные нодулярные образования, обычно позитивные на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), их нередко путают с туберкулемой или опухолью легкого. Примерно у 25% больных выявляют аспергиллему или «грибной шар», которая представляет собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus* spp. Очень редко полости легких бывают заполнены другими грибами, например *S. apiospermum* или мукормицетами, а также некоторыми бактериями, например *Actinomyces* spp.

По определению, продолжительность ХАЛ составляет ≥ 3 мес. Наиболее частые пульмональные симптомы — продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, общие — субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела. ХАЛ часто принимают за туберкулез и назначают неэффективную в этих случаях противотуберкулезную терапию. Вместе с тем туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз — основные «фоновые» заболевания у больных ХАЛ.

Нодулярный аспергиллез — редкая форма ХАЛ, на КТ напоминающая туберкулему, ревматоидный

узелок или карциному легкого. Нодулярный аспергиллез — ранняя форма ХАЛ, протекает бессимптомно. Диагностируют при гистологическом исследовании биоптата или операционного материала, при котором обычно не выявляют инвазивное поражение окружающей легочной ткани.

Одиночная аспергиллема — содержащая «грибной шар» одиночная полость, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза у иммунокомпетентного пациента с минимальными симптомами и без радиологических признаков прогрессии в течение ≥ 3 мес. наблюдения. Обычно вначале возникает колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, а лишь затем аспергиллема. В большинстве случаев аспергиллему выявляют в верхней доле правого легкого (50–75%), реже — в верхней доле левого легкого (20–30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергиллемы проходят спонтанно, без лечения, у других пациентов возможно прогрессирование с развитием других вариантов ХАЛ.

Хронический кавернозный аспергиллез — одна или несколько полостей, содержащих аспергиллему, с микробиологическим либо серологическим подтверждением аспергиллеза, у пациента с пульмональными или системными симптомами и радиологическими признаками прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза) в течение ≥ 3 мес. наблюдения. Это самый распространенный вариант ХАЛ.

Вначале заболевание протекает обычно бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 10–20% — легочное кровотечение. Кроме того, распространенными осложнениями являются фиброз и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием подострого ИА или специфического плеврита. Риск развития подострого ИА повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение сГКС и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергиллемах.

Хронический фиброзирующий аспергиллез — осложненный вариант хронического кавернозного аспергиллеза с формированием фиброза в ≥ 2 долях легких и нарушением функции внешнего дыхания. Фиброз может развиваться как с уплотнением ткани легкого, так и с формированием полостей с фиброзом окружающей ткани. Наиболее часто протекает с периодическими обострениями, нарастанием синдрома воспаления и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Подострый ИА (прежнее название — хронический некротизирующий аспергиллез) развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями

функции фагоцитов и Т-клеток, редко – у иммунокомпетентных людей. Факторы риска – СПИД, применение ГКС при ХОБЛ, использование иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), сахарный диабет, алкоголизм, хроническая гранулематозная болезнь.

Характеризуется прогрессирующим течением на протяжении 1–3 мес. Клинические симптомы характерны, но неспецифичны. Обычно развивается продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела нехарактерно, может быть субфебрилитет. Боли в груди нехарактерны. Осложнения – распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т. д., а также требующее хирургического вмешательства легочное кровотечение. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИА легких, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов. На КТ выявляют различные изменения (полости, инфильтраты с формированием абсцессов и пр.). При гистологическом исследовании биоптата или операционного материала определяют инвазивное поражение легочной ткани, при серологическом исследовании – положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ или сыворотке крови.

Диагностика

Основные методы диагностики ХАЛ – КТ легких и определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. В ходе обследования необходимо исключить наличие ИА легких, а также провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом.

При КТ легких следует учитывать фоновое пульмонологическое заболевание, проявления ХАЛ, а также возможную сопутствующую бактериальную инфекцию. У больных ХАЛ обычно выявляют одну или несколько полостей либо очагов в легких. При нодулярном аспергиллезе выявляют один или несколько очагов, похожих на туберкулему либо карциному легкого. КТ-признак аспергиллемы – одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»). Для хронического кавернозного аспергиллеза характерно наличие КТ-признаков прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза, утолщение плевры). Хронический фиброзирующий аспергиллез отличается прогрессирующим фиброзом в ≥ 2 долях легких. При подостром ИА на КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергиллемы, окруженных зоной воспаления. Для хронической гранулематозной болезни наличие полостей нехарактерно: чаще выявляют двусторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей легочной стенки.

Чувствительность определения специфического иммуноглобулина (Ig) G к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет $\sim 90\%$. Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200–2 000 ЕД/л), иногда определяют специфический IgE. При подостром ИА эффективно определение галактоманнана (*Platelia Aspergillus*) в БАЛ, менее эффективно – в сыворотке крови.

При микроскопии и посеве БАЛ или мокроты *Aspergillus spp.* выявляют у 25–80% пациентов. Необходимы повторные исследования с применением специфических микологических методов окраски и питательных сред. Определение вида *Aspergillus* играет роль при назначении антимикотиков (редкие виды могут быть устойчивы к азолам). При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХАЛ – исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (тест *Platelia Aspergillus*, *Bio-Rad*);
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики: хроническое (≥ 3 мес.) заболевание, наличие КТ-признаков ХАЛ, наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале либо выделение *Aspergillus spp.* при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты.

Прогноз

ХАЛ нередко диагностируют поздно и лечение проводят неадекватно. Кроме того, прогноз зависит от варианта ХАЛ. При нодулярном аспергиллезе и одиночной аспергиллеме прогноз благоприятный при адекватном лечении. Про более тяжелых вариантах ХАЛ летальность в первые 6 мес. после диагноза составляет 15–30%. Наиболее частые непосредственные причины смерти – бактериальная пневмония и легочное кровотечение.

Лечение

Лечение состоит из хирургического удаления очагов поражения, длительного применения противогрибковых ЛС, а также лечения «фоновых» заболевания и уменьшения ятрогенной иммуносупрессии.

Больные ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива.

Хирургическое удаление — основной метод лечения нодулярного аспергиллеза и одиночной аспергиллемы, а также важный компонент комплексного лечения других вариантов ХАЛ. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей, до и после оперативного лечения применяют вориконазол или итраконазол. Хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния больного и выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергиллемы. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.

Основу антимикотической терапии составляет пероральное применение азольных препаратов. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес. эффективно у ~ 60% больных ХАЛ. Позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Необходимо учитывать возможное взаимодействие азолов с другими ЛС. Например, при назначении азолов следует отменить рифампицин и другие индукторы ферментов цитохрома Р450 (антациды и H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация азолов в плазме и тканях обычно не достигается. Кроме такого лекарственного взаимодействия, причинами неэффективности лечения могут быть особенности фармакокинетики азолов (показано определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus spp.*, которая развивается чаще, чем при ИА.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также обычный или липидный амфотерицин В назначают внутривенно при неэффективности пероральных азолов. Эффективность применения эхинокандинов и полиенов в течение 2–4 нед. ~ 60%, но длительное внутривенное применение затруднительно, а использование полиенов затрудняет нефротоксичность.

Альтернативный метод лечения — внутриполостное введение амфотерицина В. Описаны единичные случаи успешного длительного применения IFN-γ.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы ГКС.

У больных ХАЛ часто развивается острая или хроническая бактериальная инфекция, обусловленная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* или анаэробами, которая требует применения антибактериальных ЛС.

Препараты выбора:

- вориконазол перорально 400 мг в сутки (А II);
- итраконазол раствор для приема внутрь или капсулы по 400 мг в сутки (А II);
- позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

Альтернативные препараты:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки (С III);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки (С II);
- микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (В II);
- амфотерицин В внутривенно 0,6–1,0 мг/кг (С III);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (В III);
- внутриполостное введение амфотерицина В по 20–50 мг в 10–20 мл 5% глюкозы (С II).

Аспергиллез бронхов

Поражение *Aspergillus spp.* трахеи и бронхов нередко выявляют при ИА, ХАЛ и АБЛА. Изолированный аспергиллез бронхов — редкое заболевание. Выделяют инвазивный трахеобронхит, который возникает в зоне анастомоза после трансплантатов легких, и хронический аспергиллез бронхов у больных муковисцидозом, ХОБЛ и БА, а также других пациентов с бронхоэктазами.

Возбудитель — *A. fumigatus*, реже — *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и пр.

Факторы риска: инвазивный трахеобронхит — трансплантация легких, хронический аспергиллез бронхов — бронхоэктазы, применение ингаляционных и системных ГКС, иммуносупрессоров, а также дефицит связывающего маннозу лектина. Хронический аспергиллез бронхов обычно возникает в возрасте 40–60 лет, чаще у женщин.

Впервые аспергиллез бронхов был выявлен и описан в 1890 г. при аутопсии ребенка с муковисцидозом.

Клинические проявления

Выраженность и течение зависят от варианта заболевания, а также степени иммуносупрессии, при нарастании которой возможно прогрессирование заболевания с развитием ХАЛ или гематогенной диссеминации с поражением ЦНС и внутренних органов.

При инвазивном трахеобронхите после трансплантации легких в зоне анастомоза обычно возникают псевдомембранозные или язвенные изменения, которые выявляют при бронхоскопии. Вначале симптомы отсутствуют, затем возникают повышение температуры тела, кашель, одышка и кровохарканье.

Хронический аспергиллез бронхов сопровождается постоянным кашлем с обильной, нередко окрашенной мокротой, в которой могут быть темные включения. Одышку, часто выраженную, отмечают у половины больных. Характерны обострения с нарастанием респираторных симптомов и повышением температуры тела, при которых неэффективна антибактериальная терапия. Во время обострения на рентгенограммах часто выявляют ателектазы в нижних долях легких. По мере прогрессирования заболевания нарастают дыхательная недостаточность, общая слабость и снижение массы тела. Кровохарканье возникает редко. Характерным

признаком заболевания является наличие в мокроте крупных мукоидных пробок, содержащих мицелий *Aspergillus*.

Диагностика

В ходе обследования необходимо исключить ИА, ХАЛ и АБЛА, при которых частота поражения трахеи и бронхов у разных категорий больных может достигать 15–50%. Кроме того, необходимо различать аспергиллезный бронхит и бессимптомную колонизацию дыхательных путей *Aspergillus spp.* Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии при характерной эндоскопической картине (воспалительная инфильтрация и гиперемия слизистой оболочки, некротические изъязвления, псевдомембранозные изменения) и выявлении *Aspergillus spp.* в БАЛ.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белыми и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики: характерные изменения при бронхоскопии, выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале либо выделение *Aspergillus spp.* при посеве БАЛ, мокроты, биопсийного материала.

Лечение

При инвазивном трахеобронхите обычно применяют вориконазол или раствор итраконазола для приема внутрь в сочетании с ингаляциями обычного либо липидного амфотерицина В. При неэффективности антифунгальной терапии проводят хирургическое удаление пораженных тканей в зоне анастомоза.

При хроническом аспергиллезе бронхов основа лечения — пероральное применение вориконазола или итраконазола. Средняя продолжительность применения антимикотиков — 4 мес. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственное взаимодействие. Важными условиями успешного лечения являются отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, эффективное лечение «фонового» заболевания и сопутствующих бактериальных инфекций. Описаны рецидивы аспергиллеза бронхов после эффективной начальной терапии, поэтому эти пациенты нуждаются в наблюдении.

Препараты выбора:

- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) либо 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- итраконазол 400 мг в сутки (В II).

Аспергиллезный плеврит

Аспергиллезный плеврит встречается реже других вариантов аспергиллеза легких. Впервые описан в 1842 г.

Возбудитель — *Aspergillus fumigatus*; описаны единичные случаи плеврита, обусловленного *A. flavus*. Аспергиллезный плеврит обычно развивается у больных с бронхоплевральной фистулой, возникшей в результате туберкулеза легких, спонтанного или лечебного пневмоторакса, а также хирургического вмешательства. Реже аспергиллезный плеврит возникает как осложнение оперативного лечения ИА легких или аспергиллемы, а также при попадании конидий *Aspergillus spp.* в плевральную полость в ходе оперативного вмешательства или инвазивной диагностической процедуры. Наконец, плеврит может развиваться при прогрессировании ИА легких.

Клинические проявления

Симптомы неспецифичны и не отличаются от признаков бактериального плеврита. Течение хроническое, выраженность проявлений заболевания зависит от наличия ИА легких, степени иммунодефицита.

Диагностика

Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия плевральной жидкости с окраской калькофлюором белым и ее посев на микологические питательные среды.

Критерии диагностики: наличие КТ- или рентгенографических признаков плеврита, выявление мицелия *Aspergillus spp.* при микроскопии и/или выделение *Aspergillus spp.* при посеве плевральной жидкости.

В ходе диагностики необходимо исключить или подтвердить наличие ИА легких.

Лечение

Обычно используют сочетание медикаментозного и хирургического лечения. Антимикотики применяют длительно, некоторые больные нуждаются в пожизненной антифунгальной терапии. Наиболее часто применяют вориконазол или итраконазол. Показанием к оперативному вмешательству является неэффективность консервативного лечения. Описано несколько вариантов хирургического лечения аспергиллезного плеврита (плеврэктомия, торакопластика и пр.). Обязательно применение системных антимикотиков до, во время и после оперативного вмешательства. Описано применение повторных внутриплевральных инфузий амфотерицина В, разведенного в 5%-ном растворе глюкозы. В настоящее время этот метод не используют, поскольку внутриполостное введение даже небольших доз амфотерицина В может сопровождаться развитием химического ожога.

Препараты выбора:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг

каждые 12 ч или перорально по 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) либо 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);

- раствор итраконазола для приема внутрь по 400 мг в сутки (В II).

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА возникает у больных БА и муковисцидозом, способствует развитию бронхоэктазов, фиброза легких и прогрессированию дыхательной недостаточности. АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.* Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит.

У взрослых больных БА частота АБЛА составляет 1–3,5%, у подростков и взрослых пациентов с муковисцидозом – 12–15%.

Распространенность АБЛА в РФ – 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьируется в пределах 0,8–11,9 : 100 000 населения в год.

Впервые АБЛА описали в 1952 г.

Возбудитель – *Aspergillus fumigatus* (> 95%), редко – другие *Aspergillus spp.* Возникновению АБЛА способствуют врожденная предрасположенность, для которой характерно снижение количества и/или активности специфических CD4⁺ Th2-клеток в крови, а также хроническая колонизация *Aspergillus spp.* дыхательных путей. В бронхах возникают мукоидные пробки, содержащие *Aspergillus spp.*, что способствует развитию бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов. Хроническое воспаление приводит к возникновению проксимальных бронхоэктазов и фиброза легких.

Клинические проявления

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов. Основными признаками обострения АБЛА являются приступы удушья, повышение температуры тела, боли в грудной клетке и кашель с мокротой, содержащей коричневые включения и слизистые пробки. При рентгенографии выявляют «летучие» инфильтраты в легких, при микроскопии мокроты – мицелий или другие элементы грибов *Aspergillus*.

Выделяют 5 стадий АБЛА: острую, ремиссию, обострение, ГКС-зависимую и фиброз. Следует отметить, что данная классификация применима преимущественно к пациентам, у которых АБЛА развился на фоне БА. У больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии обычно выделить не удается. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от сГКС, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности.

Диагностика

Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса и «фонового» заболевания. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения сГКС; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом «кольца»). Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы, а также фиброз и утолщение плевры. КТ – более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

При исследовании функции внешнего дыхания на ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания – сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить *Aspergillus spp.*, что свидетельствует о микотической колонизации дыхательных путей.

Эозинофилию крови > 0,4 × 10⁹/л выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, а во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно > 1 000 мкг/л. Во время ремиссии на поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE – ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или БА без АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий необходимо обследовать жилые и производственные помещения, чтобы исключить контаминацию грибами рода *Aspergillus*.

Критерии диагностики при БА:

- бронхообструктивный синдром;
- уровень общего IgE, определяемый в сыворотке крови, > 417 МЕ/мл;
- выявление специфического IgE и/или IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

Критерии диагностики при муковисцидозе:

- острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE > 500 ЕД/мл;
- наличие специфических IgE к *Aspergillus* или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- один из признаков:

- наличие специфических IgG к *Aspergillus*;
- изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии.

Лечение

В острой стадии АБЛА основой лечения является применение сГКС. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких преднизолон назначают по 0,5–2,0 мг/кг в сутки в течение 7–14 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата снижают и продолжают его применение через день в течение 3–6 мес.

Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются.

При рецидиве вновь применяют преднизолон, после снижения активности АБЛА назначают вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению азолов являются зависимость от ГКС, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение азолов у таких больных позволяет достоверно уменьшить применение системных ГКС, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственное взаимодействие, в т. ч. с ГКС.

Применение иГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу сГКС, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения сГКС и иГКС, азола для предотвращения фиброза легких не определена.

Есть описания эффективного применения антагонистов лейкотриенов, антител к IgE, а также иммунотерапии с антигенами *Aspergillus*, но эффективность и безопасность этих методов не была определена в РКИ.

Удаление *Aspergillus spp.* из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.

Препараты выбора:

- вориконазол перорально 400 мг в сутки (А II);
- итраконазол 200–400 мг в сутки (А II).

Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистную пневмонию вызывает *Pneumocystis jirovecii*, прежнее название — *Pneumocystis carinii*. Возбудителя длительное время относили к простейшим, с 1988 г. его причисляют к царству грибов.

P. jirovecii, в отличие от других микромицетов, не растет на обычных питательных средах *in vitro*. В связи с отсутствием эргостерола в клеточной мембране *P. jirovecii* устойчив к полиеновым и азольным

антимикотикам. Особенность *P. jirovecii* — чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам. Кроме того, пневмоцисты отличаются нестойкостью клеточной стенки, малым количеством rRNA генов, а также особым механизмом вариации поверхностных антигенов. Таксономическое положение возбудителя пневмоцистоза не вполне определено. Большинство исследователей относят его к классу *Ascomycetes*. Выделяют специальные виды пневмоцист, живущих в составе микробиоты разных млекопитающих, в т. ч. возбудителя пневмоцистоза у человека — *P. jirovecii*. Возбудитель распространен повсеместно.

Пневмоцистная пневмония впервые была описана у недоношенных и истощенных младенцев после Второй мировой войны. В 1960–1970 гг. возникала преимущественно у гематологических пациентов, позднее — у больных СПИД. До широкого внедрения в практику первичной профилактики и эффективной антиретровирусной терапии пневмоцистная пневмония развивалась у 70–80% больных СПИД. Летальность при лечении составляла 20–40%. Применение первичной профилактики и высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет снизить частоту развития пневмоцистной пневмонии до 2–3 случаев на 100 человеколет. Вместе с тем в настоящее время у больных СПИД ежегодно возникает > 400 000 случаев пневмоцистной пневмонии, из которых примерно 200 000 заканчивается летальным исходом.

Распространенность пневмоцистной пневмонии у больных СПИД в РФ составляет 2,27 : 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьируется в пределах 0,8–11,9 : 100 000 населения в год.

Факторы риска — СПИД; злокачественные новообразования (острый лимфобластный лейкоз, лимфомы); ТГСК; применение стероидов (например, преднизолона в дозе > 0,3 мг/кг в сутки в течение > 3 нед.), иммуносупрессоров (анти-ФНО, ритуксимаб, алемтузумаб и пр.) и цитостатиков; цитомегаловирусная инфекция; лимфоцитопения; хронические заболевания легких; контакт с больным пневмоцистной пневмонией.

Клинические проявления

Инфицирование происходит ингаляционным путем от человека к человеку, обычно в раннем детстве. У 60–90% здоровых детей в возрасте 2–4 лет выявляют антипневмоцистные антитела в сыворотке крови. Пневмоцистоз возникает вследствие первичного инфицирования или реинфекции, но чаще — реактивации возбудителя при иммуносупрессии. Первичная инфекция обычно протекает бессимптомно или как легкая респираторная инфекция.

Пневмония, основной клинический вариант пневмоцистоза, характеризуется прогрессирующей одышкой сначала при нагрузке, а затем в покое, лихорадкой и сухим непродуктивным кашлем. Скорость развития симптомов зависит от выраженности

иммуносупрессии. При СПИД заболевание обычно развивается медленнее (3–5 нед.), чем у других иммунокомпрометированных пациентов (1–2 нед.). У 10–30% больных СПИД и 30–70% других пациентов пневмоцистная пневмония сочетается с бактериальной, вирусной или микотической пневмонией либо туберкулезом легких.

При пневмоцистозе возможны экстрапульмональные поражения практически любых органов, чаще печени, лимфатических узлов или головного мозга. Обычно экстрапульмональные поражения встречаются при неконтролируемой ВИЧ-инфекции и без профилактики. Экстрапульмональные поражения могут возникать вместе с пневмонией или при ее отсутствии. Клинические проявления экстрапульмональных поражений неспецифичны, не отличаются от таковых при инфекциях другой этиологии и определяются преимущественно локализацией процесса.

Прогноз

Без лечения заболевание прогрессирует, развивается дыхательная недостаточность с летальным исходом. Адекватная терапия котримоксазолом при начале лечения до развития выраженной дыхательной недостаточности эффективна у 70–90% больных СПИД и у 50–75% пациентов без ВИЧ-инфекции.

Значительно хуже результаты лечения пневмоцистоза при его начале после развития выраженной дыхательной недостаточности и проведения ИВЛ. В этом случае вероятность летального исхода в течение 30 суток у больных СПИДом составляет 50–70%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 55–85%.

Предикторами летального исхода при СПИД являются показатели: АРАСНЕ II > 17, CD4+Т-лимфоцитов < 150 кл/мкл, содержание альбумина сыворотки крови < 25 г/л, рН < 7,35, а также респираторный дистресс-синдром. Предикторами летального исхода у пациентов без ВИЧ-инфекции являются отсутствие ремиссии новообразования, поражение > 4 долей легких, множественные курсы полихимиотерапии в прошлом и применение вазопрессоров.

Диагностика

Диагноз устанавливают при наличии у больного факторов риска, КТ или рентгенографических признаков пневмоцистной пневмонии и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах либо биоптате легкого. Результаты микроскопии мокроты могут быть ложноотрицательными. Поэтому при высокой вероятности пневмоцистной пневмонии необходимы повторные исследования окрашенных мазков. Серологические методы диагностики не разработаны.

Результаты рентгенографии легких во многом зависят от стадии болезни во время исследования. Обычно выявляют двустороннее поражение легких (80–90%), альвеолярно-интерстициальную ин-

фильтрацию (60–80%), реже – плеврит (10–20%) и пневмоторакс (5–10%). КТ позволяет выявить патологические изменения, не определяемые на рентгенограмме: по типу «матового стекла» (80–90%), инфильтраты (20–40%), очаговые поражения (10–30%) и лимфаденопатию (5–20%).

Проведение бронхоскопии и БАЛ значительно повышает эффективность диагностики пневмоцистной пневмонии.

Возбудителя пневмоцистоза выявляют при микроскопии респираторных субстратов или биоптатов, поскольку на обычных питательных средах он не растет. У большинства больных (70–90%) диагноз устанавливают на основании результатов исследования БАЛ или индуцированной мокроты. Биопсия легкого обычно не требуется. При рутинных методах окраски, например гематоксилином и эозином, скопления возбудителя в БАЛ, мокроте и биоптате определяют как однообразные ячеистые массы.

Диагностически значимые зрелые формы пневмоциста хорошо выявляются при окраске калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином и пр. По Граму пневмоцисты окрашиваются непостоянно. Применение иммунофлюоресцентных окрасок повышает эффективность диагностики. Диагностическая чувствительность исследования окрашенных мазков спонтанной мокроты низкая, индуцированной мокроты – 50–90%, БАЛ – 90–99%, биоптатов легкого – 95–100%.

Исследование газов крови обязательно при подозрении на пневмоцистную пневмонию, для которой характерны гипоксемия, гипокапния и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода.

Методы диагностики:

- рентгенография или КТ легких;
- исследование газов крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия БАЛ, мокроты с окраской калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином, тест *Monofluo (Bio-Rad)*;
- гистологическое исследование биоптатов с окраской по Гомори–Грокотту.

Критерии диагностики: рентгенографические или КТ-признаки пневмоцистной пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии, гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Лечение

Лечение проводят в стационаре, при показаниях – в ОРИТ. Показана изоляция от других иммунокомпрометированных пациентов.

Эффективность лечения во многом зависит от выраженности дыхательной недостаточности и степени иммунодефицита. Лечение можно начинать до получения окончательного диагноза, поскольку пневмоцисты сохраняются в респираторных субстратах 3–5 дней при эффективной терапии.

Важное условие успешного лечения — устранение или уменьшение действия факторов риска (иммуносупрессии и пр.).

Препаратом выбора является котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм). При тяжелом течении пневмоцистоза котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) вводят внутривенно, при умеренном или легком — *per os*. У больных с нарушением функции почек необходима модификация дозы котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма). При тяжелой дыхательной недостаточности (парциальное давление кислорода (pO_2) < 70 мм рт. ст.) в первые 72 ч лечения применяют преднизолон. Обычно его назначают по 40 мг 2 раза в сутки в течение 1–5 дней, затем по 40 мг в сутки в 6–10-й дни и по 20 мг в сутки в 11–21-й дни.

Основное препятствие при лечении пневмоцистоза — нежелательные явления, возникающие у 20–85% больных. При использовании котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма) — это кожная сыпь (30–55%), повышение температуры тела (30–40%), лейкопения (30–40%), тромбоцитопения (15%), тошнота, рвота, азотемия и пр. Наиболее выраженные нежелательные явления возникают на 6–10-е сутки применения котримоксазола (сульфаметоксазола триметоприма). У больных СПИД нежелательные явления отмечают чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. До 25% больных СПИДом не получают полный курс лечения котримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом) в связи с развитием нежелательных явлений. Обычно до отмены котримоксазола (сульфаметоксазола + триметоприма) пытаются уменьшить выраженность нежелательных явлений, например кожной сыпи, с помощью антигистаминных препаратов. При неэффективности таких мероприятий назначают альтернативные препараты. Умеренно выраженные лабораторные изменения не должны быть основанием для перехода к применению альтернативных препаратов. Следует отметить, что использование альтернативных препаратов также может сопровождаться нежелательными явлениями. Например, при использовании пентамидина отмечают гипотензию, гипогликемию, панкреатит, аритмию, цитопению, тошноту, рвоту, кожные реакции и неврологические симптомы. При использовании триметрексата в сочетании с лейковорином могут возникать цитопения, тошнота, рвота, мукозит, лихорадка, кожные реакции и неврологические симптомы. Применение дапсона может осложняться так называемым дапсон-синдромом, сочетанием лихорадки, кожной сыпи и эозинофилии, что является основанием для отмены препарата. При использовании клиндамицина могут возникнуть диарея, в т. ч. ассоциированная с *Clostridium difficile*, тошнота, рвота и гемолиз. Поэтому лечение должно сопровождаться мониторингом медикаментозной токсичности и проведением лабораторных анализов для оценки функций печени, почек, поджелудочной железы и пр.

Эффективность терапии оценивают по клиническим признакам и показателям содержания газов крови. Положительные изменения на рентгенограмме появляются позднее. Среднее время ответа на лечение — 4–10 дней. У больных, не получающих ГКС, в первые 2–5 суток после начала антимикробной терапии нередко снижается (обратимо) pO_2 на 10–30 мм рт. ст., которое связывают с массивной гибелью возбудителя в альвеолах. Кроме того, при отсутствии эффекта в ранние сроки лечения необходимо исключить другие инфекции, в т. ч. бактериальную и цитомегаловирусную пневмонию, а также сопутствующий фиброз легких, ХОБЛ, новообразования и пр. При отсутствии эффекта или при ухудшении состояния больного в течение 4–8 дней лечения котримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом) назначают альтернативные препараты.

Препараты выбора:

- котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 10–20 мг/кг в сутки внутривенно или перорально в 3–4 введения в течение 14–21 дня (А I);
- при тяжелой дыхательной недостаточности (pO_2 < 70 мм рт.ст.) — преднизолон по 80 мг в сутки с последующим снижением дозы (В II).

Альтернативные препараты:

- пентамидин по 4 мг/кг в сутки в течение 14–21 дня (В II);
- триметрексат по 45 мг/м² в сутки в течение 21 дня в сочетании с фолиновой кислотой по 80 мг/м² в сутки в течение 24 дней (В II);
- триметоприм по 3–4 мг/кг в сутки в течение 21 дня в сочетании с дапсоном по 100 мг в сутки в течение 21 дня (В II);
- примахин по 30 мг в сутки в течение 21 дня в сочетании с клиндамицином по 2 400 мг в сутки в течение 21 дня (В II).

Профилактика

Первичная и вторичная антимикробная профилактика резко снижает частоту возникновения или рецидива пневмоцистной пневмонии. Ее эффективность доказана в контролируемых исследованиях, вероятность развития пневмоцистной пневмонии на фоне адекватной профилактики очень низкая.

Первичная профилактика показана различным категориям больных с высоким риском развития пневмоцистоза: ВИЧ-инфицированным в стадии СПИД и детям, родившимся у ВИЧ-инфицированных матерей, больным с лимфоцитарными новообразованиями, реципиентам алло- и ауто-ТГСК, трансплантатов легких и сердца, а также детям с некоторыми первичными иммунодефицитами.

Препаратом выбора является котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 0,96 г 3 раза в нед. или по 0,48 г ежедневно, альтернативными — дапсон, атокванон или пентамидин в ингаляциях. Первичную профилактику следует продолжать до за-

вершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИД профилактика может быть прекращена при эффективной (в течение 3–6 мес.) высокоактивной антиретровирусной терапии (количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови > 200 кл/мкл). При неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность профилактики у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности иммуносупрессии. Например, профилактику начинают за 1–2 нед. до алло-ТГСК, ее продолжительность обычно составляет ≥ 6 мес. У других пациентов профилактику продолжают до завершения иммуносупрессии и восстановления иммунитета (количество CD4+ лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Вторичную профилактику (рецидива) назначают всем иммунокомпрометированным больным после достижения ремиссии пневмоцистной пневмонии.

Показания:

- СПИД (при количестве CD4+ лимфоцитов < 200 кл/мкл);
- дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей, начиная с возраста 4–6 нед.;
- лечение острого лимфобластного лейкоза, злокачественных лимфом;
- алло- или ауто-ТГСК;
- трансплантация легких, сердца, печени и пр.;
- применение алемтузумаба, флударабина, ритуксимаба;
- длительное (дети > 4 нед., взрослые > 4 нед.) использование стероидов (преднизолон > 0,3 мг/кг в сутки);
- первичные иммунодефициты (тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта–Олдрича и пр.).

Препарат выбора:

- котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 0,96 г через день или по 0,48 г ежедневно (А II).

Альтернативные препараты:

- дапсон по 100 мг в сутки (А II);
- пентамидина аэрозоль по 300 мг в мес. – ингаляции с помощью небулайзера *Respirgard II*TM (*Marquest*) (В II);
- атокванон 1 500 мг в сутки (В II).

Критерии прекращения профилактики:

- у больных СПИД – эффективная (в течение 3–6 мес.) высокоактивная антиретровирусная терапия и количество CD4+ лимфоцитов > 200 кл/мкл;
- у других пациентов – прекращение иммуносупрессии и количество CD4+ лимфоцитов > 200 кл/мкл.

Критерии возобновления профилактики:

- снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл;
- рецидив пневмоцистоза у больного с количеством CD4+ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл.

Криптококкоз легких

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. Возбудитель – *Cryptococcus neoformans*, очень редко – *C. albidus* и *C. laurentii*.

C. neoformans чувствителен к амфотерицину В и азольным антимикотикам, устойчив к эфинокандинам (таблица). Распространен повсеместно, сапрофитирует в почве, на некоторых растениях, в испражнениях птиц.

Основные факторы риска – выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИД, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакцией «трансплантат против хозяина» при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением ГКС и иммуносупрессоров. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Частота криптококкоза у больных СПИД составляет 4–30%. У иммунокомпетентных пациентов криптококкоз развивается редко. У женщин он возникает реже, чем у мужчин, у детей – реже, чем у взрослых. Заражение происходит ингаляционным путем.

Клинические проявления

Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т. д.

У пациентов со СПИД основными признаками острого криптококкоза легких являются лихорадка (70–80%), кашель (60–70%), одышка (40–50%), снижение массы тела (40%), редко – боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммунокомпрометированных больных без СПИД возникают лихорадка (60%), общее недомогание (50%), боли в грудной клетке (40%), снижение массы тела (30%), одышка (25%), кашель (20%) и кровохарканье (5%). Для иммунокомпетентных пациентов характерны кашель (50%), боли в грудной клетке (45%), снижение массы тела (25%), лихорадка (25%) и кровохарканье (15%).

Диагностика

Ранняя диагностика – важное условие успешного лечения. Основным методом диагностики криптококкоза служит выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ, спинномозговой жидкости, крови и других биосубстратов, а также биоптата из очагов поражения. Люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости должна быть произведена при любой локализации криптококковой инфекции.

Важное диагностическое значение имеет определение криптококкового антигена в сыворотке

крови и спинномозговой жидкости. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, *Pastorex Crypto Plus*, *Bio-Rad*) превышают 90%, в то время как чувствительность микроскопии спинномозговой жидкости с окраской тушью составляет 40–80%, посева – 70%. Поэтому при подозрении на криптококкоз любой локализации всем больным показано определение криптококкового антигена в сыворотке крови или спинномозговой жидкости. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании, а также при редких инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с малым количеством антигена, присутствием иммунных комплексов и отсутствием капсулы у возбудителя.

Основными радиологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИД являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, у иммунокомпрометированных больных без СПИД – зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; у иммунокомпетентных – одиночные или множественные округлые образования, реже – плеврит и формирование полостей. КТ легких – более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. У больных СПИД необходимо исключить пневмонию, обусловленную *P. jirovecii*, *M. avium intracellulare*, у больных без СПИДа – *M. tuberculosis*.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, мочи, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови тестом латекс-агглютинации;
- люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости, ее микроскопия и посев спинномозговой жидкости.

Критерии диагностики: КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови.

Лечение

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием больного и локализацией процесса. *C. neoformans* устойчив к эхинокандинам, первичная резистентность к основным препаратам для лечения криптококкоза (амфотерицину В, флуконазолу) встречается редко (таблица). При тяжелых клинических проявлениях лечение начинают с амфотерицина В, после стабилизации

состояния пациента переходят на флуконазол. При умеренно выраженной тяжести состояния больного лечение начинают с азольных ЛС.

Продолжительность терапии – 3–12 мес., в зависимости от выраженности иммуносупрессии. При длительном лечении возможно развитие вторичной резистентности к флуконазолу.

Обязательные условия успешного лечения – устранение или уменьшение выраженности факторов риска, например антиретровирусная терапия при СПИД. У больных СПИД антифунгальную терапию прекращают после исчезновения клинических и КТ-признаков, а также при эффективной в течение 3 мес. антиретровирусной терапии (количество CD4+ Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Первичная антифунгальная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных не рекомендуется.

Препараты выбора:

- флуконазол 400–800 мг в сутки (А II);
- амфотерицин В внутривенно 0,5–1,0 мг/кг в сутки (В II).

Альтернативные препараты:

- вориконазол 400 мг в сутки (В II);
- итраконазол 200–400 мг в сутки (В II);
- позаконазол 800 мг в сутки (В II).

Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония обычно является проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированная кандидозная пневмония развивается очень редко, например при аспирации желудочного содержимого.

Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии, а обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки.

Возбудители – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei* – кандидозной пневмонии чувствительны *in vitro* к эхинокандинам и амфотерицину В (таблица). В России к флуконазолу чувствительны 77% изолятов, выделенных из нижних дыхательных путей, а к вориконазолу – 97%. Кандидозная пневмония может быть первичной, например образовавшейся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичной, возникшей в результате гематогенной диссеминации *Candida spp.* из другого источника. Первичная кандидозная пневмония возникает очень редко, вторичное поражение легких выявляют у 15–30% пациентов с острым диссеминированным кандидозом.

Факторы риска – аспирация желудочного содержимого, длительный агранулоцитоз.

Клинические проявления

Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальной пневмонии, кроме отсутствия эффекта от применения антибактериальных ЛС. Принципиально важно различать харак-

теризующуюся высокой летальностью кандидозную пневмонию и значительно более безопасный поверхностный кандидоз трахеи и бронхов, а также обычно не требующую лечения поверхностную колонизацию дыхательных путей. Вместе с тем поверхностный кандидоз и колонизацию дыхательных путей нередко выявляют у больных инвазивным кандидозом.

Летальность при кандидозной пневмонии у разных категорий больных составляет от 30 до 70%.

Диагностика

Диагностика кандидозной пневмонии сложна. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

КТ легких – более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, но проведение КТ может быть затруднено из-за тяжести состояния больного. При КТ легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80–100% больных, связанные с сосудами очаги – у 40–50%, альвеолярную инфильтрацию – у 60–80%, симптом «воздушной бронхограммы» – у 40–50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» – у 20–30%, симптом «ореола» – у 10%.

Диагноз устанавливают при обнаружении *Candida spp.* в биоптате из очага поражения. Однако биопсия легкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения. Вторым критерием диагностики являются КТ- или рентгенографические признаки инвазивного микоза легких у больных с кандидемией или острым диссеминированным кандидозом. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов либо глотки, не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии и показанием для назначения противогрибковых ЛС.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- повторные посевы крови;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала с обработкой калькофлюором белым;
- гистологическое исследование биоптата;
- посев биопсийного материала;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики:

- выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата легкого;
- признаки кандидемии, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с КТ- либо рентгенографическими признаками микоза легких.

Лечение

Антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida spp.* в крови и других стерильных в норме субстратах (А II). Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), преимущество которых по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) и полиенами (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) доказано в РКИ. Итраконазол и позаконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь. При назначении противогрибковых ЛС необходимо учитывать результаты локальных эпидемиологических исследований.

В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры (А II). Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные ЛС (В II). Длительность терапии – ≥ 2 нед. после исчезновения клинических и радиологических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.). После завершения лечения показано наблюдение в течение ≥ 2 мес. для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

Препараты выбора:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки (А II);
 - каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки (А II);
 - микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (А II).
- #### Альтернативные препараты:
- вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг в сутки (В II);
 - флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг в сутки (С II);
 - липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (С II).

Мукормикоз

Обусловленное мицелиальными (нитчатými) низшими грибами редкое заболевание у иммунокомпрометированных, преимущественно гематологических, больных. Прежнее название – зигомикоз.

Возбудители – *Rhizopus spp.* (*R. oryzae*, *R. microsporus*, *R. stolonifer*), *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* и *Mucor spp.* – распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются на пищевых продуктах и в гниющих растительных отходах. Полирезистентные патогены могут быть чувствительны *in vitro* к амфотерицину В и позаконазолу, устойчивы к эхинокандинам и прочим азолам (таблица).

Распространенность в РФ — 0,2 : 100 000 населения в год, сравнима с показателями в других странах.

Мукормикоз легких возникает преимущественно у гематологических больных с выраженной продолжительной нейтропенией и лимфоцитопенией после повторной цитостатической терапии и применения высоких доз ГКС, а также алло-ТГСК. Другие факторы риска — распространенные глубокие ожоги, декомпенсированный сахарный диабет, а также длительное лечение дефероксамином. У гематологических больных мукормикоз нередко развивается одновременно или после ИА.

Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя. Возбудитель попадает в легкие при вдыхании спор, значительно реже — в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации.

Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей.

При мукормикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются легкие (70% случаев), придаточные пазухи носа (20%), кожа и подкожная клетчатка (16%), а также ЦНС (14%).

Клинические проявления

Мукормикоз легких обычно проявляется рефрактерным к антибиотикам широкого спектра действия повышением температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$, кашлем, болями в груди, реже — кровохарканьем или легочным кровотечением. Прогрессирование процесса может привести к поражению различных органов, которое выявляют у $\geq 50\%$ больных. В этих случаях высока вероятность летального исхода в течение 2–4 нед. от начала заболевания.

Прогноз

Прогноз при мукормикозе неблагоприятный: общая летальность составляет $\sim 50\%$, атрибутивная — $\sim 40\%$. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью мукормицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

Диагностика

Диагностика основана на выявлении мукормицетов в БАЛ или биоптате. Серологические методы диагностики не разработаны.

КТ-признаки мукормикоза легких неспецифичны. Наиболее часто определяют очаговые или инфильтративные изменения ($> 80\%$), двусторонние (50%), гидроторакс (50%), а также симптом «ореола» или «обратного ореола» (30%).

Даже при распространенном мукормикозе легких возбудитель не всегда выделяют при микроскопии и посеве БАЛ, необходимы повторные исследования. Мукормицеты при микроскопии исследуемых биосубстратов выявляют чаще, чем при посеве.

Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, аспирата из придаточных пазух, биопсийного материала на микологические среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с окраской по Гомори—Грокотту.

Критерии диагностики: КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением мукормицета при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

Лечение

Обязательными условиями успешного лечения мукормикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГКС и пр.).

Лечение начинают с применения липидного комплекса амфотерицина В в сочетании с эхинокандинами, после стабилизации состояния пациента назначают позаконазол. При этом в течение первых 5 суток позаконазол применяют вместе с липидным комплексом амфотерицина В, а затем — только позаконазол. Лечение продолжают до исчезновения клинических и КТ-признаков инфекции, а также завершения периода нейтропении и выраженной иммуносупрессии.

Препараты выбора:

- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (А II);
- позаконазол перорально 800 мг в сутки (В II).

Альтернативные препараты:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки (В III);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки (В II);
- микафунгин внутривенно 100 мг в сутки (В II);
- амфотерицин В внутривенно 1–1,5 мг/кг в сутки (С II).

Гиалогифомикоз

Редкое заболевание, обусловленное светлоокрашенными мицелиальными (нитчатými) грибами.

Основной возбудитель — *Fusarium spp.*, значительно реже — *Acremonium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*. Возбудители распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Устойчивые к флуконазолу и эхинокан-

динам полирезистентные патогены могут быть чувствительны *in vitro* к вориконазолу, позаконазолу и амфотерицину В (таблица).

Гиалогифомикоз легких наиболее часто развивается у больных гемобластозами с длительной нейтропенией (50–60%) или реципиентов аллогенных трансплантатов костного мозга (20–30%), реже – при декомпенсированном сахарном диабете, распространенных глубоких ожогах и пр.

Инфицирование обычно происходит ингаляционным путем, реже – через внутрисосудистый катетер. Одним из возможных источников возбудителя являются пораженные ногти при онихомикозе. Возбудители ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией.

Клинические проявления

Заболевание обычно начинается как пневмония с рефрактерной к антибиотикам лихорадкой. Отличительной особенностью этого микоза является высокая частота гематогенной диссеминации с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. У 50% больных развивается характерное поражение кожи и подкожной клетчатки: болезненные эритематозные папулы или подкожные узелки с последующим образованием очага некроза в центре.

Прогноз

Прогноз при гиалогифомикозе неблагоприятный. Например, при фузариозе общая летальность составляет ~ 50%, атрибутивная – ~30%. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью гиалогифомицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

Диагностика

Диагностика основана на выявлении возбудителя при посеве БАЛ, биоптата, крови и фрагмента внутривенного катетера. Серологические методы диагностики не разработаны, возможны ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus*.

В отличие от возбудителей ИА и мукормицетов, *Fusarium spp.* часто (~ 50%) выявляют при посеве крови и биоптатов. Поэтому повторные посевы крови и биоптатов кожи из очагов поражения – важный компонент успешной диагностики этого микоза.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике – МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым БАЛ, биоптата, аспирата придаточных пазух носа и пр.;
- повторные посевы на микологические среды крови, дистального фрагмента внутривенного катетера, биоптата из очагов поражения;

- гистологическое исследование с окраской по Гомори–Грокотту биоптата из очагов поражения.

Критерии диагностики: КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением гиалогифомицетов при микологическом исследовании БАЛ, материала из очагов поражения, крови.

Лечение

Обязательными условиями успешного лечения гиалогифомикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГКС и пр.), а также удаление или замена центрального венозного катетера. Выбор противогрибкового ЛС зависит от возбудителя. Обычно начинают с внутривенного применения вориконазола или липидного комплекса амфотерицина В, после стабилизации пациента переходят на пероральный антимикотик. При неэффективности стартовой монотерапии применяют комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины). Монотерапия эхинокандинами не рекомендована.

Препараты выбора при *Fusarium spp.*:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- позаконазол 800 мг в сутки (В III);
- комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины) (С II).

Препараты выбора при *Acromonium spp.*:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- амфотерицин В 1,0–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

Препараты выбора при *Paeecilomyces spp.*:

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III);
- амфотерицин В 1–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

Препараты выбора при *Scedosporium spp.*:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или *per os* 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг в сутки (С III).

Препарат выбора при *S. brevicaulis*:

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III).

Феогифомикоз

Редкий микоз, обусловленный темноокрашенными мицелиальными (нитчатými) грибами.

Возбудители: *Alternaria spp.*, *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в темный цвет. Распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Большинство возбудителей *in vitro* чувствительны к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу и амфотерицину В, устойчивы к флуконазолу и эхинокандинам (таблица).

Инвазивный феогифомикоз обычно развивается как внутрибольничная инфекция у иммунокомпрометированных больных.

Факторы риска — декомпенсированный сахарный диабет, длительная гранулоцитопения, выраженная иммуносупрессия.

Клинические проявления

Наиболее распространенными клиническими вариантами феогифомикоза у иммунокомпрометированных пациентов являются поражения придаточных пазух носа, мягких тканей и легких, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга. Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальных и других микотических инфекций.

Прогноз

Прогноз при феогифомикозе легких при адекватной терапии благоприятный, в значительной степени зависит от локализации и распространенности патологического процесса, а также активности «фонового» заболевания. Общая летальность — < 15%.

Диагностика**Методы диагностики:**

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические среды мокроты, БАЛ, аспиратов придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения;

- гистологическое исследование с окраской по Гомори—Грокотту биоптатов из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

Критерии диагностики: КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикоза при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

Лечение

Комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение следует сочетать с устранением факторов риска. Препарат выбора — вориконазол, альтернативные — итраконазол, позаконазол, а также обычный или липидный амфотерицин В. Продолжительность терапии — 2–4 мес. в зависимости от распространенности поражения и выраженности иммуносупрессии.

Препарат выбора:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг в сутки (масса тела < 40 кг) или 400 мг в сутки (масса тела > 40 кг) (А III).

Альтернативные препараты:

- итраконазол 200–400 мг в сутки (В II);
- позаконазол 800 мг в сутки (В II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- амфотерицин В 1,0–1,5 мг/кг в сутки (С III).

Литература

1. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015.
2. Chowdhary A., Meis J.F., Guarro J. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect.* 2014; Suppl. 3: 47–75.
3. Cornely O., Bassetti M., Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; Suppl 7: 19–37.
4. Cornely O., Arian-Akdagli S., Dannaoui E., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014; Suppl. 3: 5–26.
5. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012; Suppl 7: 9–18.
6. Denning D., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47: 45–68.
7. Husain S., Sole A., Alexander B. et al. The 2015 International Society For Heart And Lung Transplanta-

tion Guidelines For The Management Of Fungal Infections In Mechanical Circulatory Support And Cardiothoracic Organ Transplant Recipients: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.007>.

8. Klimko N., Khostelidi S., Volkova A. et al. Mucormycosis in hematological patients: case report and results of prospective study in Saint-Petersburg, Russia. *Mycoses*. 2014; 57: 91–96.

9. Koulenti D., Garnacho-Montero J., Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27: 174–183.

10. Pappas P.G., Caufman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; Suppl. 4: e1–50.

11. Perfect J., Dismukes W., Dromer F. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal

disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 291–322.

12. Tortorano A., Richardson M., Roilides E. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 3): 27–46.

13. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327–60.

Информация об авторе

Климко Николай Николаевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ

РАЗДЕЛ 16

ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

ГЛАВА 1. ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

А.Ф. Попов, Г.И. Суханова

CHAPTER 1. PARASITIC LUNG DISEASES

Alexander F. Popov, Galina I. Sukhanova

По данным различных авторов, в структуре заболеваний человека на паразитарные поражения легких приходится от 0,07 до 0,1% [1]. Результат анализа литературных источников показывает, что гельминтов, механически поражающих органы дыхательной системы, можно разделить на 3 группы: 1) со специфической локализацией в легких – мариты плоских червей трематод (парагонимус), личинки ленточных червей цестод (цистицерки свиного цепня, эхинококк, альвеококк) и реже взрослые нематоды (метастронгилы, диروفиларии); 2) с неспецифической локализацией – нематоды, проходящие энтерогепатопульмональный путь миграции (аскариды, токсокары, анкилостомы, стронгилоиды); 3) другие гельминтозы и протозоозы (описторхоз, клонорхоз, шистосомоз, филяриозы, лейшманиоз, токсоплазмоз), при которых нет стадии миграции личинок и простейших через легкие, но в острой фазе, особенно при массивной инвазии, общие реакции аллергического типа столь выражены, что у пациентов нередко развиваются клинические проявления легочного синдрома. Присоединение клинической картины бронхита, пневмонии нехарактерно для этих инвазий. Только обнаружение возбудителя паразитоза и эффект от проведенной этиотропной терапии служат доказательствами специфического поражения легких, как и при миграции личинок через легкие.

Клинические проявления паразитарных заболеваний легких неспецифичны и в ряде случаев отсутствуют. Лучевая семиотика паразитарных заболеваний легких разнообразна, зависит от вида возбудителя, который и определяет возможности методов медицинской визуализации в распознавании нозологии поражения. Лучевые методы исследования при паразитарных заболеваниях легких, как правило, выявляют патологические изменения, макроструктура которых позволяет либо однозначно высказаться о природе болезни (эхинококкоз, аскаридоз, цистицеркоз) или предположить паразитарный характер изменений (альвеококкоз, токсоплазмоз, парагонимоз). Дифференциальная диагностика проводится с опухолевой патологией, туберкулезом, пневмонией. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки – ведущий ме-

тод в выявлении паразитарных заболеваний легких. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких следует применять при наличии ультразвукового окна (прилегание области изменений к грудной стенке, диафрагме), недостаточности данных рентгенографии или МСКТ для определения природы образования, возможных осложнений. Магнитно-резонансная томография показана для уточнения жидкостного характера образования или наличия жидкостных включений (альвеококкоз), когда денситометрические параметры при МСКТ не позволяют исключить мягкотканый характер изменений [2]. Важной составляющей постановки окончательного диагноза является эпидемиологический анамнез: контакты пациента с животными, больными паразитарными заболеваниями; нахождение в эндемических районах; лучевой диагностический мониторинг развития болезни; лабораторное и серологическое исследование на паразитарное поражение. Следует помнить, что при обнаружении паразитарной патологии необходимо обследование членов семей заболевших и лиц, находившихся с ним в контакте.

Легочные поражения наблюдаются при 30 видах паразитарных заболеваний [1, 3].

Парагонимоз (В66.4)

Парагонимоз – природно-очаговый гельминтоз, протекающий с преимущественным поражением легких, подкожной клетчатки, скелетных мышц, реже – головного мозга. Различают типичный (легочный) и ларвальный (личиночный) парагонимоз (ЛП).

Этиология и эпидемиология

Парагонимоз вызывается трематодами-сосальщиками. Заболевание широко распространено во всем мире, включая Евразийский, Африканский и Американский континенты. Основные эндемические очаги расположены в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Вид *Paragonimus westermani* наиболее часто встречается в Юго-Восточной Азии, в т. ч. на Дальнем Востоке России. Он разделяется на 4 подвида: *P. w. westermani*, *P. w. japonicus*, *P. w. filipinus*, *P. w. ichunensis*. В 2022 г. в Приморском крае после гельминтологического вскрытия в легких тигра

были обнаружены парагонимозные кисты, из которых было изъято 4 взрослых сосальщика. Секвенирование паразитов проводили с применением современных молекулярно-генетических подходов. Авторами было построено филогенетическое древо по маркеру 28S рибосомной РНК (рРНК), демонстрирующее хорошо поддерживаемое распределение парагонимусов по разным ветвям, что позволило пересмотреть таксономический статус представителей комплекса *P. westermani* [4]. По данным маркера 28S рДНК черви с Дальнего Востока России и из Северного Китая генетических различий не имеют — абсолютно идентичны, вместе с тем процент генетических отличий между представителями комплекса *westermani* варьировался от 0,2 до 2,0%, укладываюсь в диапазон, установленный между валидными (действительными) видами. Для дальневосточных и филиппинских трематод, считавшихся подвидами *P. westermani*, был установлен статус самостоятельных видов *P. ichunensis* и *P. filipinus* соответственно. Восстановлен вид *P. pulmonalis* для червей из Японии. Червей из Южной Кореи рекомендовано считать вариететом (разновидностью) *P. ichunensis* до тех пор, пока не будут проведены тщательные исследования их морфологии, генетики и жизненных циклов. Истинными *P. westermani* следует считать индийских червей 1-го типа (с тонкой и мягкой капсулой у метацеркарий). Индийских червей (2-й тип, с толстой капсулой у метацеркарий) предложено оставить как *Paragonimus sp.* и в будущем описать как новый вид. Аналогично рекомендовано поступить с червями из Шри-Ланки и Малайзии: оставить в систематике парагонимид как *Paragonimus sp.* до получения большего количества данных [4].

В ходе эпидемиологических обследований населения Приморского края с 1980 по 1990 г. положительные серологические реакции на парагонимоз были выявлены в 3,8–6,0% случаев [5].

Основной путь заражения животных и человека — поедание пресноводных ракообразных, а также сырого мяса животных, в мускулатуре которых длительное время сохраняются личинки парагонимов. Парагонимоз относится к природно-очаговым инвазиям, поэтому, несмотря на массовое вымирание вторых промежуточных хозяев парагонимусов на территории Приморского края в конце 1990-х гг. и прекращение регистрации парагонимоза с 2002 по 2018 г., в настоящее время снова наблюдается постепенное восстановление циркуляции возбудителя по кругу переносчиков в естественных условиях. Стали регистрироваться единичные случаи заболевания среди людей [5].

Типичный легочный парагонимоз

Патогенез и патологическая анатомия

Попадая в организм хозяина, метацеркарии энцистируются в начальном отделе тонкой кишки. Личинки в течение нескольких часов проникают через стенку кишки в брюшную полость, а затем в течение 1–3 дней через диафрагму и плевру — в легкие, где формируют кисты (рис. 1). Окончательные хозяева в основном хищники, грызуны, человек. В процессе миграции личинки вызывают механическое повреждение тканей и органов, локальную и генерализованную токсико-аллергические реакции организма с выраженной эозинофилией.

Паразиты могут проникать и фиксироваться в головном и спинном мозге, печени, гениталиях, под кожей и вызывать патологические изменения как на стадии личинки, так и при образовании кист. Через 12–16 нед. половозрелые особи начинают откладывать яйца в кисты. Кисты сообщаются между собой и имеют выходы в бронхи. При кашле попавшие в бронхи яйца с мокротой выделяются в окружающую среду, где начинается новый цикл развития

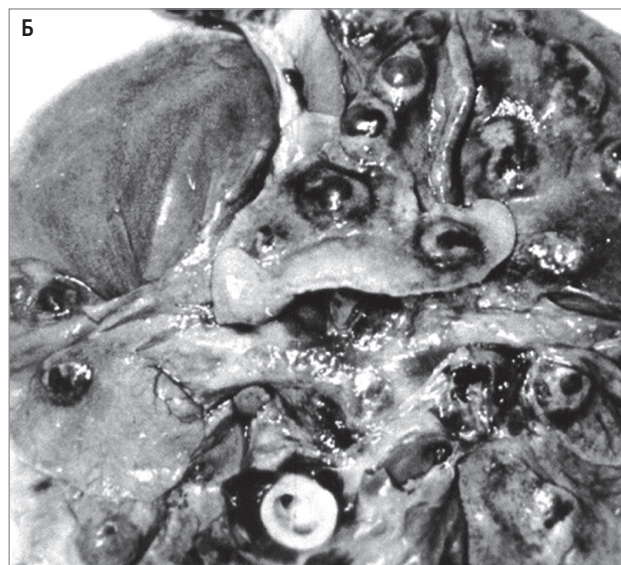
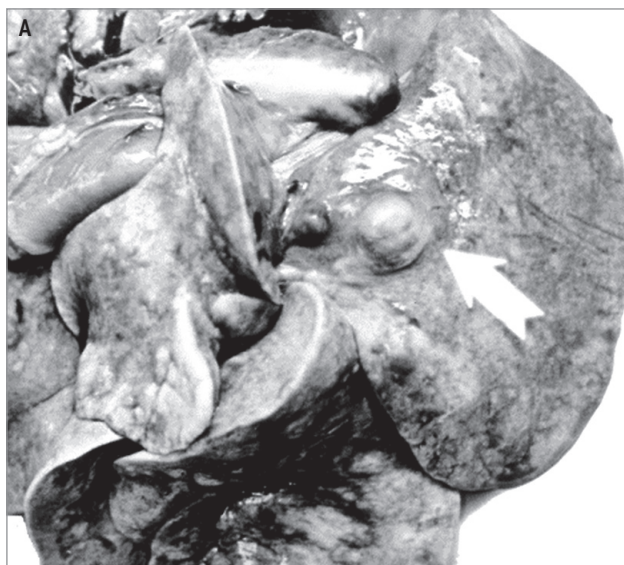


Рис. 1. Типичный (экспериментальный) парагонимоз: А — субплевральная паразитарная киста в легком собаки (стрелка); Б — множественные паразитарные кисты

парагонимов. Патоморфогенез типичного парагонимоза складывается из 3 фаз: инфильтративной, кистозной и склеротической. Размер легочных кист при парагонимозе может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления типичного парагонимоза связаны с двумя стадиями жизнедеятельности паразита: стадией миграции личинок и кистозной стадией (взрослого сосальщика). Большинство клинических классификаций парагонимоза построены по признаку локализации паразитарных кист [6]. Выделяют легочную, абдоминальную, церебральную и генерализованную формы парагонимоза. Клиническая картина стадии миграции личинок кратковременна, может пройти незаметно. Характерны повышение температуры, кашель, боль в грудной клетке. В хронической стадии наиболее частыми причинами обращения к врачу являются кровохарканье или легочное кровотечение (до 95%), а также церебральные расстройства, обусловленные наличием кист в головном мозге.

В крови выявляются лейкоцитоз, эозинофилия, повышенная СОЭ. При рентгенологическом исследовании на ранней стадии болезни в легких определяются очаговые тени средней интенсивности без четких контуров, возможны миграция их с образованием очагово-сливных теней, сухой или экссудативный плеврит. На поздней стадии в легких обнаруживаются тонкостенные полости – паразитарные кисты (рис. 2), массивные инфильтративные очаги, узелки и бронхоэктазы. Возможны обызвествление кист или их нагноение с прорывом в плевру и развитием эмпиемы, формирование плевропневмосклероза [7].

Диагноз типичного парагонимоза подтверждают обнаружением яиц паразита в мокроте (до 72%), в желудочном, дуоденальном содержимом и кале

(до 65% случаев), результатами серологических реакций – непрямой гемагглютинации, латекс-агглютинации, иммуноферментного анализа.

Ларвальный (личиночный) парагонимоз

Первые сообщения о парагонимозной этиологии неясного заболевания у жителей Приморского края, протекавшего как синдром Леффлера, относятся к началу 1970-х гг. [8]. Экспериментальные исследования, проведенные с целью установления природы болезни, показали, что она вызывается метацеркариями (личинками) парагонимов, множество которых было обнаружено в диафрагме, мышцах конечностей, межреберной мускулатуре экспериментальных животных (рис. 3). Оказалось, что у ряда диких, домашних животных и человека личинки гельминта могут длительно сохраняться в организме, не созревая до стадии зрелого парагонима [9]. Такая форма заболевания была названа ларвальным парагонимозом (ЛП).

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез ЛП связан с механическими повреждениями органов и тканей мигрирующими личинками, аллергическими реакциями организма в результате сенсибилизации и токсического воздействия продуктов жизнедеятельности гельминта. Как показали эксперименты на мышах, при проникновении личинок парагонимусов в брюшную полость протеаза метацеркариев вызывает экссудацию с высоким содержанием эозинофилов и нейтрофилов в перитонеальном выпоте.

Гистологически в это время регистрируется картина катарального энтерита с очаговой микродеструкцией кишечной стенки – образованием паразитарных ходов. В лимфатических узлах брюшной полости возникают реактивные неспецифические изменения. К концу 1-х суток после эксперименталь-

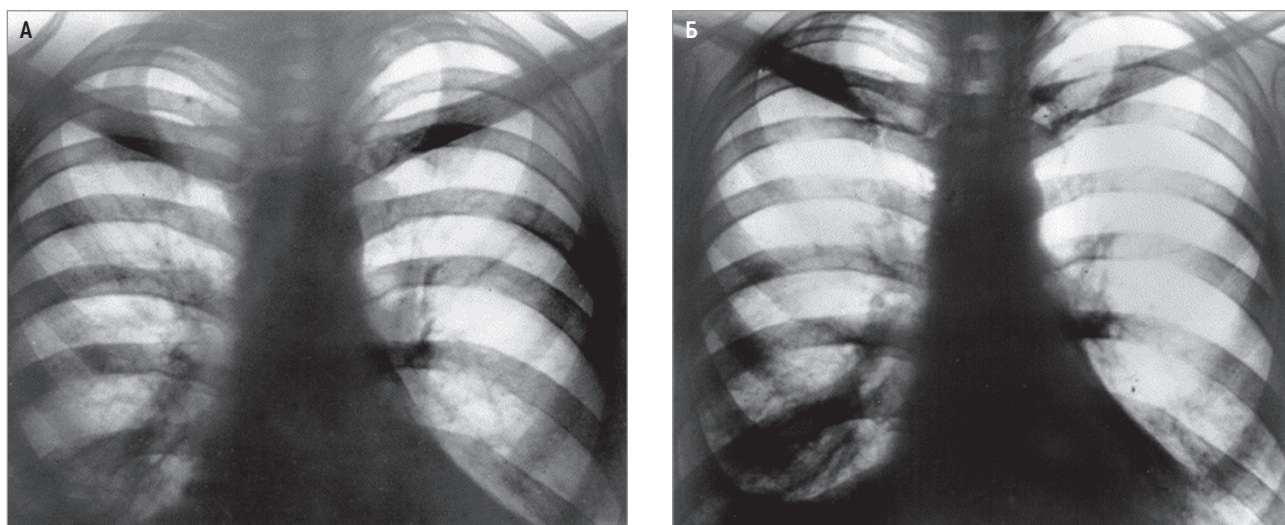


Рис. 2. Рентгенограммы в прямой проекции: А – диффузное усиление и деформация легочного рисунка, уплотнение корней легких, запаянность синусов, деформация диафрагмы и уплотнение костальной плевры; Б – уменьшение интенсивности интерстициальных проявлений при более выраженном плевропневмосклерозе справа через 1 мес.

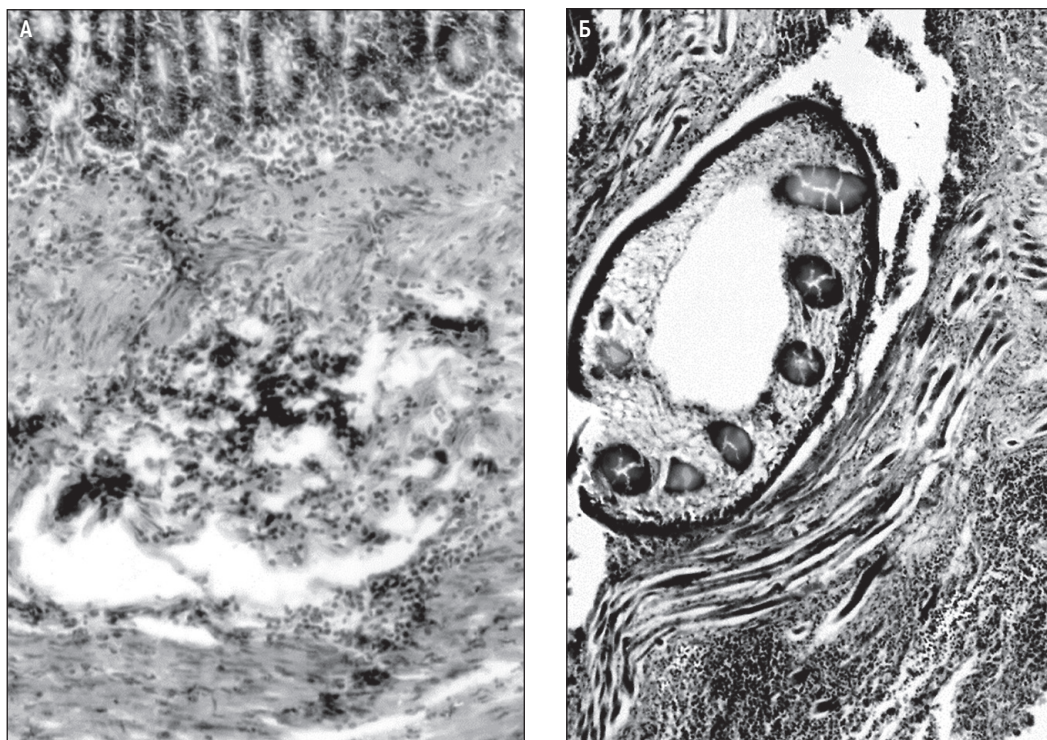


Рис. 3. Личинка паразита в организме крысы в 1-й день инвазии: А – паразитарный ход, содержащий детрит и полинуклеары в стенке тонкой кишки; Б – живая личинка в диафрагме крысы. Гистологический препарат; $\times 40$

ного заражения личинки внедряются в диафрагму (рис. 3), а затем – в плевральную полость и легкие. Мигрирующие личинки могут оказаться в мышцах передней брюшной стенки и субсерозных отделах париетальной брюшины, различных органах. В почках личинки возбудителя инициируют развитие паранефрита, межуточного нефрита. В печени также прослеживаются паразитарные ходы и формируется картина межуточного гепатита. Достигая легких, личинки не превращаются в половозрелых паразитов (рис. 4). Мигрируя в легких, личинки обуславли-

вают развитие альтеративно-экссудативных изменений, формирование гранулем и пневмосклероза. Эозинофильным гранулоцитам принадлежит важная роль в формировании воспалительного ответа на всех этапах инвазии, их содержание в пораженных гельминтами тканях составляет 10–17%. Описанный патоморфогенез ЛП обуславливает синдромный полиморфизм болезни [8].

Клиническая картина

В большинстве случаев клинические проявления ЛП могут быть представлены 4 синдромами: абдоминальным, токсико-аллергическим, легочным и неврологическим. Возможно также бессимптомное, или латентное, течение инвазии [10].

Абдоминальный синдром, как правило, мало выражен и быстро проходит. У $\frac{1}{2}$ больных наблюдаются симптомы острого гастроэнтерита: схваткообразные боли в животе (у 88,8%), тошнота (у 25%), 1- и 2-кратная рвота (у 24,1%), диарея – обычно не чаще 3 раз в сутки (у 48,3%). У 10,5% отмечается увеличение печени и у 8,9% – перитонеальный выпот без симптомов раздражения брюшины. У детей в $\frac{1}{2}$ случаев наблюдаются гепатоспленомегалия и лимфаденопатия [11].

Токсико-аллергический синдром наблюдается у подавляющего большинства больных. Наиболее частыми его симптомами являются общая слабость (у 67,7%), лихорадка (у 57,3%), потливость (у 59,3%), похудание (у 29%), боли в суставах (у 8,5%), уртикарная сыпь (у 6,5%). Эти расстройства могут возникать с самого начала инвазии параллельно с абдоминальным синдромом, но чаще нарастают по мере развития легочного синдрома и соответствуют выраженности воспалительных изменений в легких.

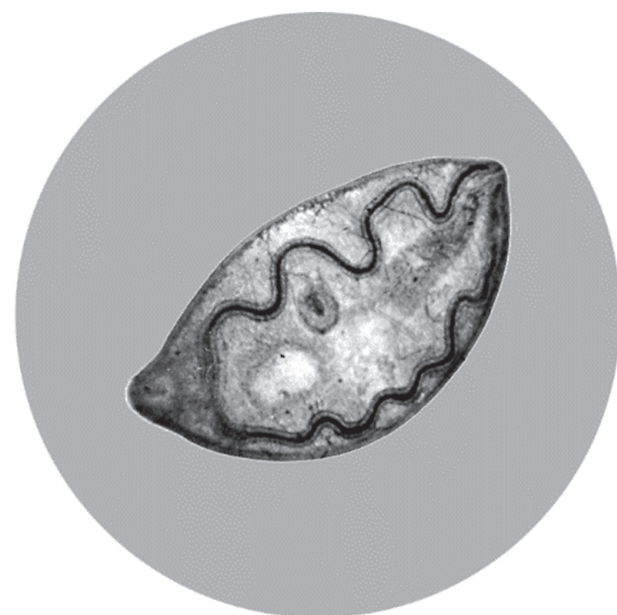


Рис. 4. Личинка паразита из легкого больного с ларвальным парагонимозом. Длина личинки 1,2 мм, половые органы не сформированы, строение тела соответствует эксцистированному метацеркарию

Легочный синдром наблюдается у всех больных ЛП. Большинство больных считают его появление началом заболевания. Боль в грудной клетке, кашель и одышка, повышение температуры возникают остро. Боль в грудной клетке встречается в 88,7% случаев, имеет непостоянный, мигрирующий характер и часто бывает связана с актом дыхания. Наиболее характерная начальная локализация боли — в подреберьях, что обусловлено повреждениями диафрагмальной плевры личинками паразита, мигрирующими в легкие. Острота боли постепенно снижается, но она длительно сохраняется на протяжении всего периода болезни. У больных развивается диафрагмальный плеврит. Симптоматика его крайне скудна, часто повторные рентгенологические исследования обнаруживают признаки перенесенного процесса: уплощенность и деформацию диафрагмы, плевральные сращения, облитерацию плевральных синусов. Кашель — второй по частоте симптом ЛП. Он наблюдается у 81% больных, причем в $\frac{1}{2}$ случаев бывает кратковременным и мало выраженным. Прожилки крови в мокроте обнаруживаются редко. Одышка отмечается меньше чем у половины больных (у 41,9%). Больные могут предъявлять жалобы на «скрипы» в груди, которые являются признаком фибринозного плеврита. В некоторых случаях эпизоды экспираторной одышки и приступы удушья, напоминающие БА, появляются через несколько месяцев после начала инвазии. Развитие ЛП при БА приводит, как правило, к обострению последнего.

Физикальные находки неспецифичны. Укорочение перкуторного звука, выявляемое у 87,9% больных, обычно обусловлено наличием плеврального выпота, фибринозными наложениями, утолщением и сращением плевральных листков, грубый шум трения плевры определяется даже пальпаторно у каждого пятого пациента. Обращает на себя внимание скудность перкуторных и аускультативных данных при наличии выраженных очаговых и инфильтративных изменений в легких на рентгенограммах. Ослабление дыхания над областью затемнений в легких, обнаруживаемых рентгенологически, отмечается всего в 11,3% случаев, сухие хрипы — в 14,1%, влажные — в 11,3%. Бедность симптоматики связана в первую очередь с тем, что основные воспалительные изменения при ЛП локализуются в интерстициальной ткани. Наиболее частый аускультативный феномен — шум трения плевры, поскольку плеврит — одно из характерных проявлений легочного синдрома. Плевриты при ЛП имеют фибринозный, серозный, серозно-фибринозный и (редко) геморрагический характер. В 19,5% случаев экссудативный плеврит возникает в 1-й мес. болезни. Плеврит, выявляемый впервые через 4–6 мес. от начала инвазии, является следствием продолжающейся активной миграции личинок.

Неврологический синдром встречается у 2,5% больных и проявляется в основном головной болью.

Могут иметь место признаки раздражения менингеальных оболочек, симптомы вестибулопатии.

В настоящее время, после длительного перерыва, на территории Приморского края стали выявлять случаи заражения инвазией у человека. Так, у 54-летнего пациента, употреблявшего сырых речных раков в августе 2019 г., наблюдалась клиника ларвального парагонимоза, проявлениями которого были лихорадка в течение 3 нед., интоксикация, экзантема, одышка, боли в грудной клетке, мелкопузырчатые влажные хрипы с инфильтративными изменениями в легких на рентгенограмме, лейкоцитозом до 21 000 и эозинофилией до 35%. Проведенная терапия антибиотиками в течение 2 нед. эффекта не дала. После назначения альбендозола (800 мг в сутки в течение 7 дней) лихорадка нормализовалась, сыпь и инфильтративные затемнения в легких исчезли, лейкоцитоз снизился до 10 000, эозинофилия — до 20% (рис. 5). Через 1 мес. показатели периферической крови и данные рентгенологического исследования стали нормальными [10].

При рентгенологическом исследовании у 52,8% больных выявляются очаговые и инфильтративные затемнения в легких. Чаще поражается правое легкое, у 40% процесс бывает 2-сторонним, у 20% больных изменения локализуются в верхних отделах легких (рис. 6, 7).

Плеврит нередко выявляется на стороне, противоположной инфильтративным изменениям в легких, или при их отсутствии. У единичных больных одновременно с плевритом выявляется перикардит. В плевральном выпоте всегда определяется большое содержание эозинофилов. При рентгенологическом исследовании в острой и подострой фазе отмечаются плевральные наложения и сращения у 54% пациентов и у 51,2% — усиление и деформация легочного рисунка. При этом в хронической фазе нелеченого парагонимоза частота последнего признака у взрослых увеличивается до 68%, а у детей — до 90% [12]. У 11% больных, чаще в 1-й мес. инвазии, выявляется спонтанный пневмоторакс, который в дальнейшем может рецидивировать.

При фибробронхоскопии у $\frac{2}{3}$ пациентов отмечены явления отека и гиперемии, нередко на фоне атрофии слизистой оболочки бронхов. При исследовании чрезбронхиальных биоптатов у пациентов с продолжительностью заболевания > 1 года как в бронхах, так и в легочной ткани выявляются лимфоидно-плазмноклеточные инфильтраты со значительным содержанием эозинофилов, выраженные дисрегенераторные изменения эпителия бронхов, склероз подслизистого слоя.

При спирографии у $\frac{1}{3}$ пациентов с установленным диагнозом ЛП определяется обструкция бронхов, а в 40% случаев обнаруживаются рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, которые являются отражением хронических интерстициальных изменений в легких.

В анализе крови в острой фазе у большинства (78,5% пациентов) регистрируется лейкоцитоз, при-

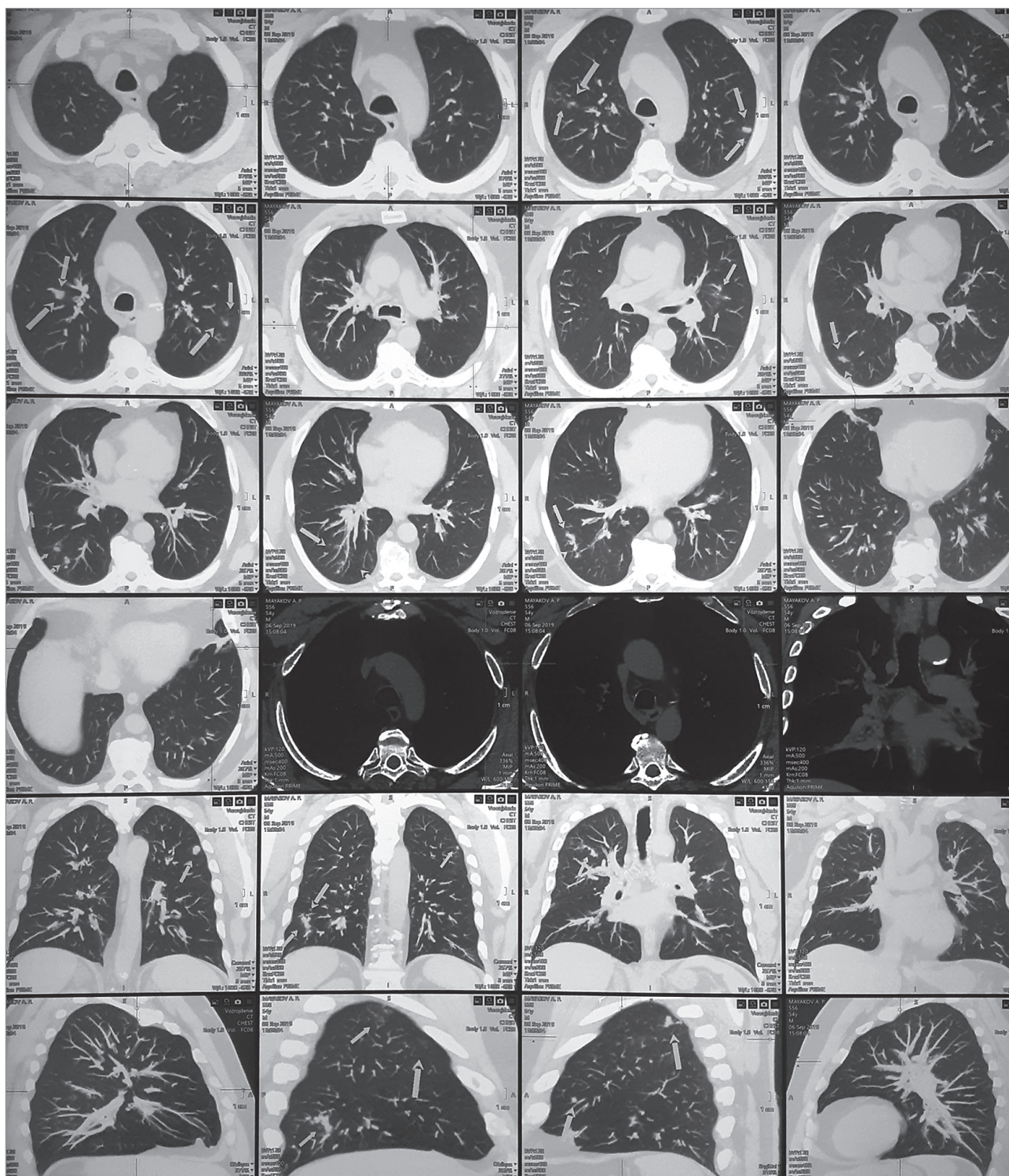


Рис. 5. Фокусы полиморфного очагового поражения в обоих легких, полисегментарно в верхнедолевых и базальных сегментах, представленные мелкими перибронховаскулярными очагами острого инфекционно-экссудативного поражения с тенденцией к слиянию, и продуктивного типа с более крупными очагами

чем у 13% – высокий ($15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), а у 18,8% – гиперлейкоцитоз ($> 20 \times 10^9/\text{л}$). СОЭ превышает норму у 60% больных, а в $1/5$ случаев при тяжелом течении инвазии составляет > 40 мм/ч. У подавляющего большинства пациентов (в 96,2% случаев) в острой фазе отмечается эозинофилия крови, гиперэозинофилия ($> 20\%$) наблюдается у $> 2/3$ больных. Эозинофилия как в периферической крови, так

и в костном мозге представлена зрелыми клеточными элементами. Эозинофилия крови сохраняется на протяжении всего активного периода заболевания, уровень ее начинает снижаться через 3–4 мес. от начала инвазии. В хронической фазе болезни эозинофилия периферической крови отмечается у $1/3$ больных, а гиперэозинофилия наблюдается в единичных случаях.

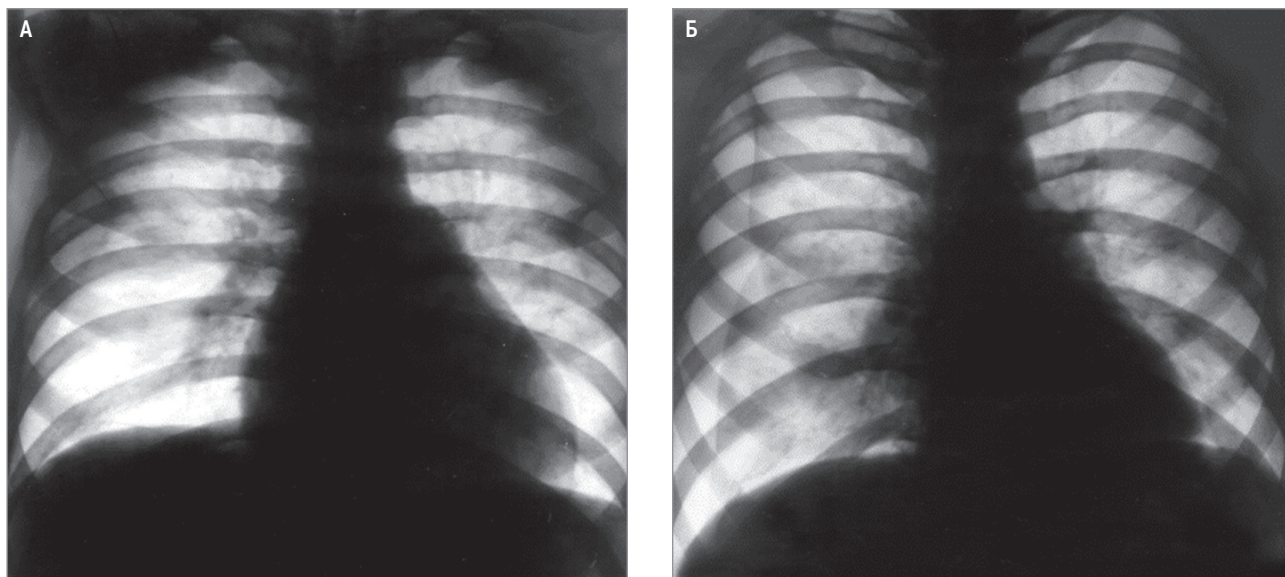


Рис. 6. Рентгенограмма грудной клетки: А – ларвальный парагонимоз; Б – правосторонний пневмоторакс с коллапсом легкого на $\frac{1}{3}$ объема, грубая деформация легочного рисунка в нижних отделах с фиксацией купола диафрагмы на уровне 5-го ребра

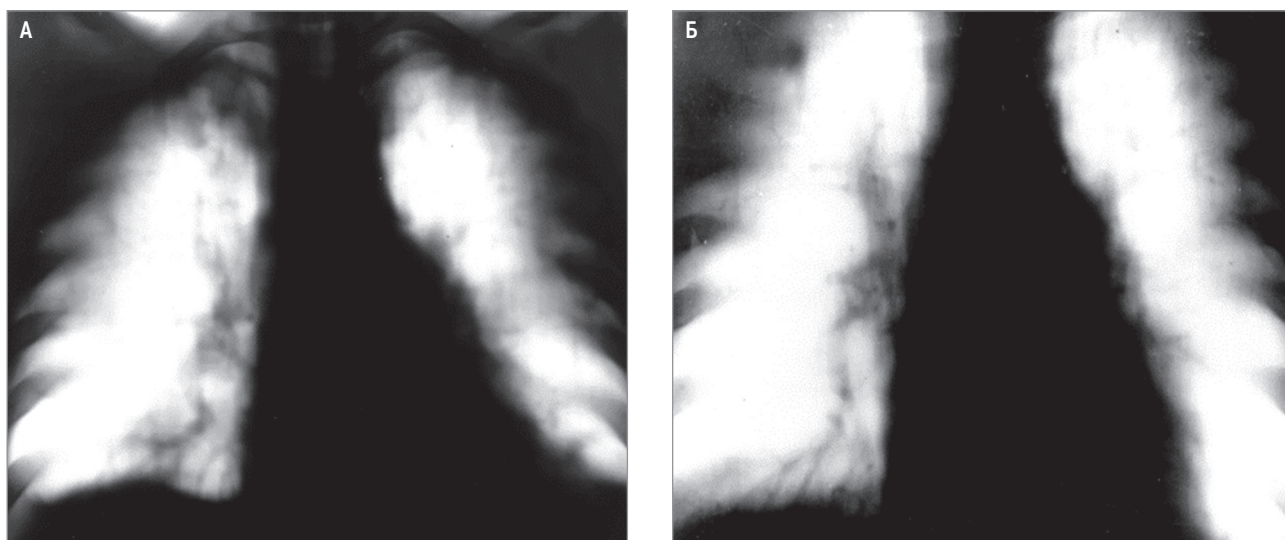


Рис. 7. Компьютерная томография пациента с ларвальным парагонимозом, срез 8 см: А – облаковидный инфильтрат в верхушке правого легкого; Б – исчезновение инфильтрата после лечения гельминтоза

Характерным для ЛП не только в острой, но в хронической стадии инвазии и при латентном течении является повышение в крови уровня α -1-кислого гликопротеина, гистамина и серотонина, что отражает стимуляцию роста фибробластов и развитие склеротических процессов.

При ЛП наибольшей диагностической значимостью отличается метод иммуноферментного анализа (ИФА), позволяющий получить серологическое подтверждение диагноза в 97,9% случаев [8].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ЛП проводят с бронхолегочными заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину: пневмонией, острым и хроническим обструктивным бронхитом, БА, туберкулезом.

Пневмония является наиболее часто встречающимся ошибочным диагнозом при ЛП. В отличие от пневмонии, первые дни развития ЛП боль в грудной клетке и повышение температуры не сопровождаются появлением затемнений в легких, так как боль вызвана миграцией личинок через плевральные листки, и не являются следствием парапневмонического плеврита. Позже, когда у больных ЛП появляются тени в легких, в пользу ЛП свидетельствуют не свойственная пневмонии длительность боли, отсутствие положительной рентгенологической динамики при антибактериальной терапии и высокая эозинофилия крови.

Отсутствие изменений в легких на рентгенограммах при наличии жалоб на кашель, боль в грудной клетке, одышку, повышение температуры дает основание для ошибочной диагностики острого бронхита. Но для острого бронхита не характерны мигрирую-

щие и длительные боли в грудной клетке, а также эозинофилия крови.

У $1/3$ больных с ЛП выражен бронхообструктивный синдром. Клинические проявления, характерные для БА, встречаются при ЛП в 20% случаев, хронического обструктивного бронхита — в 11%. Выявление эпидемиологического анамнеза и положительных серологических реакций позволяет установить природу заболевания, которое до этого, как правило, было рефрактерным к лечению.

Очаговые и инфильтративные изменения, часто локализующиеся в верхних долях легких, в сочетании с токсико-аллергическим синдромом вызывают подозрение на туберкулез. В отличие от туберкулеза, для ЛП характерна склонность теней к миграции, а также сравнительно быстрая инволюция изменений.

При неустановленном диагнозе ЛП и нелеченой инвазии характерно длительное торпидное рецидивирующее течение бронхолегочного поражения с клинической картиной плеврита, спонтанного пневмоторакса, хронической эозинофильной пневмонии, бронхита. Больные безуспешно лечатся у терапевтов, фтизиатров, пульмонологов. Личинки парагонимов остаются живыми > 10 лет, и наибольшие диагностические трудности представляет ЛП в латентной и хронической фазе болезни. Лишь в 5% подобных случаев до установления диагноза возникает подозрение на парагонимоз [8].

Лечение парагонимоза

Для лечения трематодозов, в т. ч. типичного и ларвального парагонимоза, успешно применяют празиквантел. Механизм действия этого препарата заключается в повышении проницаемости клеточных мембран паразита для ионов кальция. Это вызывает сокращение мускулатуры паразита, переходящее в спастический паралич. Празиквантел быстро всасывается в кишечнике, пик его концентрации в плазме крови отмечается через 1–2 ч. В течение 4 дней 80% препарата выводится почками в виде метаболитов, из них 90% — в течение 1-х суток. Препарат противопоказан в 1-м триместре беременности, следует соблюдать осторожность при назначении его больным с заболеваниями печени. Побочные явления незначительны: в отдельных случаях отмечаются тошнота, головная боль, сонливость, боль в эпигастрии, аллергические реакции. Описанные явления обычно быстро проходят после окончания приема препарата.

Доза празиквантела составляет 40–60 мг на 1 кг массы тела пациента. Препарат применяют в течение 1 дня, суточную дозу назначают в 2 или 3 приема после еды. Эффективность лечения при типичном парагонимозе составляет 95–97%, при ЛП — 89%. Повторный курс лечения обычно проводят через 3–4 мес. после первого [8].

Профилактика

Профилактика парагонимозов заключается в отказе от употребления в пищу сырых речных раков

и креветок, а также недостаточно термически обработанного мяса диких кабанов и домашних свиней в регионах, эндемичных для этого вида паразитарной инвазии.

Эхинококкозы (В67.0-4)

Эхинококкоз — паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое личиночной стадией ленточного гельминта группы цестодозов *Echinococcus granulosus*. Альвеококкоз — зоонозный биогельминтоз, вызываемый личиночной стадией *Echinococcus multilocularis*, характеризуется хроническим прогрессирующим течением с развитием в печени, легких и плевре множественных кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию. Жизненный цикл и эпидемиология у данных паразитарных заболеваний сходны.

Для жизненного цикла эхинококка характерна смена 2 хозяев. Дефинитивные хозяева — домашние собаки и дикие хищники. Промежуточные хозяева — многочисленные млекопитающие, в т. ч. домашние и дикие жвачные, реже свиньи, сумчатые, некоторые грызуны, а также человек.

Источником инвазии человека являются зараженные животные. Окончательными хозяевами гельминта в природных очагах становятся плотоядные животные (волки, шакалы и др.), в антропоургических — собаки. Продолжительность жизни паразита в кишечнике собаки составляет 5–6 мес., иногда до 1 года. Инфицирование человека происходит при контакте с зараженной собакой, через немытые руки, ягоды, овощи с огородов. Природный резервуар и окончательные хозяева альвеококкоза — песцы, лисы, волки, койоты и другие дикие животные. Заражение человека происходит при проглатывании яиц паразита. Это происходит при нарушении правил личной гигиены (немытые руки) после контакта с шерстью и шкурами окончательных хозяев (семейство псовых). Реже отмечают случаи заражения при употреблении в пищу дикорастущих ягод и трав, загрязненных фекалиями животных.

При попадании яиц паразита в желудок под действием желудочного сока оболочка растворяется и освободившаяся онкосфера с помощью крючьев проникает в слизистую оболочку желудка или кишки, откуда с током венозной крови либо лимфы переносится в порталную систему и задерживается в печени, которая поражается чаще других органов. Часть онкосфер, минуя печеночные капилляры, через нижнюю полую вену (НПВ), правое предсердие и правый желудочек (ПЖ) попадает в легкие и оседает в них. Незначительная часть онкосфер, проникая через артериовенозные анастомозы, попадает в большой круг кровообращения и может быть занесена практически в любой орган или ткань человеческого организма. Осевшая в тканях онкосфера в течение 5 мес. превращается в личинку — эхинококковую кисту. Развитие последней происходит медленно в течение ряда лет, с начального размера в несколько

миллиметров до 1 см через 5 мес. и до гигантских размеров в дальнейшем, когда киста через 10 лет развития может содержать несколько литров жидкости. По мере роста отмечается постепенное нарастание жалоб и симптомов болезни. Порой медленное развитие паразита может приводить к значительному объему поражения с минимальными расстройствами функции органов. Онкосферы альвеококка, попавшие через рот в пищеварительный канал, оседают преимущественно в правой доле печени. Поражение других органов (легкие, головной мозг, почки, селезенка, мышцы, брюшина, брыжейка) является следствием метастазирования.

Гидатидный эхинококк может поражать все органы без исключения, и этим определяются характер и выраженность симптоматики. Начало клинических проявлений связывают со сдавлением растущей кистой того или иного органа, а затем с развитием различных осложнений, таких как нагноение, прорыв кисты в плевральную или брюшную полость. Печень поражается в 85% случаев. Легкие поражаются эхинококком редко (в 10–15%), чаще – нижние доли (рис. 8–11). В начальном периоде эхинококкоза изменения в легком обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании. Эхинококковая киста на рентгенограмме выглядит как круглая тень с четкими контурами, которая становится овальной при дыхательных экскурсиях грудной клетки (симптом Неменова). Клиническая картина эхинококкоза легких многообразна. Боль в грудной клетке является частым симптомом и встречается в 50,8% случаев. Первоначально боли периодические, а затем становятся постоянными, усиливаются при глубоком

дыхании и кашле. В 90% случаев они ощущаются на стороне локализации кисты, в 4% – на противоположной стороне, в 6% – распространяются по всей грудной клетке. Кашель – также сравнительно ранний и важный симптом эхинококкоза легких, встречается у 45,5% больных. Обычно он сухой, немотивированный, не поддается медикаментозному лечению. По мере увеличения эхинококковой кисты меняется и характер мокроты: сухой кашель сменяется кашлем с небольшим количеством слизистой или слизисто-гнойной мокроты, нередко с прожилками крови. Это является следствием воспалительного процесса вокруг кисты. Кровохарканье встречается в 33,6% случаев, оно является важным признаком, составляя с болью и кашлем триаду, характерную для эхинококкоза легких. Одышка отмечается в 8,7% случаев, это поздний признак заболевания. Одышка при легочном эхинококкозе является симптомом большой кисты, сдавливающей главный бронх, или проявлением множественного эхинококкоза легкого. Повышение температуры наблюдается у 27,3% больных с неосложненной стадией эхинококкоза. Оно связано с токсико-аллергическим воздействием эхинококковой жидкости на организм, асептическим или бактериальным воспалительным процессом вокруг эхинококковой кисты, или хроническим воспалительным процессом в ателектатическом участке легкого.

Самочувствие больного при медленно растущей неинфицированной кисте легкого нарушается мало. Заметное ухудшение самочувствия при эхинококкозе легкого отмечается в 22,2% наблюдений и наступает в следующих случаях: 1) если киста сдавливает

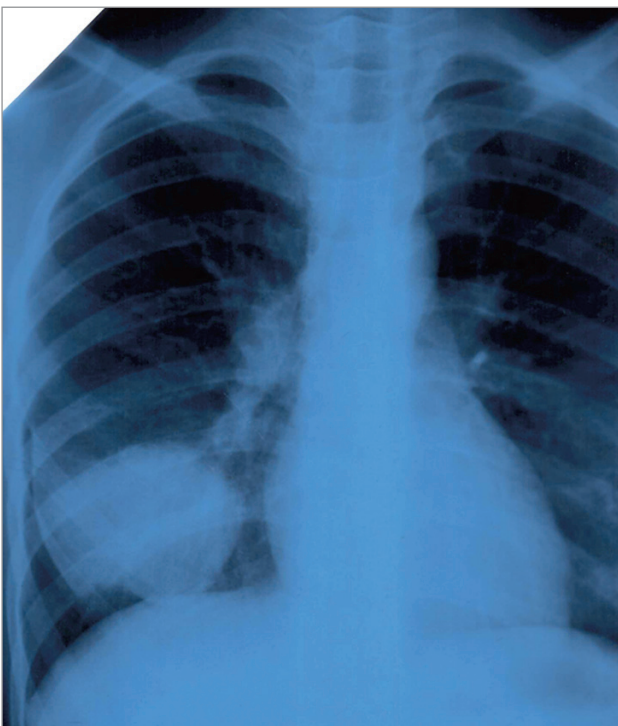


Рис. 8. Эхинококкоз правого легкого. Рентгенограмма в прямой проекции



Рис. 9. Эхинококкоз в нижней доле правого легкого. Рентгенограмма в боковой проекции

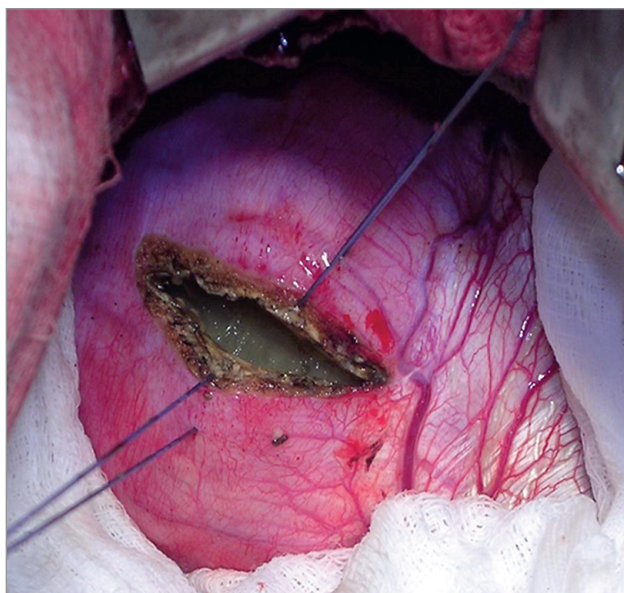


Рис. 10. Удаление эхинококковой кисты при эхинококкозе правого легкого

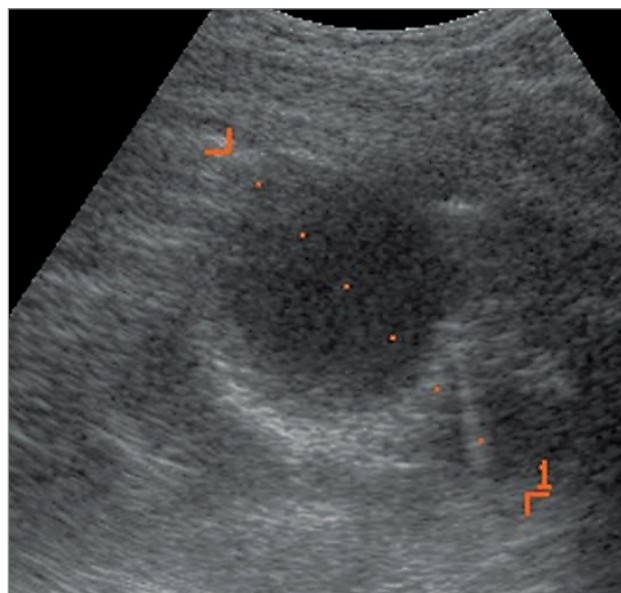


Рис. 11. Эхинококк правого легкого при ультразвуковом исследовании, жидкостное образование с наличием эхогенной многослойной капсулы, реверберацией от воздушного пузырька – симптом «хвост кометы» (стрелка)

крупные сосуды или бронхи; 2) если она достигла больших размеров и вызывает интенсивные боли, затруднение дыхания и сердечной деятельности; 3) при нагноении кисты [12].

Эозинофилия при эхинококкозе легких не является постоянным симптомом и не имеет самостоятельного диагностического значения. Частота эозинофилии колеблется от 5–10 до 30%, число эозинофилов – от 18 до 72%. Наиболее высокий процент эозинофилов наблюдается при множественном эхинококкозе.

В 3,3–8,2% случаев наблюдается осложнение легочного эхинококкоза в виде нагноения (асептический, реже – инфицированный некроз) или разрыва кисты. Наиболее грозным осложнением эхинококкоза легких является разрыв кисты. Пер-

форация легочной кисты может произойти и без ее воспаления – при травме, ударе в область грудной клетки, физическом напряжении, кашле. В 2–5% случаев киста вскрывается в плевральную полость и в 20–40% – в просвет бронха.

При альвеококкозе легкое поражается в основном вторично вследствие прорастания альвеококковых узлов из печени через диафрагму. Возможно развитие в легких самостоятельных метастатических узлов. Больные жалуются на боли в груди, кашель со слизисто-кровянистой или гнойной мокротой, иногда окрашенной желчью. В ряде случаев возникает эмпиема плевры (рис. 12).

Для диагностики используют метод ИФА, который дает положительные реакции в 90% случаев при поражении печени и около 60% – при эхинококкозе

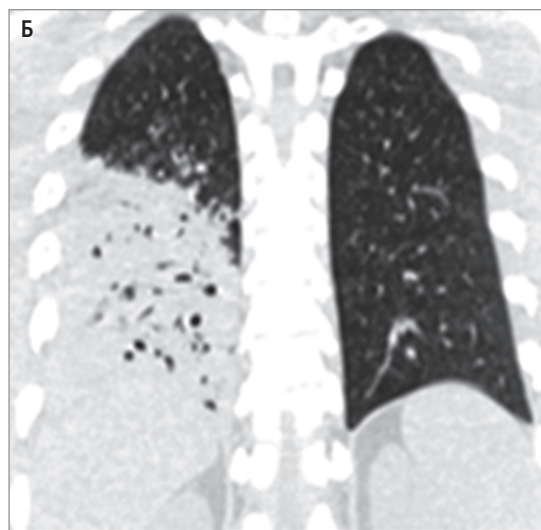
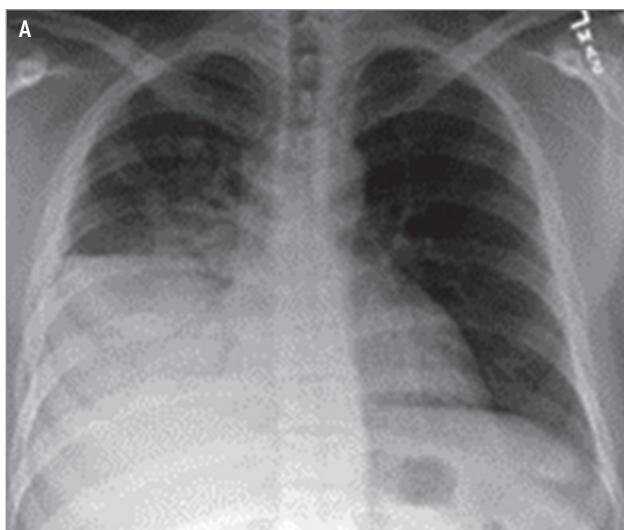


Рис. 12. Альвеококкоз правого легкого: А – инфильтрация нижней доли правого легкого с уровнем жидкости при рентгенографии; Б – инфильтрация ткани в нижней доле правого легкого с наличием жидкостных включений при мультиспиральной компьютерной томографии

легких. Иногда применяется реакция непрямой геммагглютинации и латекс-агглютинации. При альвеококкозе наиболее часто (в 75% случаев) поражается печень (чаще 4, 5, 7, 8-й сегменты, реже 1-й и 2-й), в 15% случаев – легкие, в 10% – другие органы.

Лечение эхинококкоза хирургическое. Из противогельминтных средств взрослым назначают албендазол в дозе 400 мг в 2 приема за сутки в течение 28 дней. Проводят 3–4 цикла с 14-дневным перерывом между ними. В качестве резервного препарата используют мебендазол 25–30 мг/кг в сутки в 3 приема на протяжении 30 дней. Проводят 6–12 циклов лечения [12].

Дирофиляриоз (B74.8)

Гельминтоз, относящийся к классу нематодозов. Дирофиляриоз с поражением легких вызывается *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, относящимися к роду нематод. Основным резервуаром инвазии являются собаки, промежуточные хозяева и переносчики – комары родов *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, которые инфицируют человека. Инкубационный период от ориентировочной даты укусов комаров до первых клинических проявлений болезни в большинстве случаев колеблется от 3 до 12 мес. Легочный дирофиляриоз распространен во многих странах Средиземноморья и других зонах жаркого климата. Минимальный возраст обнаружения поражения легкого в результате инвазии *D. immitis* составил 8 лет. В России единичные аутохтонные случаи дирофиляриоза с поражением плевры и легких, вызванные *D. repens*, стали регистрироваться с 2015 г. Вместе с тем дирофиляриоз у животных встречается часто, даже в зонах умеренного климата.

Патогенез и клиническая картина

Большинство случаев инвазии протекает бессимптомно. Около 50% всех зарегистрированных

случаев приходится на дирофиляриоз с локализацией возбудителя под кожей век, в слизистой оболочке и под конъюнктивой, реже – в глазном яблоке. При локализации дирофилярий в сосудах легких вокруг них постепенно формируются фиброзные капсулы. В отдельных случаях возникают миалгии, кашель с мокротой и примесью крови, боли в грудной клетке. Выраженность симптомов определяется локализацией патологического процесса и степенью инвазии. В РФ описаны случаи, когда *D. repens* вела к развитию экссудативного плеврита, имитировала опухолевидные образования легких и плевры. В одном случае плеврорегочный дирофиляриоз протекал с экссудативным плевритом и узловатой эритемой, что указывало на возможность увеличения интенсивности инвазии за счет отрождения личинок половозрелыми гельминтами, в этой ситуации была показана длительная микрофиляриемия [13].

Диагностика

Изменения в легких выявляются случайно – при рентгенологическом исследовании или после проведения резекции легкого при злокачественных новообразованиях. На рентгенограммах наблюдаются «монетовидные» поражения в легких, шаровидно ограниченные солитарные узлы диаметром 1–2 см. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции у пациента с дирофиляриозом визуализировался плохо отграниченный очаг в нижних отделах правого легочного поля (рис. 13А). На аксиальной КТ у этого же пациента определялся солидный узел в субплевральных отделах средней доли правого легкого (рис. 13Б). Узел был удален, при гистологическом исследовании были обнаружены *Dirofilaria immitis*.

Диагноз дирофиляриоза основывается на данных анамнеза, клинических проявлениях, идентификации гельминта в результате гистологического иссле-

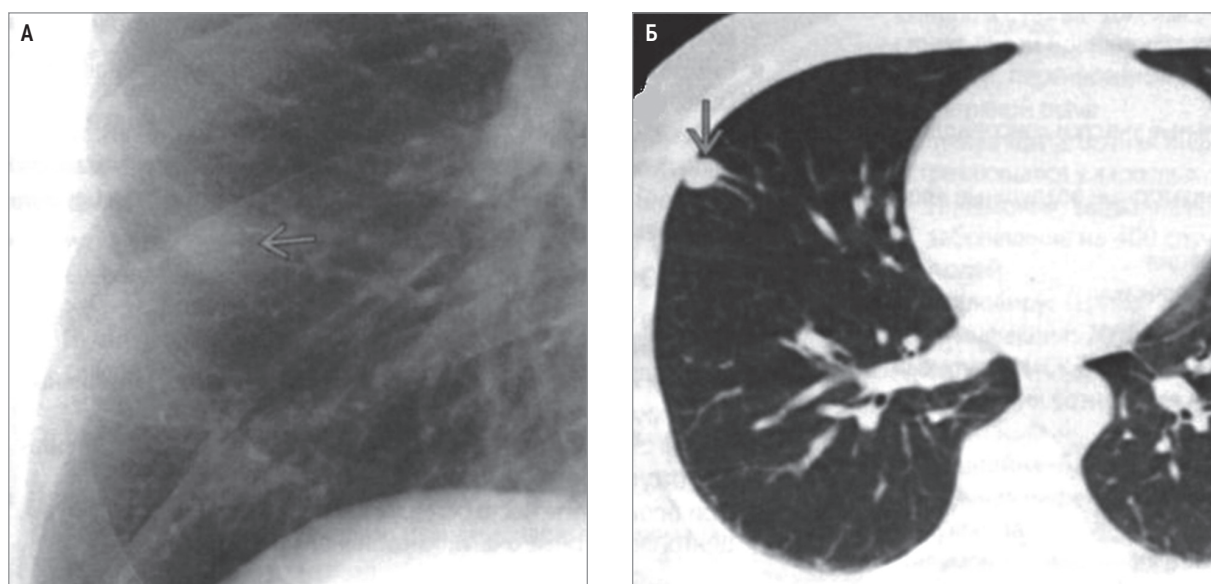


Рис. 13. Дирофиляриоз правого легкого: А – рентгенография; Б – мультиспиральная компьютерная томография

дования биоптатов тканей. При микроскопическом исследовании срезов часто обнаруживается очаг хронического воспаления, в центре которого находится свернутая в клубок нематода — круглый червь, многократно срезанный в поперечном или косом направлении. Возбудитель определяется по обнаружению кутикулярных «шипов» в срезах, соответствующих вершинам продольных гребней на теле диروفиларии. Внутри среза хорошо просматриваются внутренние органы, в т. ч. половые трубки. Зарубежные авторы рассматривают видеоторакоскопию (VATS/VATS) как лучший метод диагностики легочного диروفилариоза. Дополнительное значение имеет использование молекулярно-генетического метода (ПЦР).

Лечение

Лечение хирургическое. Имеется ограниченный опыт применения ивермектина и диэтилкарбамазина.

Цистицеркоз (B69.8)

Цистицеркоз — гельминтоз, вызываемый паразитированием цистицерков — личинок свиного цепня (*Cysticercus cellulosae*). Заболевание распространено в странах Южной Африки, Центральной и Южной Америки, в Индии, Китае. В Европе и РФ регистрируют спорадические случаи. Источником заражения является больной человек, выделяющий с фекалиями зрелые яйца и членики цепня. При проглатывании онкосфер в тонкой кишке личинки освобождаются от оболочки, внедряются в стенку кишки, попадают в кровоток и разносятся по организму. Возможен гематогенный занос личинок в головной мозг, мышцы, глаза и легкие (рис. 14). Факторами патогенеза являются токсическое и сенсибилизирующее действие продуктов жизнедеятельности личинок, а также механическое давление растущего паразита.

Предположение о цистицеркозе легких может возникнуть при обнаружении на рентгенограммах множественных слабоинтенсивных округлых теней

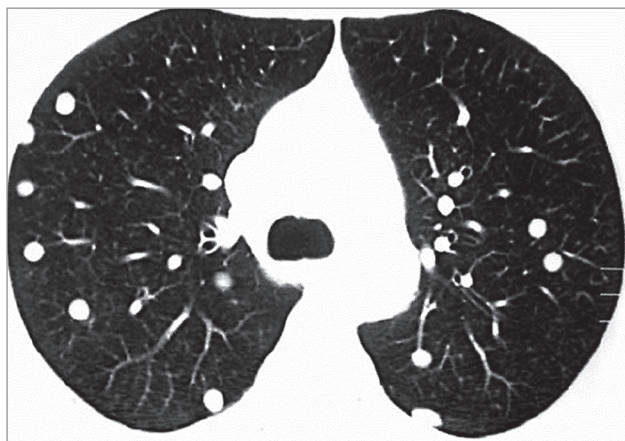


Рис. 14. Цистицеркоз легких при мультиспиральной компьютерной томографии, множественные очаговые образования в легких, часть из которых обызвествлена

2–10 мм в диаметре, контуры которых постепенно становятся четкими, так как образуются капсулы, которые затем склерозируются или обызвествляются. Для диагностики используют реакцию непрямой гемагглютинации, ИФА. В лечении применяют празиквантел по 200 мг 3 раза в день в течение 14 дней или мебендазол — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. [14].

Метастронгилез (B83.8)

Метастронгилез (лат. *metastrongylosis*) — гельминтоз легких, встречающийся преимущественно у свиней, иногда у крупного и мелкого рогатого скота и очень редко у человека. Метастронгилез относится к нематодозам. Возбудитель *Metastrongylus elongatus* паразитирует в дыхательных путях. Длина самки составляет 20–50 мм, самца — 11–25 мм. У окончательных (дефинитивных) хозяев — свиней, кабанов, реже крупного и мелкого рогатого скота, собак — *M. elongatus* паразитирует в бронхах. Промежуточные хозяева — дождевые черви (*Lumbricus rubellus*) и др. Яйца гельминта выделяются с мокротой и калом окончательных хозяев. В почве из них вылупляются личинки, которых заглатывают дождевые черви; в среднем через 12–15 дней личинки становятся инвазионными для окончательных хозяев. Свиньи заражаются метастронгилезом при поедании дождевых червей, человек — через свои руки, на которые попадают личинки *M. elongatus* при случайном раздавливании дождевых червей (например, при полевых работах, на рыбалке). В теле окончательных хозяев личинки мигрируют и проникают в легкие, где достигают половой зрелости. В основе патогенеза — сенсибилизация больного гельминтами и механическое воздействие их на ткани. Возникают бронхит, трахеит, пневмония.

КТ проводилась по поводу наличия нескольких пневмонических инфильтратов на предмет исключения онкологического заболевания. Отсутствие обструкции бронхиальных структур, накопления контрастного препарата в очагах, изменчивость картины при КТ-мониторинге позволяли исключить онкологический процесс. Однако, по данным лучевых методов, диагностика паразитарного характера заболевания была затруднена в связи с отсутствием специфической КТ-семиотики. Окончательный диагноз основывался на клинико-лабораторных данных, отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, обнаружении в кале и мокроте яиц гельминтов, иногда с мокротой отходят и сами гельминты.

Профилактическими мерами являются тщательное мытье рук перед едой во время земляных работ, а также при ловле рыбы, если приманкой служат земляные черви; необходимо мытье овощей.

Аскаридоз (B77)

Аскаридоз — гельминтоз, вызываемый нематодами *Ascaris lumbricoides*. Это самая крупная из паразитирующих у человека нематод, длина самки

составляет 20–44 см, самца – 15–20 см. Источник инвазии – зараженный человек. Выделенные самкой аскариды яйца в течение нескольких недель развиваются в верхних слоях почвы, и после созревания в ней личинки становятся инвазивными. Человек заражается аскаридами при проглатывании с пищей или водой инвазивных яиц гельминта, из которых в пищеварительном тракте выходит личинка. В организме человека аскариды совершают сложную миграцию и живут около 1 года. Восприимчивость к инвазии высокая, наибольшая пораженность отмечается среди детей. Аскаридоз широко распространен на земном шаре, за исключением регионов с очень низкими температурами.

Патогенез и патологическая анатомия

Поражение легких наблюдается, как правило, в острой фазе инвазионного процесса и обусловлено паразитированием личинки аскариды в ткани легкого, а также сенсibilизацией организма метаболитами гельминта. В результате закупорки капилляров личинками аскарид возникают микроинфаркты легких; вокруг гельминтов образуются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов. Характерным проявлением сенсibilизации организма к паразитарным аллергенам являются эозинофильные инфильтраты, возникающие в различных участках легких, а в случае массивной интерстициальной инфильтрации гистиоцитами, лимфоцитами, плазмочитами и эозинофилами возможен исход в очаговый фиброз. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при первичной инвазии. Эозинофильные инфильтраты могут развиваться и в других органах. Патогенез хронической стадии обусловлен паразитированием взрослых особей в тонкой кишке человека.

Клиническая картина

Клиническая картина 1-й миграционной фазы личинок аскарид обусловлена сенсibilизацией к паразиту и продуктам его жизнедеятельности. Часто она протекает бессимптомно или может быть полиморфной. Наиболее яркими в этой стадии являются легочные симптомы.

Симптоматика легочного синдрома типична для периода миграции личинок через легкие [2, 3]. Именно при аскаридозной инвазии Леффлером был описан своеобразный легочный синдром, при котором отмечаются повышение температуры, кашель, затрудненное дыхание. В легких иногда выявляются зоны ослабленного перкуторного звука, могут выслушиваться хрипы, шум трения плевры. Реже может развиваться экссудативный плеврит, как правило, быстро проходящий. В экссудате выявляются эритроциты и эозинофилы, иногда в нем обнаруживают личинки аскарид. Очаги инфильтрации в легких нестойкие, изменчивой конфигурации, нередко 2-сторонние, множественные, мигрирующие. Эозинофилия в крови достигает 15–20%. В ряде

случаев может появляться уртикарная сыпь. Клиническая картина легочного синдрома при аскаридозе не имеет длительного и рецидивирующего течения при однократном заражении, так как оставшиеся в легких личинки аскарид погибают.

Диагностика

В миграционной стадии диагностика сложна. Диагноз может быть подтвержден обнаружением личинок в мокроте и результатами серологических тестов. Лабораторная диагностика в кишечной стадии аскаридоза основывается на обнаружении в фекалиях яиц гельминтов.

Лечение

В ранней и хронической стадии положительный эффект отмечается при применении албендазола взрослыми и детьми старше 2 лет в дозе 400 мг однократно. Мебендазол назначают взрослым и детям старше 2 лет по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (600 мг на курс). Карбендацим (Медамина® таблетки 0,1 г) показан взрослым и детям в дозе 10 мг/кг в 3 приема в течение 3 дней. Лечение эффективно в 97–100% случаев. Контроль эффективности лечения проводят через 2 нед. после окончания терапии путем 3-кратного исследования кала с интервалом в 2 нед.

Токсокароз (B83.0)

Токсокароз – гельминтоз, вызываемый личинками нематод токсокар. Как и при ЛП, в организме человека личинки токсокар не превращаются во взрослых червей. Токсокароз вызывается чаще всего личинками собачьих гельминтов – *Toxocara canis* и реже кошачьими – *T. cati*. Человек заражается через пищу, загрязненную яйцами гельминта. Токсокары, как и другие нематодозы, распространены повсеместно, особенно среди детей. В некоторых местностях распространенность его достигает 80%.

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез токсокароза имеет много общих черт с другими гельминтозами, в острой стадии которых отмечается миграция личинок через легкие. В ответ на антигенное воздействие паразита и механическое повреждение тканей развивается аллергическая реакция организма. В легких, сердце, печени, поджелудочной железе и других органах происходит образование эозинофильных инфильтратов, лимфогистоцитарных гранул с нейтрофилами, плазматическими клетками и эозинофилами.

Клиническая картина

В большинстве случаев инвазия протекает бессимптомно. Основными проявлениями висцерального токсокароза, наблюдаемыми у 40% пациентов, являются рецидивирующая лихорадка, легочные поражения, увеличение печени, лимфаденопатия [15]. Повышение температуры до субфебрильных

значений происходит обычно во 2-й половине дня и сопровождается познабливанием. Личинки токсокар имеют склонность к повторной миграции и тогда симптомы инвазии рецидивируют. Особенность этого гельминтоза — поражение глаз, проявляющееся в 25% случаев образованием гранулем в ретроорбитальной клетчатке с периорбитальным отеком и болями в глазном яблоке, нарушением зрения. При токсокарозе может наблюдаться гепатоспленомегалия.

Легочный синдром отмечается у 33–86% зараженных. Проявления его неспецифичны, различны по тяжести и сходны с другими гельминтозами в фазе мигрирующей личинки. Наблюдаются повышение температуры, кашель, боли в грудной клетке, одышка с бронхоспастическим синдромом. При рентгенологическом исследовании могут быть выявлены очаговые тени, инфильтраты. В периферической крови отмечаются эозинофилия, лейкоцитоз и повышенная СОЭ. Обычные диагнозы в этих случаях — синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, астмоидный бронхит, бронхиальная астма (БА).

Диагностика

Исследование крови выявляет эозинофилию, гипергаммаглобулинемию, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) А и особенно IgE. Установлению диагноза помогает проведение серологической диагностики. Наиболее чувствительным (78%) и специфичным (92%) методом определения противотоксокарозных антител является ИФА с применением экскреторно-секреторного антигена *T. canis*. В острой стадии болезни повышается уровень IgM, позднее — IgG. Повышенные показатели специфических IgG не свидетельствуют о наличии жизнеспособных личинок токсокар в организме человека и не могут служить критерием эффективности терапии.

Лечение

Удовлетворительные результаты получают при назначении антигельминтных препаратов — албендазола в дозе 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 14–20 дней, мебендазола по 100 мг 2 раза в сутки (или по 10 мг/кг в сутки) в течение 3–4 нед. Курсы лечения повторяют через 3–4 мес.

Методом **профилактики** является периодическая массовая дегельминтизация, особенно среди детей.

Анкилостомидоз (В76.0-9)

Выделяют две разновидности гельминта: *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*. До 1,2 млрд населения земного шара заражены анкилостомидами. Наиболее часто заболевание встречается в теплых влажных районах с низким уровнем санитарии. *A. duodenale* распространены в Средиземноморском бассейне, Индии, Китае и Японии, *N. americanus* — преимущественно в тропической зоне Африки, Азии и Америки. Оба вида паразитов имеют сходный жизненный цикл. Яйца выходят с калом и 1–2 суток

развиваются в почве, после чего из них вылупляются свободноживущие личинки, которые через несколько дней линяют и становятся инвазивными. Личинки проникают в организм человека через кожу, с током лимфы и крови достигают легких, поднимаются по воздухоносным путям и проглатываются. Приблизительно через 1 нед. после проникновения через кожу они достигают кишечника, прикрепляются ротовым отверстием к слизистой верхнего отдела тонкого кишечника и питаются кровью. Через 2 мес. *N. americanus* начинает образовывать яйца, взрослый гельминт живет в организме хозяина 10–15 лет. *A. duodenale* начинает образовывать яйца через 5–6 нед. и живет до 7–8 лет.

Патогенез и патологическая анатомия

Патоморфогенез обусловлен механической травматизацией тканей личинкой, мигрирующей через легкие, и аллергической ответной реакцией организма с характерными для этого морфологическими изменениями в органах. Особенностью морфогенеза анкилостомидоза является дистрофия внутренних органов вследствие хронической постгеморрагической анемии. На месте прикрепления паразитов наблюдаются кровотокающие изъязвления, которые занимают обширные участки тонкого кишечника.

Клиническая картина

У большинства заражение проходит бессимптомно или наблюдаются проявления в виде кожного зуда в месте проникновения личинки, дерматита или зудящей сыпи, продолжающиеся в основном 6–7 суток, иногда — до 30 дней. Развиваются признаки хронического кишечного кровотечения.

Легочный синдром включает в себя всю вышеописанную симптоматику, характерную для клинической картины мигрирующей личинки гельминтов с проявлениями в виде эозинофильной пневмонии, плеврита, бронхоспастического синдрома [13]. Длительность легочных проявлений составляет 2 нед., но в тяжелых случаях затягивается до 3 мес. При хронической кишечной форме характерен желудочно-кишечный дискомфорт.

Диагностика

В крови кроме эозинофилии могут определяться анемия и гипопропротеинемия. Чаще всего диагноз устанавливают спустя 2–4 мес. после заражения, когда становится возможным выявить яйца гельминтов в фекалиях и дуоденальном содержимом.

Лечение

Глистогонные средства малоэффективны против личиночных стадий в легких. Лечение начинают, как только состояние стабилизируется. Взрослым и детям старше 2 лет назначается албендазол 400 мг однократно или мебендазол 100 мг 2 раза в день в течение 3 сут. Можно также использовать карбендацим (Медамина® таблетки 0,1 г) из расчета

10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 3 дней и пирантел 10 мг/кг однократно в течение 3 дней. В случае развития анемии назначают препараты железа и при необходимости — фолиевой кислоты.

Мерой профилактики может служить периодическое массовое лечение населения в эндемичных регионах, так как борьба с загрязнением почвы затруднительна.

Стронгилоидоз (B78)

Гельминтоз, относящийся к классу нематодозов. Возбудитель стронгилоидоза — *Strongyloides stercoralis*, кишечная угрица. Это раздельнополая нематода, развивающаяся без промежуточного хозяина со сменой паразитической и свободноживущей генерации. Полный цикл развития в ряде случаев может проходить в одном хозяине. Самка гельминта паразитического поколения имеет размер $2,20 \times 0,04$ мм, ее нитевидное тело постепенно суживается к головному концу, хвостовой конец конически заострен. В организме человека взрослые самки паразитируют в 12-перстной кишке и верхних отделах тощей кишки. При массивной инвазии гельминты обнаруживаются в протоках печени и поджелудочной железы, по всей тонкой и толстой кишке. Самцы после копуляции погибают и удаляются с испражнениями. Из яиц, отложенных самкой в крипах слизистой оболочки кишечника, выходят рабдитовидные личинки, попадающие с фекалиями в окружающую среду. При оптимальных условиях они дают начало свободноживущему поколению половозрелых гельминтов.

При неблагоприятных условиях температуры и влажности почвы личинки превращаются в инвазивные филяриевидные формы, способные проникать в организм человека через кожу или рот. В организме человека они мигрируют: по кровеносным сосудам заносятся в малый круг кровообращения, попадают в легкие, где дают начало новому поколению паразитических самок и самцов. Отсюда молодые раздельнополые особи кишечных угриц попадают в гортань, а затем — в пищеварительный тракт. Кроме прямого цикла «хозяин — почва — хозяин» и непрямого превращения в свободноживущих в почве особей, существует еще один вариант — возможность аутоинвазии, когда рабдитовидные личинки превращаются в филяриевидные до выхода из просвета кишечника. Этим можно объяснить длительную персистенцию стронгилоидоза.

Инвазия распространена повсеместно, но чаще в странах тропического пояса. Источником инвазии является человек, больной стронгилоидозом. Механизм заражения преимущественно перкутанный, но наблюдается также заражение через рот при употреблении зараженных овощей, ягод, фруктов, иногда с водой.

Патогенез и патологическая анатомия

Миграция личинок в организме и проникновение их в различные органы как при свежем заражении,

так и в результате аутоинвазии, создают предпосылки для выраженной аллергической перестройки организма, что является ведущим звеном в патогенезе инвазии. Для стронгилоидоза характерны летучие инфильтраты в легких, эозинофильные инфильтраты в кишечнике. Немаловажное значение в патогенезе стронгилоидоза имеет механическое повреждение тканей в местах обитания паразита. Наблюдаются гемодинамические изменения в легких в виде гиперемии и стаза в кровеносных сосудах, серозное воспаление, плазмоклеточные инфильтраты, гранулемы с включениями в них эозинофильных и базофильных гранулоцитов.

Клиническая картина

При первичном внедрении личинок на коже обычно наблюдаются незначительные изменения в виде покраснения, отека, легкого зуда, на что больные, как правило, не обращают внимания. Вторичное аллергическое поражение кожи проявляется крапивницей и зудом. На 3–4-й день после заражения отмечают непродолжительный кашель и ощущение жара в груди. Примерно через 1 мес. появляется сильная разлитая боль в животе, которая сохраняется до 2 нед. Через 4 нед. с калом начинают выделяться личинки паразита. Постепенно боли в животе становятся менее выраженными. Отмечаются потеря аппетита, иногда диарея и тенезмы. По преобладанию симптомов инвазии различают следующие формы стронгилоидоза: кожную, легочную, кишечную, дуодено-желчно-пузырную, нервно-аллергическую, генерализованную, латентную.

Поражение легких при стронгилоидозе нехарактерно, но может развиваться в период миграции личинок через легкие. Клиническая картина неспецифична. В симптоматике преобладает кашель с мокротой, иногда возникают боль в груди, экспираторная одышка. В легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. Обычно все указанные симптомы проходят в течение нескольких часов или дней. Однако возможно хроническое течение, когда отдельные гельминты оседают в легких, где проходят весь цикл развития до взрослой особи. В этих случаях у больных длительное время сохраняется кашель с мокротой, в которой находят гельминтов, наблюдается бронхообструктивный синдром, при бактериальной суперинфекции может развиваться тяжелая пневмония, осложненная внутриальвеолярными кровотечениями [13].

Диагностика

Характерны лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Эозинофилия крови достигает 20–40% в начале заболевания, через месяц ее уровень в крови снижается. При рентгенографии выявляются мигрирующие легочные инфильтраты. Диагноз устанавливают на основании обнаружения личинок стронгилоидов при исследовании кала по методу Бергмана и микроскопии дуоденального содержимого после центрифугирования.

Лечение

Наиболее эффективным препаратом является албендазол, который назначается детям старше 2 лет и взрослым в дозе 400 мг в сутки в течение 3 дней. Повторный курс албендазола проводят в случае рецидива инвазии через 3 нед. Карбендацим (Медамина® таблетки 0,1 г) назначают по 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 3–5 дней. В качестве противопаразитарного средства можно применять мебендазол по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, учитывая, что эффективность этого препарата ниже, чем албендазола.

Описторхоз и клонорхоз (В66.0 и В66.1)

Эти трематодозы являются природно-очаговыми биогельминтозами с преимущественным поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Поражение респираторной системы у человека может наблюдаться на ранней стадии болезни.

Возбудители – сосальщики семейства *Opisthorchiidae*: *O. felineus*, *O. viverrini* и *Clonorchis sinensi* – плоские черви-гермафродиты длиной 5–20 мм. Гельминты имеют ротовую и брюшную присоски. Яйца их мелкие (до 0,03 мм в длину) с небольшими утолщениями оболочки на обоих полюсах и крышечкой на одном из них.

Основными хозяевами двуустки являются человек и рыбоядные животные (кошки, собаки, свиньи, лисы и др.). Яйца, содержащие личинку (мирацидий), выделяются с испражнениями и при попадании в организм пресноводного моллюска рода *Bithynia* проходят в нем несколько стадий развития, которые через 2 мес. заканчиваются формированием церкариев, инвазивных для рыб. Церкарии выходят в воду и через кожу внедряются в организм рыбы, где через 6 нед. превращаются в метацеркариев, инвазивных для окончательного хозяина.

Эпидемиология

Описторхоз и клонорхоз встречаются в странах Европы, Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана. В России описторхоз, возбудителем которого является *O. felineus* – кошачья двуустка, – распространен преимущественно в бассейнах рек Обь, Иртыш, Волга и Кама. Имеются данные о наличии эндемических очагов низкой интенсивности в бассейне Енисея, Урала и Северной Двины. Очаги клонорхоза (возбудитель *C. sinensis* – китайский сосальщик) в РФ находятся в бассейне реки Амур и в Приморском крае. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой, мороженой, слабосоленой или слабоявленной рыбы, содержащей живые метацеркарии.

Патогенез и патологическая анатомия

Основная роль в патогенезе описторхозов принадлежит токсико-аллергическим реакциям и механическому воздействию гельминтов, способствующим возникновению условий, благоприятных для

присоединения вторичной инфекции желчных путей, и предпосылок для развития первичного рака печени. Продолжительность жизни описторхисов в организме человека достигает 20 лет. Механическое воздействие состоит в повреждении стенок желчных и панкреатических протоков, желчного пузыря присосками, а также шипиками, покрывающими поверхность тела молодых гельминтов. В желчных протоках находят скопления яиц, эпителия, эозинофилов, нейтрофилов. Нервно-рефлекторные воздействия обуславливают нарушение моторики желчного пузыря, функций желудка и 12-перстной кишки.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается 2–3 нед. Острая стадия продолжается от 2–3 дней до 3 нед. и характеризуется лихорадкой. Температура тела колеблется от субфебрильной до 39–40 °С. Лихорадка сопровождается интоксикацией, потливостью, болями в мышцах и суставах, высыпаниями на коже, а также поражением внутренних органов. В этой стадии может возникать сильная боль в животе. У $1/2$ пациентов через 2–3 нед. после заражения отмечается увеличение печени и селезенки. В хронической стадии наблюдается клиническая картина холангита, гепатита, цирроза печени, панкреатита, гастродуоденита, энтероколита [16]. Течение инвазии может быть латентным.

В течение первых 3 нед. болезни у части пациентов возникает клиническая картина легочных поражений. В отличие от другого трематодоза – парагонимоза, при описторхозе личинки гельминта не мигрируют через легкие. Патогенез легочных изменений обусловлен токсико-аллергическими реакциями организма. Однако признаки легочных проявлений весьма сходны с таковыми при гельминтозах с миграционной фазой в острой стадии инвазий. Характерны жалобы на лихорадку, кашель, боль в грудной клетке, экспираторную одышку с появлением сухих и влажных хрипов, бронхоспазм по типу обструктивного бронхита или приступов БА. У больных БА развивается ее обострение.

Диагностика

В крови наблюдается лейкоцитоз $> 20 \times 10^9$ г/л, эозинофилия иногда достигает 70–90%. При рентгенологическом исследовании в первые дни болезни обнаруживаются инфильтраты в прикорневых зонах легких с нечеткими контурами, описываемые как эозинофильная пневмония. Именно сочетание легочного синдрома и эозинофильного лейкоцитоза должно быть основанием для уточнения паразитарной этиологии заболевания, особенно в эндемичных регионах. Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении яиц гельминтов в желчи и фекалиях через 4–6 нед. после заражения. В острой стадии используются серологические тесты (ИФА, реакция непрямой гемагглютинации).

Лечение

Наиболее эффективен противогельминтный препарат празиквантел (Бильтрицид®) или отечественный аналог — Азинокс® в суточной дозе 40–75 мг/кг в 2–3 приема в течение 1 дня. Максимальная разовая доза — 2 г, максимальная суточная доза — 6 г (10 таблеток). Не рекомендуется назначать препарат детям до 2 лет, женщинам в 1-м триместре беременности. Противопаразитарное лечение сочетают с десенсибилизирующей и дезинтоксикационной терапией. Контрольное исследование испражнений и дуоденального содержимого на гельминтоз проводят через 3–4 мес.

Филяриозы (B74)

Филяриозы вызываются нематодами, паразитирующими в подкожной клетчатке и лимфатической системе, переносятся комарами и другими кровососущими насекомыми. В мире насчитывается ~ 140 млн людей, зараженных этими гельминтозами.

Этиология и эпидемиология

Паразитами человека являются 8 видов филярий, наиболее тяжелые инвазии вызывают *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca* и *Loa loa*. Возбудителями лимфатического филяриоза человека и тропической легочной эозинофилии служат *W. bancrofti*, *B. malayi*, *B. timori*, вызывающие заболевания — соответственно вухерериоз (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — B74.0) и бругиоз (код по МКБ-10 — B74.1). Половозрелые гельминты, имеющие нитевидную форму, обитают в лимфатических сосудах и лимфоузлах. Там они могут сохранять жизнеспособность > 20 лет. Человек — единственный окончательный хозяин *Wuchereria bancrofti*. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире ею заражено ~ 80 млн чел. Паразит встречается в тропиках и субтропиках — Азии, Океании, Африке, местами в Южной Америке и странах Карибского бассейна. Бругиоз встречается в Китае, Индии, Индонезии, Корее, Японии, Малайзии и на Филиппинах.

Патогенез и патологическая анатомия

Патологические изменения обусловлены воспалением лимфатических сосудов и лимфоузлов. Паразиты живут в приносящих лимфатических сосудах и синусах лимфоузлов, вызывая дилатацию сосудов и утолщение их стенок. Наблюдаются инфильтрация стенок лимфатических сосудов и периваскулярной ткани плазматическими клетками, эозинофилами и макрофагами, пролиферация эндотелиальных клеток и разрастание соединительной ткани. Все это приводит к варикозному расширению лимфатических сосудов и повреждению их клапанов. В коже и подкожной клетчатке развиваются лимфатический отек и хронические застойные изменения в виде выраженного уплотнения тканей.

Однако в патогенезе участвуют не только сами паразиты, но и иммунная система организма. Иммунным механизмам отводят ведущую роль в развитии гранулематозного воспаления и склероза, которые предшествуют полной блокаде лимфооттока. При тропической легочной эозинофилии микрофилярии очень быстро удаляются из крови легкими, и клинические проявления обусловлены воспалительной и аллергической реакцией на осевших в легких паразитов. В некоторых случаях микрофилярии задерживаются в органах ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к гепатоспленомегалии, увеличению лимфоузлов. Часто наблюдается скопление эозинофилов в просвете альвеол. При отсутствии лечения развивается пневмосклероз.

Клиническая картина

Характер, тяжесть и клиническая картина болезни могут быть различными у коренного населения эндемических очагов, контактирующего с филяриями на протяжении всей жизни, и у туристов или лиц, недавно переехавших в эту местность. У впервые заразившихся филяриатозы обычно протекают более остро и тяжело.

Инкубационный период болезни у местных жителей продолжается 12–18 мес., у неиммунизированных (приезжих) — 3–4 мес. В клиническом течении вухерериоза и бругиоза выделяют бессимптомную, остро рецидивирующую, хроническую формы и тропическую легочную эозинофилию. Характерно наличие полилимфаденопатии, гепатоспленомегалии, субфебрилитета и легочного синдрома. В пользу лимфатического филяриоза может свидетельствовать наличие слоновости нижних конечностей, значительное увеличение пахово-бедренных и подмышечных лимфатических узлов, поражения половых органов, обусловленные лимфостазом (водянка, отек мошонки).

Легочный синдром (тропическая легочная эозинофилия) наблюдается в 1% случаев. Для легочного синдрома характерны ночные приступы кашля — сухого или со скудной мокротой, затрудненное дыхание, обусловленное бронхоспазмом, сухие хрипы [17]. При отсутствии лечения возможно прогрессирование процесса с развитием фиброза легких, ведущего к дыхательной недостаточности.

Диагностика

В крови определяются выраженная эозинофилия (20–50%), увеличение СОЭ и повышение содержания общего IgE. При рентгенологическом исследовании в легких отмечаются усиление бронхосудистого рисунка, особенно в прикорневых областях, и рассеянные милиарные образования. У некоторых больных наблюдаются инфильтраты в легких лобарной или сегментарной протяженности, плеврит.

Окончательным подтверждением диагноза лимфатических филяриозов служит обнаружение микрофилярий в свежей крови при малом увеличении микроскопа. Для серологической диагностики

наиболее часто используют ИФА. В последние годы применяются методы диагностики с использованием моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью. На их основе разработан экспресс-метод, позволяющий в течение 5 мин обнаружить в крови антигены филярий.

Дифференциальную диагностику проводят с другими паразитарными заболеваниями, также часто сопровождающимися эозинофилией: аллергическим гранулематозным ангиитом (синдром Чарджа–Стросс), эозинофильной бронхопневмонией, туберкулезом, аспергиллезом, БА, гранулематозом Вегенера и идиопатическим гиперэозинофильным синдромом.

Лечение

Противогельминтное лечение проводится диэтилкарбамазином (Дитразином®) в дозе 2–4 мг/кг в сутки, внутрь в течение 21 дня. Проводят от 3 до 5 курсов с промежутками по 10–12 дней. Имеются сообщения об эффективности 1-кратного приема албендазола в дозе 400 мг в сочетании с ивермектином (0,2 мг/кг) либо с диэтилкарбамазином (по 2 мг/кг 3 раза в течение одного дня).

Шистосомозы (B65.0-9)

Шистосомозы — группа тропических трематодозов, характеризующихся в острой стадии токсико-аллергическими реакциями, а в хронической — преимущественным поражением кишечника или мочеполовой системы. Шистосомозы распространены в 73 странах тропического и субтропического пояса. Заражение человека происходит при внедрении через неповрежденную кожу личинок церкариев *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicus* и др.

Патогенез и патологическая анатомия

Легочный синдром развивается при гематогенном заносе яиц шистосом в перибронхиальную интерстициальную ткань легких с развитием гранулем, затем пневмосклероза и эмфиземы. Миграция возбудителя по сосудам легких сопровождается очаговыми поражениями легочных капилляров, отеком легочной ткани, геморрагиями и воспалительными изменениями в бронхах, изредка — микротромбозом легких.

Клиническая картина

При массовой задержке яиц в артериальных сосудах легких может появляться клиническая картина артериита, легочной гипертензии (ЛГ), перегрузки правых отделов сердца и легочно-сердечной недостаточности, что у 5% больных приводит к развитию легочного сердца. Бронхолегочные симптомы — кашель, одышка, кровохарканье — развиваются на фоне лихорадки, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, крапивницы, миалгии, артралгии, лейкоцитоза, эозинофилии. Указанное сочетание симптомов вызывает необходимость установления паразитарной этиологии заболевания.

Диагностика

Диагностика основана на характерной клинической картине легочного синдрома, эозинофилии, а главное — обнаружении яиц шистосом в моче и фекалиях.

Лечение

Используют празиквантел (Бильтрицид®) или Азинокс® из расчета 40–60 мг/кг в 2 приема в течение 1 дня. Препаратами выбора являются Оксанихин® (15 мг/кг в 1 прием) и Ниридазол® (25 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней).

В качестве мер профилактики рекомендуется ношение защитной одежды, перед купанием — смазывание кожи 40%-ной мазью диметилфталата или дибутилфталата.

Токсоплазмоз (B58)

Заболевание вызывается облигатным паразитом — *Toxoplasma gondii*. Окончательным хозяином этого зооноза может быть семейство кошачьих. Однако заражение человека происходит не только через цисты от кошек, но и через загрязненные овощи и фрукты или недостаточно термически обработанное мясо. Передача инфекции возможна от матери плоду и при трансплантации органов. Часто заражаются лица с выраженным иммунодефицитом. Токсоплазмы поражают любые органы, в т. ч. легкие. До 50% населения земного шара заражены *T. gondii*.

Легочный синдром отмечается относительно редко — у 0,28–0,45% пациентов при развитии манифестной формы острой стадии врожденного или приобретенного токсоплазмоза. Клиника неспецифична. В легком *T. gondii* может вызвать пневмонию, плеврит, интерстициальные изменения (рис. 15). Пациенты предъявляют жалобы на кашель, одышку, лихорадку.

Диагностика

Диагноз как приобретенного, так и врожденного токсоплазмоза в острой фазе подтверждают методом

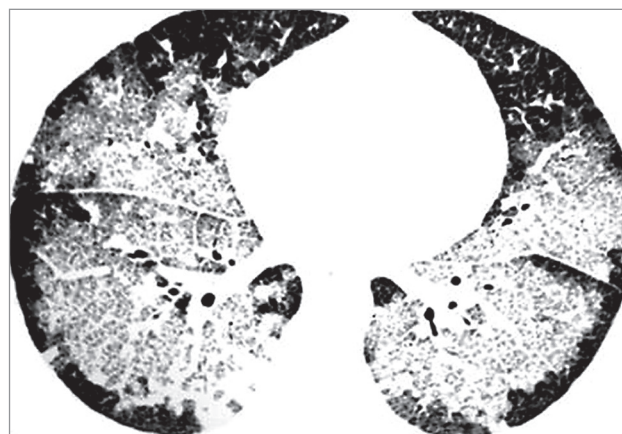


Рис. 15. Токсоплазмоз легких при мультиспиральной компьютерной томографии, 2-сторонние изменения в легких по типу «буллыжной мостовой»

ИФА при выявлении уровня специфического IgM, превышающего порог чувствительности реакции в ≥ 2 раза. Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики токсоплазмоза является ПЦР-диагностика.

Лечение

При лечении токсоплазмоза используют хлоридин (тиндурин, пириметамин) по 75 мг в 1-е сутки и по 25 мг в последующие (всего 3 цикла по 5 дней с перерывами между ними по 7–10 дней). Препарат сочетают с сульфадиазином в дозе 3–4 г в 4 приема 1-е сутки и по 2–3 г — последующие. Специфические препараты рекомендуется сочетать с фолиновой кислотой (кальция фолинат [лейковорин]), применяемой в дозе 5–10 мг ежедневно в течение всего курса лечения во избежание побочных реакций.

Лейшманиозы (B55)

Лейшманиозы — антропоозоозные, трансмиссивные протозойные инвазии, вызываемые жгутиковыми простейшими рода *Leishmania*, переносчиками которых являются москиты. В РФ встречаются лишь «завозные» случаи. Жизненный цикл лейшманий включает 2 стадии: безжгутиковую внутриклеточную, проходящую в селезенке, печени, костном мозге, лимфоузлах, коже позвоночных, и жгутиконосную подвижную, проходящую в кишечнике москитов.

Выделяют висцеральные и кожные формы лейшманиозов, вызываемые различными видами лейшманий. Заражение человека происходит при укусе москитом. Из места укуса возбудитель разносится кровью и попадает в клетки мононуклеарных фагоцитов. Жизнедеятельность лейшманий в организме хозяина вызывает синдром общей интоксикации и специфическую сенсibilизацию. Легочный синдром не является значимым в диагностике инвазии. Паразитарная пневмония может быть диагностирована на фоне выраженных общих проявлений интоксикации, а главное, при быстро и значительно увеличивающейся селезенке, лейкопении и гранулоцитопении, поскольку основным при висцеральном лейшманиозе является поражение ретикулоэндотелиальной системы (селезенки, печени, лимфатических узлов).

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждают обнаружением возбудителя в мазках и толстой капле крови, пунктатах костного мозга, биоптатах лимфоузлов, печени. Используют также серологические методы диагностики.

Лечение и профилактика

Для лечения применяют пентамидин. Профилактика заключается в уничтожении переносчиков лейшманий и защиты людей от укусов москитов.

Амебиаз (A06.5)

Амебиаз — антропонозная протозойная болезнь, вызываемая *Entamoeba histolytica* с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуется язвенным поражением толстой кишки, нередко хроническим рецидивирующим течением и возможностью развития внекишечных осложнений в виде абсцессов печени, легких, мозга.

Около 480 млн чел. в мире являются носителями *E. histolytica*, у 48 млн из них развиваются колит и внекишечные абсцессы, у > 50 тыс. больных наступает летальный исход. Высокая пораженность населения наблюдается в странах с жарким климатом. Среди стран СНГ неблагоприятны регионы Средней Азии и Закавказья, в которых носителями являются 9–18% жителей.

Источники заражения — больной человек и паразитоноситель. Пути передачи — водный, алиментарный, контактно-бытовой. Факторами передачи являются овощи и фрукты, не подвергающиеся термической обработке, вода, предметы обихода, грязные руки.

При кишечном амебиазе появляются боли в животе, постепенное повышение температуры тела, жидкий стул с незначительным количеством слизи и крови, в последующем — с большим количеством прозрачной стекловидной слизи, которая пропитана кровью и имеет вид малинового желе. Без специфического лечения болезнь приобретает хроническое рецидивирующее течение.

При гематогенной диссеминации возникают амебные абсцессы легких с эмпиемой легких и бронхальной фистулой. Характерны озноб, лихорадка, боль в грудной клетке, одышка, кашель, гной и кровь в мокроте, лейкоцитоз в периферической крови, высокая СОЭ. При аускультации легких возможно выслушивание бронхиального дыхания, хрипов. При вскрытии абсцесса в бронх отхаркивается обильная желто-коричневая (шоколадная) мокрота. Высказаться в пользу воспалительных изменений легких амебного генеза позволяет выявление при МСКТ и УЗИ инфильтративных изменений, иногда с признаками распада (рис. 16), выпотного плеврита в нижних отделах правого легкого, сочетающегося с абсцессом в печени.

Диагностика

Диагноз считается установленным только при обнаружении в испражнениях, мокроте больного патогенных форм *E. histolytica*. При внекишечной форме возможна микроскопия содержимого абсцессов. Рекомендуется использовать серологические методы исследования (ИФА, реакция непрямой иммунофлюоресценции), информативность которых составляет $> 95\%$.

Лечение

Для лечения амебиаза применяют тканевые амебоциды: метронидазол, тинидазол, орнидазол, сек-

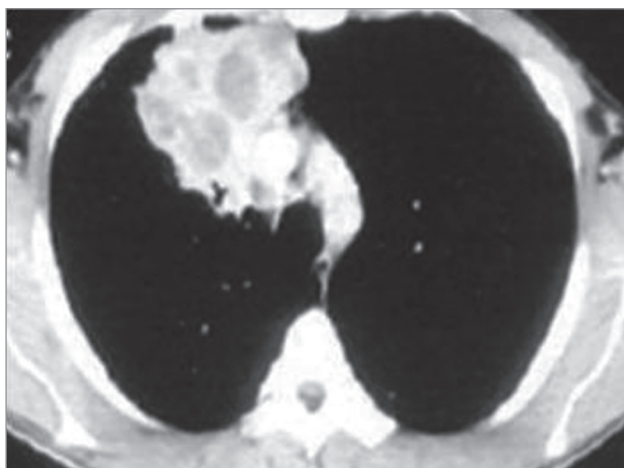


Рис. 16. Амебиоз верхней доли правого легкого при компьютерной томографии, абсцесс верхней доли правого легкого

нидазол. Их используют как для лечения кишечного амебиоза, так и амебных абсцессов. Кроме того, при абсцессах назначают дигидроэметин дигидрохлорид и хлорохин.

Литература

1. Воронова А.Н., Андреев М.Е., Вайнутис К.С., Щелканов М.Ю. Эпидемиологические аспекты паразитарных заболеваний дыхательной системы, мимикрирующих под клиническую картину респираторных инфекций (обзор). Здоровье населения и среда обитания. 2022; 30(1): 61–70. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-61-70>.
2. Котляров П.М., Егорова Е.В. Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным лучевых методов исследования. Пульмонология. 2016; 26(4): 453–458.
3. Ермоленко А.В., Попов А.Ф., Загней Е.В. и др. Возбудители гельминтозов людей в Приморском крае. Вестник ДВО РАН. 2020; 1: 97–114.
4. Voronova A. N., Vainutis K.S., Tabakaeva T.V. et al. Molecular identification of the trematode *P. ichunensis* stat. n. from lungs of siberian tigers justified reappraisal of *Paragonimus westermani* species complex. J. Parasit. Dis. 2022. doi.org/10.1007/s12639-022-01481-7.
5. Белов Ю.А., Воронова А.Н., Любченко Е.Н. и др. *Paragonimus westermani ichunensis* и парагонимоз на юге Дальнего Востока России: вчера, сегодня и завтра. Российский паразитологический журнал. 2021; 15(1): 42–49. doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-1-42-49.
6. Даниленко М. В. Парагонимоз. М.: Медгиз, 1963. 165.
7. Суханова Г.И., Каминский Ю.В. Парагонимоз: типичная и ларвальная формы, клиника, патологическая анатомия, диагностика, лечение. Владивосток: Медицина ДВ, 1998. 7–133.
8. Суханова Г.И. Ларвальный парагонимоз. Владивосток; Лос-Анжелес: Русский остров, 2020.
9. Попов А.Ф., Беспрозванных В.В., Суханова Г.И. и др. Об эволюции паразитологической ситуации по *Paragonimus westermani ichunensis*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023; 1: 92–95. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-92-95.
10. Попов А.Ф., Суханова Г.И., Беспрозванных В.В. и др. Парагонимоз в Приморском крае. Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2020; 4: 17–23.
11. Попов А.Ф., Суханова Г.И., Невзорова В.А. Паразитарные поражения легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). М.; ГЭОТАР.2017; 2:157-163.
12. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2016.
13. Бронштейн А.М., Малышев Н. А., Федянина Л. В. и др. Клинические маски дирофиляриоза легких и плевры: анализ собственных наблюдений и обзор литературы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20(1): 43–49.
14. Чуелов С.Б., Россина А.Л. Цистицеркоз человека, вызываемый *taenia solium*, *taenia crassiceps*, *taenia hydatigenia*, *taenia martis*. Детские инфекции. 2022; 21(2): 46–50.
15. Никешина Т.В., Аракельян Р.С., Окунская Е.И. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты токсокароза человека в Астраханской области. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2022; 1: 31–39.
16. Попов А.Ф., Еременко А.В., Иванис В.А. и др. Клонорхоз в Приморском крае. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2021; 3: 25–30.
17. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2017.
18. Каминский Ю.В., Иванис В.А., Попов А.Ф. и др. Паразитозы Приморского края: учебное пособие. Владивосток: Медицина ДВ, 2005.

Информация об авторах

Попов Александр Федорович — д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; профессор Школы медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; главный научный сотрудник Дальневосточного филиала ВГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны РФ; тел.: (423)-244-63-53; e-mail: doctor.popov@mail.ru (SPIN: 7009-6265, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>)

Суханова Галина Ивановна — д. м. н., профессор Института терапии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (423) 242-93-53

РАЗДЕЛ 17

**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА
И ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

ГЛАВА 1. ВАКЦИНАЦИЯ

И.В. Демко, М.П. Костинов, Г.Л. Игнатова, А.В. Жестков

CHAPTER 1. IMMUNIZATION

Irina V. Demko, Mikhail P. Kostinov, Galina L. Ignatova, Alexander V. Zhestkov

Пневмококковая инфекция (ПИ), грипп, корь, *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2) относятся к инфекциям, иммунологический контроль над которыми посредством вакцинопрофилактики может способствовать снижению бремени респираторных заболеваний и смерти от таковых.

История создания вакцин против пневмококковой инфекции началась > 100 лет назад с момента определения возбудителя пневмонии. Первая цельноклеточная вакцина включала 4 серотипа *Streptococcus pneumoniae*. Открытие антибиотиков и их применение в лечении пневмонии на время переклонило фокус внимания ученых с поиска новых вакцин, но, несмотря на разработки антибактериальных лекарственных средств, ПИ все еще оставались существенной причиной смертности во всем мире. Новые вакцинные препараты получили свое дальнейшее развитие уже в начале 1970-х гг., когда были испытаны 6-, 13- и 14-валентные полисахаридные вакцины (ППВ), а в 1983 г. была зарегистрирована 23-валентная полисахаридная вакцина, показавшая свою эффективность против тяжелой бактериальной пневмонии и других инвазивных форм ПИ [1]. В начале 2000-х гг. на смену полисахаридным вакцинам пришла первая конъюгированная 7-валентная пневмококковая вакцина (Превенар®; ПКВ7), затем 10- и 13-валентные вакцины (ПКВ10, ПКВ13). С внедрением конъюгированных вакцин появилось новое, более кардинальное решение в борьбе с пневмококковыми пневмонией, бактериемией, сепсисом у взрослых, также касающееся снижения госпитализаций и антимикробной резистентности штаммов *S. pneumoniae*. Еще более широкие возможности защиты взрослых против пневмоний и ПИ появились после регистрации в июне 2021 г. 20-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар® 20 (*Pfizer*, США) [2].

В РФ ежегодно болеют гриппом > 30 млн чел., экономический ущерб превышает 100 млрд руб. в год. Пневмония – одно из частых осложнений гриппа. Развившиеся на фоне вирусной инфекции пневмонии относят к первичным вирусно-бактериальным (чаще всего стрептококковой и стафилококковой этиологии) [3]. Они чаще развивают-

ся у пациентов группы высокого риска. Вакцины против вируса гриппа доступны и используются уже > 60 лет [4]. Советские ученые взяли за основу первых вакцин «живые» ослабленные вирусы, а не их фрагменты. Следующим большим шагом вперед стала разработка инактивированных гриппозных вакцин (ИГВ), которые формируют преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа и имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение не только для практически здоровых людей, но и для лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, а также для людей старше 65 лет. Выделяют 3 основных типа ИГВ: цельновирионные, расщепленные и субъединичные.

Иммунитет от вакцинации со временем ослабевает, поэтому для защиты от гриппа рекомендуется ежегодная вакцинация. В наши дни эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый год подбирают новые комбинации белков для вакцин – те, которыми, по прогнозам, должны обладать самые распространенные в грядущем сезоне штаммы вируса гриппа. Инъекционные инактивированные противогриппозные вакцины наиболее широко используются во всем мире. Отдается все больше предпочтение 4-валентным вакцинам без тиомерсала или с пониженным содержанием тиомерсала. Как предупреждают исследователи, будущее за универсальной вакциной, которую не нужно будет изобретать заново каждый год. В этом направлении ведутся разработки молекул кандидатов вакцин на основе нейтрализующих антител широкого спектра действия и поиск мишеней – самых консервативных белков вируса, таких как, например, белок М.

Корь остается причиной смерти детей раннего возраста во всем мире, а также опасна осложнениями, такими как бронхит, пневмония и др. Массовая вакцинация против кори значительно снизила глобальную смертность от этого заболевания (снижение на 73% в период 2000–2018 гг. во всем мире), но оно по-прежнему распространено во многих развивающихся странах, особенно в некоторых частях Африки и Азии. В 2018 г. от кори умерло > 140 тыс. чел.

С расширением возможностей иммунобиологических технологий создания новых вакцин все

большую популярность набирает тема вакцинопрофилактики респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Разработка вакцин против РСВ была определена в качестве приоритета инициативой ВОЗ, заявленной в 1960-х гг. В марте и июне 2023 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*) зарегистрировало 2 первые вакцины для профилактики РСВ у лиц в возрасте ≥ 60 лет. Консультативный комитет по практике иммунизации США (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) с 21.06.2023 рекомендует взрослым 60 лет и старше 1-кратную дозу любой вакцины против РСВ (компаний *Pfizer*, США, или *GlaxoSmithKline*, Великобритания) [5].

Принципы и организация вакцинопрофилактики в РФ

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, прежде всего Национальным календарем профилактических прививок (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»), а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в РФ. Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. утверждена Распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р. Подготовлен и реализуется План мероприятий по реализации данной стратегии, утвержденный распоряжением Правительства РФ от 29.03.2021 № 774-р (далее – План). Вакцинация особенно важна для людей, у которых высок риск развития инфекции и осложнений, а также для лиц,

которые ухаживают за ними и проживают рядом (табл. 1).

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции

По результатам исследований GBD (*Global burden of diseases – Глобального бремени заболеваний*) в 2019 г. от пневмококковых инфекций в мире погибло 829 000 чел. (95%-ный доверительный интервал – 682 000–1 010 000), в т. ч. от респираторных инфекций – 653 000, от менингита – 44 500, от других инвазивных форм – 125 000; стандартизованный по возрасту коэффициент смертности составил 11,4 на 100 000 населения [8].

Одна из наиболее частых форм пневмококковых инфекций – пневмония может протекать как в неинвазивной, так и инвазивной формах. Особенностью внебольничной пневмонии в период пандемии *COroNaVirus Disease-2019 (COVID-19)* 2020–2021 гг. являлась достаточно высокая частота микст-инфекций вирусной и бактериальной этиологии у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. При этом преобладающим этиологическим агентом был *S. pneumoniae*.

Характеристика пневмококковых вакцин различного типа

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяются вакцины 2 типов – полисахаридные (ППВ23) и конъюгированные (ПКВ10, ПКВ13). ПКВ7 в настоящее время не выпускается. Пневмококковые конъюгированные вакцины предназначены для профилактики пневмококковых инфекций, в т. ч. менингита, пневмонии и среднего отита, вызываемых серотипами *S. pneumoniae*, которые включены в состав вакцины.

В основе действия полисахаридных вакцин – Т-независимый иммунный ответ. Они содержат

Таблица 1. Целевые группы населения, которым рекомендована вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, SARS-CoV-2 (по Драпкиной О.М. и др., 2022 [6], Драпкиной О.М. и др., 2020 [7])

Группа населения	Рекомендована вакцинация против		
	гриппа	пневмококковой инфекции	SARS-CoV-2
Возраст ≥ 65 лет	+	+	+
Хроническое заболевание легких	+	+	+
Бронхиальная астма	+	+	+
Курящие	–	+	+
Сердечно-сосудистое заболевание / хроническое заболевание сердца	+	+	+
Сахарный диабет	+	+	+
Артериальная гипертензия	–	–	+
Ожирение, индекс массы тела > 30 кг/м ²	+	–	+
Ослабленный иммунитет или иммунодефицитное состояние	+	+	+
Хроническое заболевание почек	+	+	+

Таблица 2. Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных пневмококковых вакцин

Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Очищенный капсулярный полисахарид	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем
Эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных вакциноспецифичными серотипами	Эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии и средних отитов, вызванных вакциноспецифичными серотипами
T-независимый иммунный ответ не эффективен у детей раннего возраста	T-зависимый иммунный ответ эффективен у детей раннего возраста
Отсутствует выработка иммунной памяти	Выработка долговременной иммунной памяти
Выработка антител преимущественно класса IgM	IgG-бактериальная активность сыворотки
Низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности	Выраженный вторичный иммунный ответ, в т. ч. на ревакцинирующую дозу
Используется для вакцинации декретированных групп риска	Применяется в комплексе с основными педиатрическими вакцинами Национального календаря профилактических прививок
–	Формирование популяционного эффекта (доказан для Превенар® 13)
–	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины (достоверно доказано для Превенар® 13)
–	Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов (доказано для Превенар® 13)

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

высокоочищенные капсульные полисахариды (по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоциты, запуская их клональную экспансию и продукцию ими антител класса иммуноглобулина (Ig) М. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет, так как В-зависимые антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой, по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами, иммунный ответ: он становится Т-зависимым. Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и представляя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной (табл. 2).

Эффективность иммунопрофилактики пневмококковой инфекции

Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13, Превенар® 13) [9] зарегистрирована и применяется в РФ с 2012 г. Опыт ее использования

в мире составляет > 10 лет, она применяется в национальных иммунизационных программах 127 стран (данные на январь 2023 г.) [10]. Препарат доказал клиническую эффективность в реальной практике и в десятках клинических исследований [11, 12], включающих пациентов с хронической патологией [13] и иммуносупрессивными состояниями [14].

За 10 лет в РФ накоплена обширная клинической практика иммунизации Превенаром® 13 пациентов с бронхиальной астмой (БА) [15], хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [16, 17], ишемической болезнью сердца (ИБС) [18, 19], сахарным диабетом (СД) [20], а также лиц с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [21]. Длительность наблюдений составила от 2 до 5 лет. Так, среди вакцинированных Превенаром® 13 пациентов с ХОБЛ в 6 раз снижалось число случаев пневмонии, в 9 раз уменьшалось число госпитализаций по поводу обострений и пневмонии, на 73,1% – количество курсов антимикробных препаратов. Аналогичные результаты получены в случае применения вакцины Превенар® 13 у взрослых больных ХОБЛ и ИБС, при этом эффект – снижение случаев пневмонии, обострений и госпитализаций – сохранялся на протяжении всех 5 лет наблюдения. Кроме того, наблюдался прирост функциональных показателей как респираторной, так и сердечно-сосудистой систем.

Фармакоэкономическое моделирование на примере использования вакцины Превенар® 13 продемонстрировало, что вакцинация 100 000 граждан РФ в возрасте ≥ 65 лет позволит в течение 5-летнего периода предотвратить 547 случаев внебольничной пневмонии, 93 – ПИ и 72 летальных исхода от ПИ. Оценка экономического влияния показала, что при вакцинации ПКВ13 за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернутся 33% средств [22].

Схемы и подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых групп риска

Вакцинация против пневмококковой инфекции предусмотрена Национальным календарем профилактических прививок (массовая вакцинация детей в возрасте от 2 мес.), а также Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (дети в возрасте 2–5 лет, взрослые из групп риска – лица, подлежащие призыву на военную службу; лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких; лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания).

Согласно Плану, в 2025 г. предусмотрена подготовка обоснованных предложений по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря, а также по расширению контингента, подлежащего вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Иммунизация против ПИ проводится в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно с иммунизацией против ПИ перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям ВОЗ. Иммунизация против

ПИ необходима лицам любого возраста из групп риска развития ПИ (табл. 3).

У пациентов с нарушениями иммунологической реактивности или в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетическими дефектами, ВИЧ-инфекцией либо в силу других причин может отмечаться сниженный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию.

Вакцинопрофилактика коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

Вакцинация граждан против новой коронавирусной инфекции COVID-19 разделяется на рутинную и экстренную [23]. При неблагоприятной эпидемической ситуации в РФ до достижения уровня коллективного иммунитета осуществляется экстренная вакцинация. С учетом рекомендаций ВОЗ до достижения уровня коллективного иммунитета населения необходимо проводить вакцинацию против COVID-19 по эпидемическим показаниям через 6 мес. после перенесенного заболевания (в т. ч. у ранее вакцинированных лиц) или через 6 мес. после предыдущей вакцинации (экстренная вакцинация). После достижения необходимого целевого показателя уровня коллективного иммунитета осуществляется переход на рутинную схему в плановом режиме, при котором вакцинация против COVID-19 проводится через 12 мес. после перенесенного заболевания или предыдущей вакцинации. Рутинной

Таблица 3. Схемы вакцинации взрослых из групп риска

Группы лиц, подлежащих вакцинации	Не получали ранее вакцинацию против пневмококка	Ранее получали ППВ23
Иммунокомпрометированные пациенты любого возраста, включая ВИЧ-инфицированных пациентов*	Последовательная вакцинация: 1 доза ПКВ13, затем через ≥ 8 нед. – 1 доза ППВ23. Через 5 лет необходимо повторное введение ППВ23	Через ≥ 1 год с момента последней вакцинации ППВ23 рекомендуется 1-кратное введение ПКВ13 с последующей ревакцинацией ППВ23 спустя ≥ 5 лет от предшествующего введения ППВ23
Больные, подлежащие хирургическому вмешательству или курсу химиотерапии	1 доза ПКВ13 за ≤ 2 нед. до предполагаемого вмешательства. Если по каким-либо причинам вакцинацию не удалось провести до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургической операции, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ13 (через 3–6 мес. после окончания терапии) и ППВ23 (через ≥ 8 нед. после ПКВ13)	–
Пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток	Серия иммунизации, состоящая из 4 доз ПКВ13. 1-я серия: 3 дозы ПКВ13 с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й мес. после трансплантации. Ревакцинирующая доза рекомендована через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ13	–
Реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии (в возрасте 18–64 лет, не имеющие иммунокомпрометирующих состояний)	1-кратная вакцинация ПКВ13	–

Таблица 3. Окончание

Группы лиц, подлежащих вакцинации	Не получали ранее вакцинацию против пневмококка	Ранее получали ППВ23
Страдающие хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, БА, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), печени (в т. ч. цирроз), почек, СД в возрасте 18–64 лет	Последовательная вакцинация: 1 доза ПКВ13, затем через ≥ 1 год – 1 доза ППВ23	–
Медицинские работники		
Работающие в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (производства с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщики (в возрасте 18–64 лет, не имеющие иммунокомпрометирующих состояний)		
Находящиеся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях) в возрасте 18–64 лет		
Лица в возрасте ≥ 65 лет		Получившие ППВ23 в возрасте < 65 лет по любым показаниям, в возрасте 65 лет должны получить 1 дозу ПКВ13 с последующей ревакцинацией ППВ23 через ≥ 5 лет после предшествующего введения ППВ23
Призывники, не имеющие иммунокомпрометирующих состояний	1 доза ППВ23 или ПКВ13	–
Лица 18–64 лет, не имеющие иммунокомпрометирующих состояний, являющиеся курильщиками табака, потребителями электронных сигарет, вейпов и т. п., страдающие алкоголизмом	1 доза ППВ23	–

Примечание: * – вакцинация взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов проводится независимо от уровня CD4-клеток; перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

вакцинации против коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, подлежат группы лиц, перечисленные в табл. 4.

В РФ для вакцинации против COVID-19 зарегистрированы следующие типы вакцин:

- комбинированная векторная вакцина;
- вакцина на основе пептидных антигенов;
- вакцина субъединичная рекомбинантная;
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная.

Вакцинопрофилактика гриппа

Грипп остается одной из важнейших угроз для населения земного шара. Как отметил генеральный директор ВОЗ *Тедрос Адханом Гебрейесус*, «Угроза пандемического гриппа присутствует всегда и вопрос не в том, будет ли у нас еще одна пандемия, а в том – когда». Острые респираторные вирусные инфекции и грипп занимают > 90% в структуре всех инфекционных заболеваний, входят в топ-3 ведущих причин смертельных исходов в мире и ежегодно поражают 5–10% взрослого населения и 20–30% детей [3].

Таблица 4. Группы лиц, подлежащие рутинной вакцинации против коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2

Приоритет 1-го уровня	Лица в возрасте ≥ 60 лет; взрослые, занятые в отдельных профессиях и должностях (работники медицинских, образовательных организаций, организаций социального обслуживания и многофункциональных центров); лица, проживающие в организациях социального обслуживания; лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. бронхолегочной системы, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением; граждане, проживающие в городах с численностью населения ≥ 1 млн чел.
Приоритет 2-го уровня	Взрослые, занятые в определенных профессиях и должностях: работники организаций транспорта и энергетики; сотрудники правоохранительных органов, государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу; лица, работающие вахтовым методом; волонтеры; военнослужащие; работники организаций сферы предоставления услуг

Эффективность прививки от гриппа

Результаты недавнего исследования подтверждают преимущество прививок от гриппа в снижении заболеваемости, даже когда циркулирующие вирусы гриппа дрейфовали. Анализ Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), опубликованный 22.02.2023, и Еженедельный отчет о заболеваемости и смертности (*Morbidity and mortality weekly report – MMWR*) от 24.02.2023 показали, что предварительная эффективность вакцины против гриппа в 2022–2023 гг. составляла ~ 71% для детей и 54% для взрослых в части связанных с этим заболеванием госпитализаций [24]. Показатели охвата вакцинацией против гриппа (2021–2022 гг.) публикуются CDC. На заседании ACIP CDC, состоявшемся 20.10.2022, была рассмотрена эффективность вакцины против гриппа в борьбе с амбулаторными и стационарными заболеваниями периода 2021–2022 гг.; защита от гриппа А/Н3N2 для всех возрастов составила 36%.

В Европе промежуточные оценки эффективности вакцин в период 2022–2023 гг. были опубликованы Европейским центром по контролю и профилактике заболеваний, данные были собраны в 16 европейских странах с октября 2022 г. по январь 2023 г. Промежуточные результаты показали снижение заболеваемости среди всех возрастных реципиентов вакцины против гриппа А и В на $\geq 27\%$ и $\geq 50\%$ соответственно в течение сезонного гриппа 2022–2023 гг. [25].

Вакцинопрофилактика кори и ее осложнений

В целях создания устойчивого коллективного иммунитета к кори для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения по кори на территории РФ необходимо проведение мероприятий по подчищающей иммунизации среди взрослого населения (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 14.07.2023 № 15-2/И/2-12676 «О направлении рекомендаций по вакцинации против кори детей разного возраста с применением моно- и поликомпонентных вакцин»).

Подчищающей иммунизации подлежат категории взрослого населения, перечисленные ниже.

- Взрослые 18–35 лет (включительно) – неболевшие, непривитые, при отсутствии данных о выполненной ранее вакцинации, или перенесенной кори, или отсутствии подтверждения напряженного иммунитета к коревой инфекции – должны вакцинироваться 2-кратно с минимальным интервалом 3 мес. Ранее 1-кратно привитые против кори > 3 мес. назад должны получить 1 дозу вакцины.
- Взрослые 36–55 лет (включительно), относящиеся к группам профессионального риска (медицинские работники и работники образовательных организаций; сотрудники, занятые в торговле, транспортном обслуживании, коммунальной и социальной сфере; работающие вахтовым ме-

тодом и сотрудники государственных контрольных органов пункта пропуска через границу РФ), а также трудовые мигранты, беженцы, лица без определенного места жительства при отсутствии данных о выполненной ранее вакцинации, или перенесенной кори, или отсутствии подтверждения напряженного иммунитета к коревой инфекции должны вакцинироваться 2-кратно с минимальным интервалом 3 мес. Ранее 1-кратно привитые против кори > 3 мес. назад должны получить 1 дозу вакцины.

- Дети и взрослые, имеющие абсолютные противопоказания к вакцинации живыми вакцинами (первичный иммунодефицит, злокачественные новообразования, беременность) не прививаются противокоревой вакциной. В случае контакта таким пациентам вводится иммуноглобулин человека нормальный в соответствии с инструкцией по применению.

Литература

1. Костинов А.М., Костинов М.П., Машилов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. Медицинский совет. 2020; 17: 66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.
2. Prevnar 20 (Aprexxnar) pneumococcal vaccine. URL: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/prevnar-20-aprexxnar-pneumococcal-vaccine>.
3. Клинические рекомендации МЗ РФ «Грипп у взрослых», 2022 г. URL: https://diseases.medelement.com/disease/грипп-у-взрослых-кп-рф_2022/17526?yclid=llf1fm21t5354311848.
4. World Health Organization. Influenza (Seasonal). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
5. Melgar M., Britton A., Roper L.E. et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2023. MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep. 2023; 72(29): 793–801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
6. Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Брико Н.И. и др. Вакцинация в период пандемии COVID-19. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ; Селищея-Полиграф, 2022.
7. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: НМИЦ ТПМ Минздрава России, 2020.
8. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2022; 400(10369): 2221–2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
9. Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная. Превенар® 13. ЛП-Н=(002354)-(РГ-РУ) от 17.05.2023. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.

10. VIEW-hub by IVAC. URL: <https://view-hub.org/vaccine/pcv?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=pcv>.
11. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(12): 1114–1125. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
12. Marra F., Vadlamudi N.K. Efficacy and safety of the Pneumococcal conjugate-13 valent vaccine in adults. *Aging. Dis.* 2019; 10(2): 404–418. doi: 10.14336/AD.2018.0512.
13. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: a test-negative design. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67(10): 1498–1506. doi: 10.1093/cid/ciy312.
14. Matanock A., Lee G., Gierke R. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68(46): 1069–1075. doi: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
15. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2018; 28(2): 193–199. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199.
16. Костинов М.П., Жестков А.В., Протасов А.Д. и др. Сравнительный анализ динамики показателей качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин. *Пульмонология.* 2015; 25(2): 163–166. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-163-166.
17. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ динамики комплаентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции. *Терапевтический архив.* 2018; 90(3): 47–52. doi: 10.26442/terarkh201890347-52.
18. Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В. и др. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края. *Пульмонология.* 2017; 27(1): 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. *Consilium Medicum.* 2014; 16(11): 28–32. URL: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_11_pulmo/narusheniya-funktsii-vneshnego-dykhaniya-pri-sochetannom-techenii-khobl-i-ibs.
20. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2022; 94(1): 100–106. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201378.
21. Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В. и др. Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. *Терапевтический архив.* 2021; 93(11): 1300–1305. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201188.
22. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации пожилых граждан против пневмококковой инфекции в Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2021; 24(12): 41–48. doi: 10.17116/profmed20212412141.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М., 2022. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/087/original/Методические_рекомендации_02062022_\(2\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/087/original/Методические_рекомендации_02062022_(2).pdf).
24. McLean H.Q., Petrie J.G., Hanson K.E. et al. Interim estimates of 2022–23 seasonal influenza vaccine effectiveness – Wisconsin, October 2022 – February 2023. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023; 72(8): 201–205. doi: 10.15585/mmwr.mm7208a1.
25. Kissling E., Maurel M., Emborg H.D. et al. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. *Euro Surveill.* 2023; 28(21): 2300116. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.21.2300116.

Информация об авторах

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (SPIN: 3582-5784, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>)

ГЛАВА 2. БАКТЕРИОФАГИ

А.Ю. Зурабов

CHAPTER 2. BACTERIOPHAGES

Alexander Yu. Zurabov

Прошло 20 лет с того момента, как понятие микробиома человека вошло в научный оборот благодаря нобелевскому лауреату *Дж. Ледербергу* [1]. Сам же экологический подход для изучения и правильного понимания происходящего в микромире был заложен более 100 лет тому назад на заре формирования самой дисциплины «микробная экология», и это направление в микробиологии связывают с именем *Сергея Николаевича Виноградского* [2, 3]. Сегодня некоторыми авторами высказывается мнение, что не человек, а холобионт (т. е. макроорганизм и его микробиом) является фактически единицей естественного отбора [4, 5]. Постепенно уходят в прошлое представления о стерильности респираторного тракта, появилось огромное количество работ, посвященных анализу микробиоты верхних и нижних дыхательных путей. Признается, что микробиота дыхательных путей является важнейшим фактором респираторного здоровья человека [6]. Показано, что формирование полноценной лимфоидной ткани носоглотки происходит уже после рождения и, таким образом, напрямую связано с микробиотой этого локуса. Хотя точные сроки завершения становления респираторной микробиоты пока неизвестны, но нишевая дифференциация микрофлоры происходит уже в первую неделю жизни и продолжается в течение нескольких начальных лет. Частое применение антибиотиков в этот период является, по-видимому, существенной негативной детерминантой, определяющей состояние респираторного тракта человека на всю последующую жизнь и его предрасположенность к частым заболеваниям [7–9]. Усиливается понимание того, что залогом здоровья является не просто присутствие либо отсутствие тех или иных видов бактерий, но поддержание микробного разнообразия в микробиоме, что неизбежно влечет за собой определенную (а возможно, и радикальную) ревизию традиционных подходов к терапии дисбиотических состояний, которые последние сто с лишним лет были направлены исключительно на выявление и элиминацию отдельных видов бактерий в очаге. Все чаще специалисты высказываются в пользу разработки экологических подходов к терапии многих инфекционных процессов. Например, *D. Conrad et al.* заявляют о необходимости

альтернативы антибиотикам в целях воздействия на микробиоту легких у больных муковисцидозом: речь идет о подборе определенных видов бактерий, способных ограничивать распространение доминирующих патогенов, о введении некоторых видов нутриентов или иных факторов среды, нацеленном на сдвиг в видовом составе и/или функциях микробиоты снижения ее патогенных свойств [10]. Экологические методы воздействия на микробиом завоевывают все большую популярность, хотя следует признать, что пока человечество находится лишь в самом начале этого пути, на котором ждет огромное количество трудностей в силу чрезвычайной сложности того, что называется экологией. Как известно, реакция сложных систем не равна сумме реакций составных частей, входящих в эти системы. Как писал один из крупнейших микробиологов XX в. *Карл Вёзе*, «Знание всех частей целого в биологии не дает знания целого», поскольку не учитывает взаимодействия этих частей между собой. Настает время для понимания того, что реакция микроорганизмов, составляющих микробиом, — скажем, на действие антибиотика — представляет собой реакцию, по сути дела, многоклеточного организма, который предпринимает скоординированные усилия для своего выживания и нахождения новой точки равновесия после химической атаки. Ситуация стресса, вызываемого приемом антибиотика, ускоряет как межклеточный обмен молекулярными сигналами и генетическим материалом между бактериями, так и внутриклеточные процессы обработки поступающих сигналов для решения отдельной клеткой адаптационных задач, поставленных всей биосистемой микробиома.

История фаготерапии легочных инфекций

Бактериофаги как компонент входят в любую микробную экосистему. Согласно доминирующей в настоящее время концепции, они представляют собой вирусы, заражающие бактериальные клетки. Открытые более 100 лет тому назад, бактериофаги пережили разные периоды в своей эволюции в качестве терапевтического антибактериального средства: от огромной популярности в 1920–1930-е гг. (во многом благодаря усилиям *Феликса Д'Эреля*, фран-

цузского ученого, с именем которого связывают открытие бактериофагов именно как бактериальных вирусов и который дал им их имя – «бактериофаг», т. е. «пожирающий бактерию») до их почти полного забвения врачами в связи с появлением антибиотиков. В СССР после создания в Тбилиси НИИ микробиологии, вирусологии и иммунологии *Георгием Элиавой*, учеником *Ф. Д'Эреля*, при поддержке последнего, работа по изучению и, главное, практическому применению бактериофагов в лечении инфекционных патологий никогда не прекращалась (впоследствии институту было присвоено имя создателя). В 1938 г. *С.Ф. Шищенко* опубликовал статью, в которой он описывал свой опыт применения бактериофаговых препаратов в лечении пневмонии у детей (включая новорожденных) с введением фаговых субстанций в высоких дозах (3–5 мл) в плевральную полость или вокруг абсцессов с 3–5-кратным повторением. Отмечалось отсутствие побочных эффектов, таких как повышение температуры, развитие инфильтрации в местах инъекций и т. п. Автор обращал особое внимание на применение фаготерапии при гнойном плеврите, который был распространен у новорожденных и в 90% случаев приводил к фатальному исходу. В 1974 г. на конференции в Тбилиси, посвященной 50-летию основания НИИ им. Г. Элиавы, *Ю. Николаева* представила доклад, в котором был обобщен опыт применения поливалентного бактериофагового препарата в клиниках г. Горький и Москва. Препараты применялись в 430 случаях стафилококковой инфекции (стафилококковой пневмонии и деструкции легких) путем ингаляции. Отмечались положительная динамика общего самочувствия, нормализация температуры, уменьшение гноеотделения. После 7–10 дней фаготерапии снижалась инфильтрация ткани, абсцессы становились сухими, их размеры сокращались. В работе 1962 г. *J. Hoeflmaier* отмечает 90%-ную результативность применения бактериофаговых препаратов при лечении бронхита через небулайзер [11]. «Этиологической причиной» заболевания были стрептококки ($\frac{2}{3}$ случаев) и стафилококки ($\frac{1}{3}$ случаев). Лечение проводилось ежедневными ингаляциями по 10–15 мин. В итоге 55% пациентов вылечились полностью, а у 35% больных состояние заметно улучшилось. В качестве единственного негативного побочного эффекта отмечался краткосрочный подъем температуры, которого в дальнейшем удавалось избежать путем большего разведения концентрации фаголизата. Исследования в области фаготерапии легочных инфекций проводили *S. T. Abedon* [12], *G. Mitropoulou et al.* [13], *J. J. Iszatt et al.* [14], *X. Wang et al.* [15].

Опыт свидетельствует о значительном объеме практических положительных результатов применения бактериофаговых препаратов у больных. Однако в связи с современными требованиями эта практика не признается убедительной и даже корректной из-за отсутствия необходимого уровня доказательности, так как не проводились рандомизированные, двой-

ные слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования. Как отмечал *S. T. Abedon*, успешные случаи фаготерапии характеризуются более гибким (и порой более агрессивным) экспериментированием с путями доставки, кратностью и длительностью применения фаголизатов, что также «противоречит» каноническим подходам к проведению доклинических и клинических экспериментов [12]. До настоящего времени оказывались неуспешными все многочисленные попытки провести клинические испытания препаратов с бактериофагами и зарегистрировать их в качестве лекарственных средств. Регуляторные рамки, принятые в фармакопее всех развитых стран, пока делают невозможной такую регистрацию. Почему же за более чем сто лет, в течение которых механизм действия бактериофагов как антибактериальных агентов был, казалось бы, хорошо изучен, они так и не были поставлены на службу медицине? У неуспешности фаготерапии имеется немало причин, начиная с качества и стабильности самих фаговых препаратов и заканчивая экономическими и иными факторами. Обсуждению этих факторов, разработке и совершенствованию методов создания фаговых препаратов посвящены сотни работ, но проблема остается нерешенной. Неизбежно возникают вопросы: возможно, мы не до конца верно понимаем фундаментальные механизмы взаимодействия бактериофага и бактериальной клетки? Возможно, роль и место бактериофагов в функционировании комплексных бактериальных сообществ, в т. ч. микробиома человека и животных, иная, чем представляется?

Роль генетических репликаторов в эволюции бактерий

Стремительное развитие технических средств изучения микромира и развитие биоинформатики способствовали лавинообразному набору новых данных в сфере молекулярной генетики. В последние 30 лет происходило колоссальное расширение знаний относительно генетического состава микроорганизмов, активно пополнялись базы данных полностью секвенированных бактерий и вирусов. Вместе с тем многообразие выявленных форм генетического материала все больше усложняло для ученых задачу таксономии и систематизации. Появилось и затем закрепилось в научной среде понятие мобильных генетических элементов (МГЭ) для обозначения любых форм генетического материала, участвующего в т. н. горизонтальном движении генов. Иногда МГЭ называют генетическими репликаторами, подчеркивая присущую им возможность самостоятельной репликации при определенных условиях, главным из которых является попадание внутрь клетки и способность последней произвести копирование генетического материала репликатора. Одна из обобщенных классификаций генетических репликаторов предложена *M. Jalasvuori* и *E. V. Koonin*, согласно которой к МГЭ отнесены и вирусы, включая бактериофаги [16].

Изобилие и постоянное расширение выявляемых видов МГЭ с неизбежностью поставило вопрос об уточнении определения вируса как самого известного вида генетических репликантов. Оказалось, что понятие вируса, которое широко используется и в микробиологии, и в медицине, и на бытовом уровне, с большим трудом поддается четкому определению. Сложилась парадоксальная ситуация: казалось бы, известно, что имеется в виду под вирусом, разрабатываются всевозможные противовирусные препараты, врачи лечат вирусные инфекции у людей и животных, но однозначно сформулировать, что такое вирус, оказывается чрезвычайно трудной задачей. С позиции современных молекулярно-генетических знаний ни одна из общепринятых прежде характеристик вируса не может считаться его отличительной чертой. Так, например, инфективность вируса не носит универсального характера: есть множество видов вирусов, которые передаются только вертикально (т. е. при делении клетки) и вне клетки не сохраняются (многие вирусы грибов, вирусы растений и т. п.). Паразитизм также характерен не для всех вирусов. Далеко не все вирусы, скорее даже не большинство, наносят вред клеткам, которые их размножают. Некоторые доставляют клеткам очевидную пользу, и их следует скорее определять как комменсалов или мутуалистов, чем как паразитов. Отсутствие метаболизма также не может быть принято в качестве отличительной черты именно вирусов, поскольку его нет и у всех других видов МГЭ. Наличие капсида, который позволяет вирусному генетическому материалу не разрушаться вне клетки, не является уникальным. Далеко не все виды МГЭ, которые подпадают под определение вирусов, имеют капсиды, и, наоборот, т. н. бактериальные агенты переноса генов (*bacterial gene transfer agents*), которые переносят не вирусные, а бактериальные гены между клетками, морфологически схожи с вирионами и обладают капсидами.

Можно добавить, что т. н. внеклеточные мембранные везикулы, которые синтезируются всеми 3 доменами (прокариотами, археями и эукариотами) и присутствуют во внеклеточном пространстве в количестве, не уступающем вирусам [16], по своей морфологии, молекулярному составу весьма близки к вирионам. Так, на данный момент нет возможности надежно отличить мембранные везикулы от, например, бесхвостых бактериофагов. В морской среде количество мембранных везикул оценивается в 10^5 – 10^6 , что сопоставимо с количественными оценками в отношении бактериофагов.

Согласно недавно принятой формулировке Международного комитета по таксономии вирусов (*International committee on taxonomy of viruses* – ICTV), вирус – это МГЭ, генетический материал которого кодирует хотя бы один протеин, представляющий собой важный компонент капсида. Одновременно предпринимаются попытки определить всю сферу МГЭ (или виросферу) как совокупность известных

и неизвестных форм МГЭ, которая, по всеобщему признанию, является основной «кладовой» генетического материала на Земле: благодаря ей непрерывно пополняется генетический состав хромосом всех форм жизни на планете. Как отмечают *J.H. Kuhn* и *E.V. Koonin*, определение ICTV носит скорее операционно-практический, чем фундаментально-философский характер; в данном случае важнейшей задачей было «максимально сохранить существующий концептуальный каркас современной вирусологии» [18]. Из сказанного можно сделать важный вывод: устоявшееся представление о вирусе как о почти живой субстанции, своего рода микропаразите, имеющем собственную программу действий и цель «существования» (поиск клеточной мишени, проникновение в нее, подчинение ее аппарата в целях репликации вирусного генетического кода), – такое определение, по-видимому, больше не является незыблемым. Скорее всего, его можно расценивать как неточное или даже неверное.

Отнесение вируса к одной из форм МГЭ неизбежно должно повлечь за собой и пересмотр того, что называется его жизненным циклом, который следует рассматривать не как уникальное явление, а в более широком контексте жизненных циклов генетических репликантов во всех их разнообразных формах. Действительно, если мы признаем, что МГЭ, находящиеся на разных стадиях своего распада, составляют основной объем генетического материала в живых организмах, в т. ч. в таких сложных многоклеточных, как растения и животные, то должно формироваться отличное от прежнего понимание законов движения мобильного генетического материала [18]. Если антропоморфное представление о вирусе и его жизненном цикле как клеточном паразите было доминирующим и весьма удобным с практической точки зрения (в первую очередь, с медицинской), то сегодня, при огромном разнообразии форм МГЭ, необходимо двигаться в сторону общего для всех генетических репликантов понимания законов их движения между формами жизни и их роли в эволюции этих форм.

Что касается бактериофагов, их отличают несколько свойств, важных в практическом плане. Во-первых, их генетический материал размножается только в бактериальных клетках, и ни в каких других. Во многих работах показано, что фаговый геном может время от времени попадать в эукариотические клетки, однако ни разу не был установлен какой-либо негативный эффект для клетки от присутствия в ней генетического материала бактериофага [19–22]. Во-вторых, значимой характеристикой бактериофагов является их, как правило, весьма узкая видоспецифичность, т. е. продуктивный контакт генома фага происходит только с определенным видом бактерии, но не с подавляющим большинством других бактериальных видов. В-третьих, существует огромное разнообразие фагов, вирулентных по отношению к бактерии одного вида.

Так, *W.H. Pope et al.* выделили и проанализировали 627 различных бактериофагов к одному бактериальному виду, которые различались между собой и морфологией, и составом геномов (от 60 до 240 генов) [23]. В практическом плане последнее означает, что не существует одной фаговой частицы, которая была бы вирулентна по отношению ко всем бактериям «своего» вида.

Как известно, в вирусологии различают т. н. вирулентные и умеренные бактериофаги. Первые характеризуются тем, что в результате их взаимодействия с бактериальной клеткой внутри нее активно реплицируется фаговый геном, синтезируются фаговые капсиды, и затем дочерние фаговые частицы покидают ее. Их выход сопровождается лизисом клетки, ее гибелью. В отличие от вирулентных бактериофагов, взаимодействие умеренных фагов с клеткой-мишенью не заканчивается лизисом. Геном умеренного фага встраивается в хромосому клетки в виде отдельного ее фрагмента (т. н. профага) и в таком виде передается дочерним клеткам при клеточном делении. Профаг может довольно долго находиться в составе хромосомы и в конечном итоге либо домицилируется («одомашнивается») хромосомой и становится ее уже неособым фрагментом, либо в определенный момент (как правило, связанный с действием стресс-факторов, например антибиотиков) происходит индукция фагового генома из хромосомы клетки и запуск полноценного литического цикла, завершающегося лизисом клетки и выходом дочерних фаговых частиц в межклеточное пространство. Механика взаимодействия вирулентного бактериофага с клеткой-мишенью подробно описана во множестве работ, и в целях этой главы нет необходимости останавливаться на ней подробно. Если вернуться к классификации мобильных генетических элементов, о которой шла речь выше, то бактериофаги, несомненно, относятся к одной из разновидностей МГЭ и одновременно подпадают под определение классического вируса, т. е. содержат в своем геноме гены, кодирующие белки капсида. По крайней мере, это справедливо по отношению к бактериофагам, которые имеют практическое применение, т. е. выделяются и наработываются с целью их последующего терапевтического применения.

Перспективы применения бактериофагов в клинической практике

До последнего времени бактериофаги рассматривались и в вирусологии, и тем более в медицине, исключительно как антибактериальные агенты, т. е. частицы, задачами которых являются поиск клетки-мишени, адсорбция на клеточную мембрану, введение своего генетического материала внутрь клетки, подчинение ее биосинтетического аппарата для репликации фагового генома, синтез дочерних фаговых частиц, лизис клетки и выход дочерних частиц наружу. Не уделялось и не уделяется осо-

бого внимания тому факту, что сам по себе вирион (т. е. бактериофаг вне клетки) является неживой материей и не обладает метаболизмом, а следовательно, энергией, которая позволяла бы ему выполнять какую-либо работу (с физической точки зрения).

Очеловечивание природных явлений, антропоморфный взгляд на природу вообще характерен для человеческого мышления. Такой взгляд существенно упрощает понимание человеком сложных явлений и чрезвычайно распространен. Применительно к бактериофагам этот взгляд «превращает» фаговую частицу в активного участника биологических процессов, имеющего собственную цель «жизни», программу действий, интересы и способность самостоятельно приспосабливаться к изменяющейся среде. Фаг, согласно этому взгляду, подобно подлинно живой материи «заинтересован» в создании своего потомства и с этой целью занят поиском подходящей клетки-мишени для производства своих дочерних фаговых частиц. Таким образом, на философском уровне признается, что вирус (и бактериофаг) не является живой материей [24]. Однако на операционном, практическом уровне он рассматривается как живой субъект, против активных действий которого необходимо предпринимать целевые контрмеры. Разумеется, анализ сложных явлений природы невозможен без упрощения, но рано или поздно от него приходится отказаться, чтобы оно не стало препятствием на пути к углубленному пониманию этих явлений.

Что касается механизма взаимодействия между бактерией и бактериофагом, возникает вопрос: является ли это взаимодействие равноправным, в котором оба участника одинаково активны? В настоящее время доминирует следующее представление: бактериофаг активно ищет клетку-мишень, а та, в свою очередь, предпринимает всевозможные усилия для того, чтобы этого избежать или в крайнем случае задействовать механизмы, блокирующие процесс создания дочерних вирусных частиц. Взаимоотношения фагов и бактериальных клеток описываются в терминах «гонки вооружений», борьбы видов и т. п. Бактериальные клетки совершенствуют системы защиты от нападения фагов (в литературе описано ~ 10 различных видов фагорезистентности), а бактериофаги постоянно мутируют, находя все новые способы обойти клеточную защиту. Не углубляясь в молекулярные аспекты, зададимся фундаментальным вопросом более высокого уровня: как бактериофаг, будучи инертной частицей, в принципе может играть сколь-нибудь активную роль в каком-либо процессе? Из физики известно, что выполнение любой работы требует наличия и расхода энергии, какой бы малой эта энергия ни была. Поскольку у фага нет метаболизма, то вырабатывать энергию сам он не способен. Тогда за счет чего он проявляет активность? Как справедливо отмечают *M.H.V. van Regenmortel* и *S.J. Flint et al.*, концепция живых вирусов является не более чем удобной метафорой: они не способны

«думать, использовать, обеспечивать, синтезировать, проявлять, демонстрировать, разрушать, перемещать, избегать, репрограммировать, удерживать, уклоняться, генерировать и т. п.» [24, 25]. Иначе говоря, вирусы, будучи инертными в физическом смысле частицами, не обладают функциональной автономией, которая давала бы им возможность самостоятельно действовать и эволюционировать. Они «меняются» только в результате действия внутриклеточных механизмов, и в основе таких изменений лежат причины более высокого порядка, нежели активная и целенаправленная деятельность самого вируса.

В лаборатории научно-производственного центра «Микромир» был проведен ряд экспериментов, позволяющих взглянуть на обсуждаемый вопрос с другой стороны. Исходная гипотеза состояла в следующем: если бактериофаг играет активную роль во взаимодействии с бактериальной клеткой, это взаимодействие должно приводить к одному и тому же результату при любых состояниях клетки, т. е. вирулентные бактериофаги должны обязательно и неизбежно лизировать чувствительную к ним бактериальную колонию, независимо от функционального состояния клеток. В качестве исходного постулата было взято известное описание различных состояний бактериальной колонии (рис. 1).

На рис. 1 лог-фаза (экспоненциальная) составляет 24–30 ч, после чего наступает стационарная фаза и бактериальная колония перестает расти. Затем (через ~ 72 ч после начала лаг-фазы) колония переходит в фазу умирания, бактериальные титры снижаются на 2–3 порядка. Именно так описывают продолжительность фазы экспоненциального роста в учебниках по микробиологии, исходя из динамики бактериальных титров. Действительно, увеличение титров продолжается примерно до 24 ч и достигает обычно

10^8 – 10^9 . Однако, если производить титрование каждый час, то продолжительность собственно лог-фазы, когда бактериальная клетка делится с предельной для себя скоростью (период деления *Escherichia coli* – 20 мин), составит 6–7 ч (таблица). После 6 ч скорость деления замедляется и к 12 ч падает до 1-го деления в 4 ч. В дальнейшем рост бактериальных титров происходит весьма медленно (на 1 порядок за 10–12 ч до выхода на абсолютный максимум).

Необходимо подчеркнуть, что лог-фаза представляет собой особое состояние бактериальной клетки, когда все внутриклеточные процессы ускоряются чрезвычайно. Это касается не только метаболизма клетки, но и ее способности копировать находящийся внутри генетический материал, причем, что очень важно, не только «свой», входящий в хромосому, но и любой другой, который может оказаться в цитоплазме. Было важно исследовать, одинаково ли взаимодействуют бактериальные клетки с вирулентными бактериофагами при различных фазах своего состояния. Для полноты картины в эксперименты помимо бактериофагов были добавлены антибиотики. Результаты представлены на рис. 2 и 3.

Как показано на рис. 2, добавление антибиотика в начале лог-фазы, когда происходит резкое ускорение метаболической активности бактерий, приводит практически к полной остановке развития этого этапа, т. е. экспоненциальный рост не происходит. Добавление антибиотика в стационарной фазе ведет к некоторому снижению бактериальных титров (максимум на 1–2 порядка), но основная часть колонии остается жизнеспособной. Аналогичная картина наблюдается и в случае с добавлением бактериофагов. На рис. 3 видно, что присутствие фагов фактически останавливает процесс в тот момент, когда колония находится в начале лог-фазы и идет перестройка всего клеточного функционала на резкое ускорение

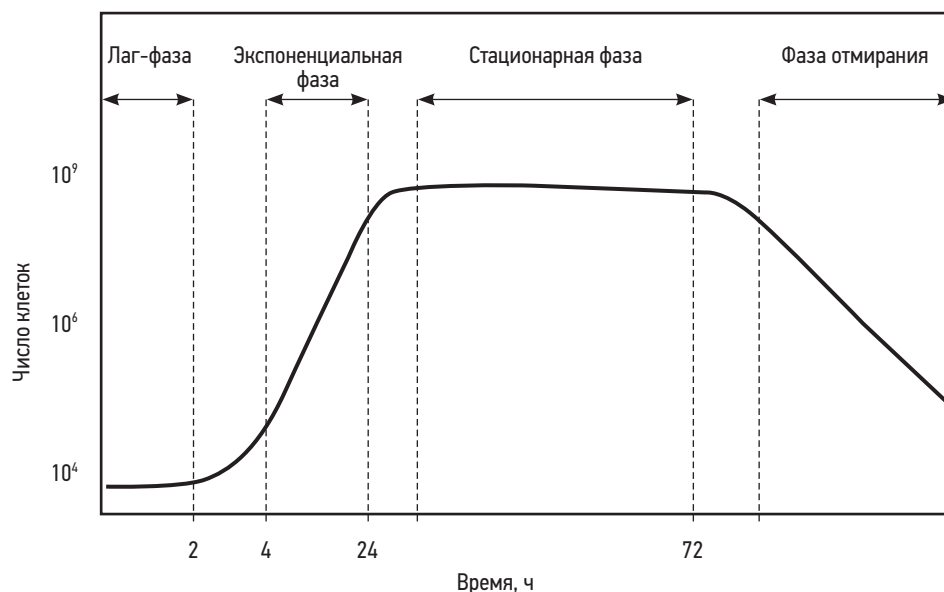
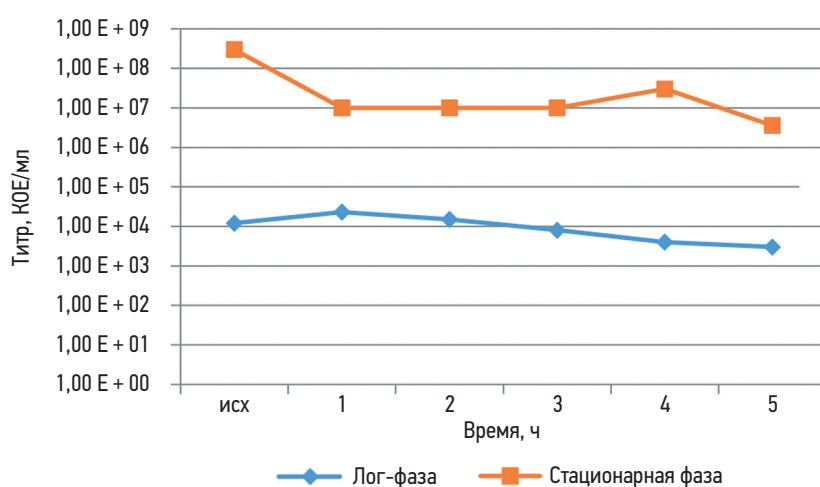
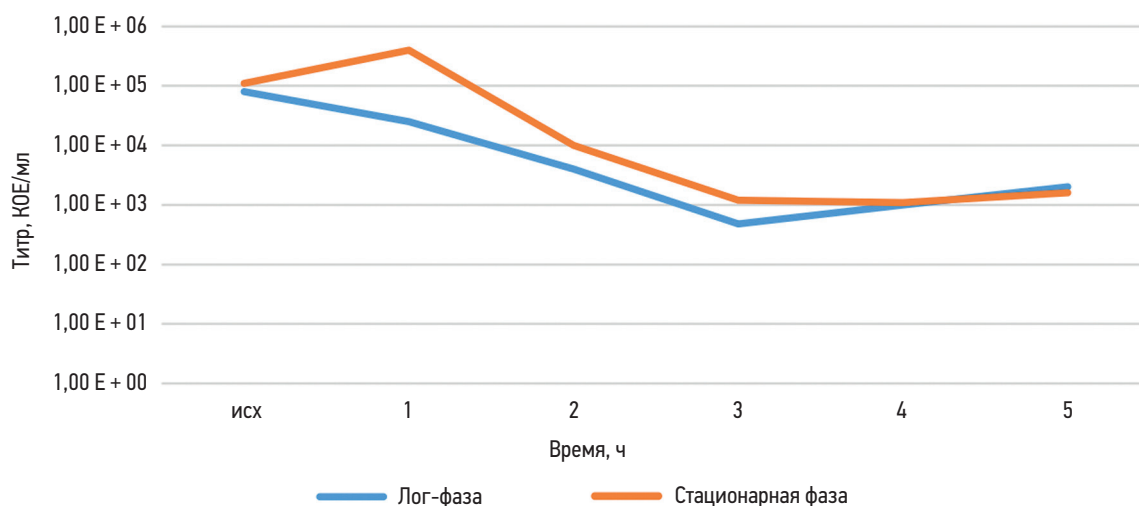


Рис. 1. Динамика роста бактериальной популяции

Таблица. Динамика деления *Escherichia coli*

Время, ч	Бактериальные титры	Рост титров	Степень 2	Количество делений / час	Скорость деления
0	$1,6 \times 10^4$	1,0	–	–	–
1	$1,1 \times 10^5$	7,0	3	3,000	Каждые 30 мин
2	$1,4 \times 10^5$	1,2	0	0	–
3	$1,5 \times 10^6$	11,0	3,5	3,000	Каждые 30 мин
4	$1,3 \times 10^7$	9,0	3	3,000	Каждые 30 мин
8	$1,8 \times 10^8$	14,0	3,5	0,875	Каждые 69 мин
12	$3,7 \times 10^8$	2,0	1	0,250	Каждые 4 ч
24	$3,7 \times 10^8$	0	0	0	0
48	$4,1 \times 10^4$	0	0	0	0

Рис. 2. Изменение концентрации *Escherichia coli* ЭКО-6-15 при внесении 320 мкл антибиотика в лог- и стационарной фазах ростаРис. 3. Изменение концентрации *Escherichia coli* ЭКО-6-15 при внесении бактериофага в лог- и стационарной фазах роста

метаболизма и репликативных возможностей. Если же колония находится в фазе торможения или вошла в стационарную фазу, то воздействие бактериофагов на ее титры оказывается незначительным (снижение 2–3 порядка).

В следующих экспериментах концентрация антибиотика была увеличена в несколько раз, а введение бактериофагов проводилось многократно. Как видно из рис. 4 и 5, результаты данного эксперимента незначительно отличаются от результатов

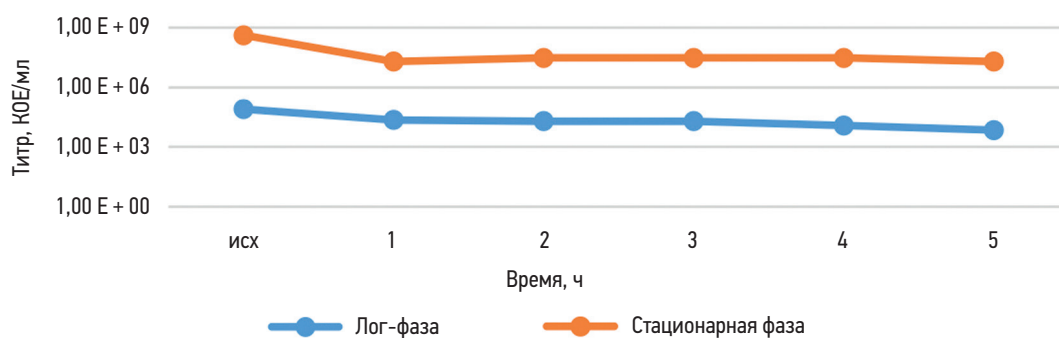


Рис. 4. Изменение концентрации *Escherichia coli* ЭКО-6-15 при внесении 1 000 мкл антибиотика в лог- и стационарной фазах роста

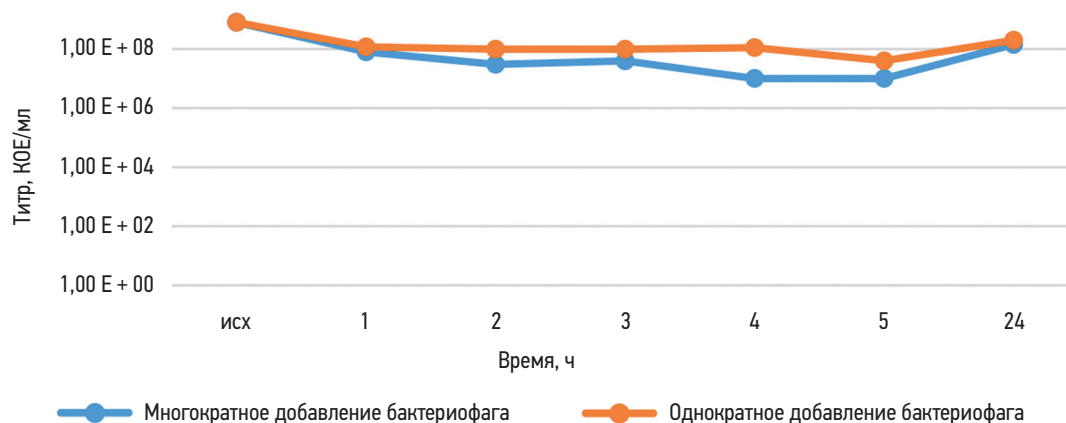


Рис. 5. Изменение концентрации *Escherichia coli* ЭКО-6-15 при внесении бактериофага однократно и многократно

предыдущего. По-видимому, решающее влияние на результат взаимодействия антибиотика и бактериофагов с бактериями оказывает функциональное состояние клеток. Самой чувствительной является лог-фаза, когда клетка претерпевает колоссальные изменения и в характере, и скорости протекающих внутри нее процессов, и в состоянии клеточной мембраны. Переход же клетки в стационарную фазу фактически перекрывает ее контакт с окружающей средой, и факторы, связанные с метаболизмом, теряют способность существенно влиять на ее состояние и поведение.

Описанные эксперименты показали, что и антибиотик (несомненно, инертная субстанция), и бактериофаги наиболее эффективным образом воздействуют на бактериальные клетки, когда те находятся в лог-фазе роста. Во всех других фазах это воздействие либо минимально, либо вообще отсутствует. Если бы бактериофаги были активной стороной взаимодействия с бактериальной клеткой, то они должны были бы находить клетку и, независимо от ее состояния, реализовывать свою «жизненную программу». Фактически же исключительно состояние клетки определяет вероятность запуска литического цикла при встрече ее с вирулентным бактериофагом, и в этом смысле роль последнего ничем не отличается от воздействия ни антибиотика, ни всех иных видов МГЭ, т. е. эта роль исключительно пассивная.

Если гипотеза об активной роли бактериофагов в жизни бактерий оказывается опровергнутой, то возникает вопрос: в чем может состоять их влияние, и отличается ли оно принципиально от роли всех остальных (известных и неизвестных) видов МГЭ? Представляется, что в настоящее время имеется общий консенсус относительно того, что виросфера является основной «кладовой» генетического материала природы. Помимо генов в составе хромосом живых объектов (от одноклеточных прокариотов до многоклеточных животных) существует огромный резервуар генов (по-видимому, многократно больший), носителями которых являются МГЭ. Как отмечают *J.H. Kuhn* и *E.V. Koonin*, чрезвычайно разнообразие генетических репликантов и важнейшая их роль в глобальной экологии начинает осознаваться многими [18]. Становится все более очевидной невозможность формирования адекватного понимания (тем более построения соответствующей теории) функционирования и эволюции биосферы без учета роли МГЭ как ее интегральной части. Присутствие МГЭ в каждый момент времени как вне живых существ, так и внутри них, в т. ч. в крови человека, получает все больше подтверждений, исследователи выявляют новые механизмы горизонтального движения генов, но цели такого движения и его результаты (особенно у многоклеточных, включая человека) остаются неясными. Можно совершенно

определенно сказать, что механизм горизонтального движения генов был неизвестен Ч. Дарвину, когда он формулировал свою знаменитую теорию о том, что вектор эволюции направлен в сторону выживания сильнейшего (или, точнее, наиболее приспособленного). Теория Дарвина базируется исключительно на вертикальном механизме передачи генов. Выживающий наиболее приспособленный передает свою (выигрышную) комбинацию генов своему потомству, и таким образом она закрепляется для последующих поколений. Очевидно, роль горизонтальной передачи генов (неизвестная вначале и недооцененная в последующем) начинает выходить на передний план, и ее роль в эволюции может оказаться даже более важной, чем вертикальной (по крайней мере, у одноклеточных). Проблема антибиотикорезистентности, которая в медицине XXI в. превратилась едва ли не в центральную, иллюстрирует роль именно горизонтальной передачи генов, в частности генов резистентности. Скорость, с которой бактериальные сообщества обмениваются соответствующими генами и механизмами резистентности, преодолевая видовые и пространственные границы между бактериями, достаточно убедительно свидетельствует, что бактериальная эволюция происходит в большей части под воздействием горизонтальной, чем вертикальной передачи генетического кода. Означает ли это, что вектор эволюции направлен не в сторону выживания сильнейшего, а в какую-то другую сторону? Не являются ли коллективные процессы в живой материи существенно более важными, чем процессы внутри отдельных живых объектов и их поведение? Не является ли поддержание гетерогенности, генетического разнообразия в популяции более важным вектором эволюции, чем пресловутое «выживает сильнейшая (отдельная) особь»?

В отличие от экспериментов в лабораториях, опыты и наблюдения в естественных условиях дают множество свидетельств того, что в природе не происходит доминирование наиболее приспособленного, а сохраняется высокая степень разнообразия гено- и фенотипов. Микроорганизмы в большинстве случаев существуют не поодиночке, а в составе больших и разнообразных микробных сообществ, они критически зависят от своего окружения. Неудивительно, что ауксотрофность (неспособность микроорганизмов синтезировать все необходимые для их роста и размножения вещества) является всеобщим признаком, а прототрофность (такая способность) не закрепляется в генотипе. Находясь в составе сообществ, микробы обладают способностями (и активно их используют) к обмену генетическим материалом, биологическими сигналами (кворум-сенсинг), осуществлению коллективного перемещения по поверхностям (англ. *swarming motility* — подвижность роения), формированию биопленок, в которых обеспечиваются скоординированное разделение труда, клеточная дифференциация и коллективная защита от внешних опасностей.

Возникновение внешних условий, которые дают преимущество определенному гено- или фенотипу, не приводит к его полному доминированию. На пути такого доминирования в естественных условиях стоят 3 объективных препятствия. Во-первых, такие особые условия не сохраняются сколь-нибудь долго. Во-вторых, любой бактериальной клетке в силу ее ауксотрофности необходимо окружение, которое бы обеспечивало ее всем, что она не способна синтезировать самостоятельно. В-третьих, существуют барьеры, препятствующие неограниченному размножению бактерий даже при неизменности внешних условий. Одним из таких барьеров является небольшая продолжительность фазы логарифмического роста. На базе НПО «Микромир» был проведен ряд экспериментов с целью подбора условий для удлинения лог-фазы и ее повторного запуска в колонии, вошедшей в фазу торможения или в стационарную фазу. В 1-м эксперименте в колбу с 24-часовой культурой добавляли свежую питательную среду в различных концентрациях. На рис. 6 отражена динамика бактериальных титров при добавлении 10 мл (50% общего объема среды), 20 мл (100%) и 40 мл (200%) свежего питательного бульона. Как видно, добавление дополнительного питания не приводит к возобновлению экспоненциального роста.

Во 2-й серии экспериментов к 24-часовой колонии *E. coli* добавлялась равная ей по количеству клеток колония *Staphylococcus aureus*. В 1-м случае дополнительная питательная среда отсутствовала, во 2-м — добавляли 20 мл (100% общего объема), в 3-м — 40 мл (200%). Эксперименты показали, что в среде с «отработавшей колонией» лог-рост другой колонии также не происходит.

Пока неясно, в чем состоят причины и каковы механизмы ограничения продолжительности лог-фазы. Сходные результаты были получены, например, *V. Somerville et al.* и *E.J. Smid et al.*, подробно изучавших поведение различных кислomолочных бактерий в естественных условиях сырного производства [26, 27]. Авторы установили, что размножение кислomолочных бактерий останавливается через 12 ч после введения их в молоко, что в целом совпадает с полученными нами результатами. Важным практическим выводом является то, что в условиях микробиома также не следует ожидать безостановочного роста бактериальных титров. После выхода на плато репликация бактерий в инфекционном очаге останавливается по естественным причинам, и это обстоятельство следует учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Еще одним (из известных) природным ограничителем на пути безостановочной репликации бактерий являются бактериофаги. Везде, где в природе есть бактерии, существуют и бактериофаги. Переход клеток в лог-фазу делает их максимально уязвимыми для фагов. Выше было показано, что присутствие (добавление) фагов в начале лог-фазы способно полностью остановить рост бактериальных титров,

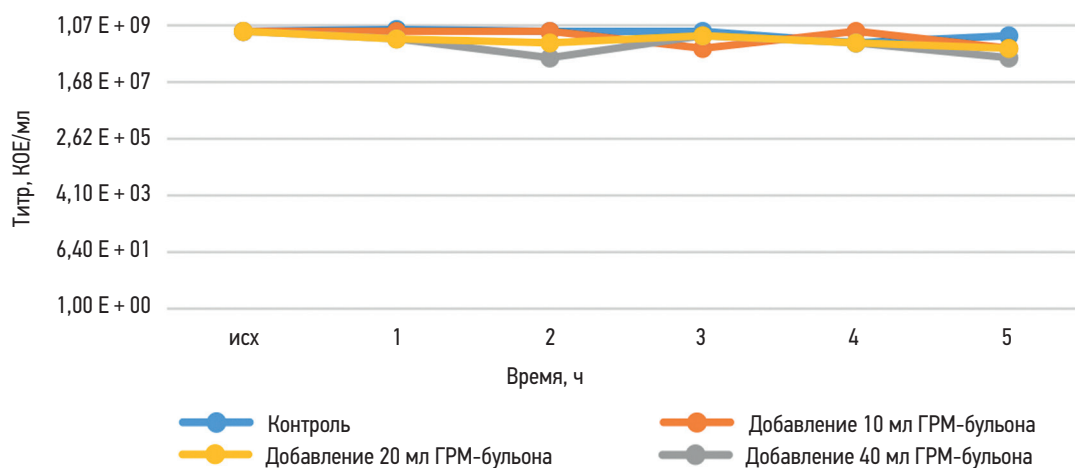


Рис. 6. Изменение концентрации 24-часовой культуры *Escherichia coli* ЭКО-6-15 при добавлении питательной среды
Примечание: ГРМ – гидролизат рыбной муки.

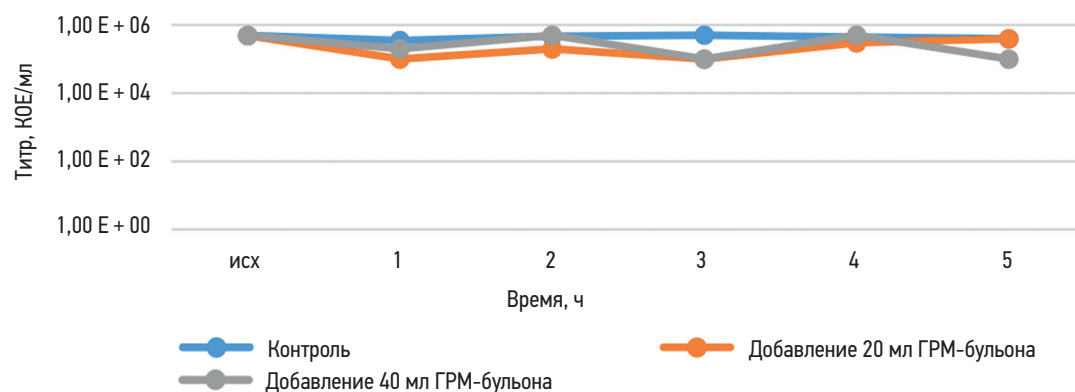


Рис. 7. Количество бактериальных клеток *Staphylococcus aureus* «Ж» при внесении их в 24-часовую культуру *Escherichia coli* ЭКО-6-15 с добавлением различных объемов питательной среды
Примечание: ГРМ – гидролизат рыбной муки.

несмотря на идеальные условия для размножения клеток. Получается, что бактерии, входя в лог-фазу, одновременно готовят себя к «массовому самоубийству», оказываясь готовыми к запуску литического цикла бактериофагов. На первый взгляд, для живой материи такое поведение кажется иррациональным. Однако, если посмотреть на это с позиции не отдельной клетки, а бактерии как вида, подобную «иррациональность» можно объяснить.

Генетический код бактериофагов, как правило, отличается от генов, находящихся в хромосомах бактерий. Совокупный геном бактериофагов представляет собой кладовую генов, которые могут оказаться полезными бактериальному виду при изменении внешних условий. Однако, чтобы эта кладовая стала доступной для бактерий, необходимо, во-первых, предохранять ее от исчезновения, а, во-вторых, доставлять присутствующие в ней гены в состав бактериальных хромосом. Первая задача решается путем копирования геномов вирулентных бактериофагов клеткой и выведения этих копий наружу во время литического цикла. Вторая реализуется через механизм создания профагов «умеренными» фага-

ми. Контакт клетки с умеренным фагом приводит к встраиванию генома фага в состав бактериальной хромосомы. Хотя геном профага первоначально репрессируется генетическим аппаратом клетки, но через некоторое время эти гены могут быть доместифицированы клеточным геномом и начнут принимать участие в работе клеточного аппарата (если до этого не произойдет индукция профага и запуск литического цикла). Так работает один из механизмов расширения генетического разнообразия бактериального вида посредством бактериофагов. Он отличается от других механизмов горизонтального перемещения генов. Главное условие сохранения вида – поддержание его генетического разнообразия. Решение этой задачи представляет собой основное препятствие на пути полной и абсолютной реализации сформулированного Ч. Дарвином принципа: «выживает сильнейший». Коллективное доминирует над индивидуальным, и если интересы сохранения вида требуют от отдельных его представителей самопожертвования, то это будет происходить безусловно. Для понимания поведения бактериальных клеток в микробиоме необходимо учитывать не толь-

ко особенности отдельной клетки, но и особенности организации бактериальных колоний, причем имеющих в своем составе не один вид, а множество различных видов [28]. *A. Babic et al.* показали, что частота конъюгации между бактериями, в результате которой происходит передача плазмидов между клетками, зависит от плотности бактериальной популяции: в биопленках эта частота на порядок выше, чем между клетками, находящимися в планктонном состоянии [29]. Микробное сообщество в составе биопленки ведет себя как многоклеточный организм, а не как набор отдельных конкурирующих между собой клеток, осуществляет интенсивную коммуникацию между клетками, как информационную, так и генетическую. Цель такой коммуникации, по видимому, состоит в ускоренной адаптации всей популяции как единого целого к условиям окружающей среды. По мнению *J. Shapiro*, бактерии, объединенные в колонии, имеют целый ряд преимуществ перед планктонными формами [30]. Эти преимущества состоят, в частности, в следующем:

- в более эффективной пролиферации благодаря клеточному «разделению труда»;
- доступности ниш и ресурсов, недоступных отдельным клеткам;
- коллективной защите от антагонистов;
- оптимизации возможностей для выживания (вида) через дифференциацию внутри;
- колониях клеток с определенными (необходимыми в данных условиях) гено- и фенотипами.

В процессе этой адаптации изменения гено- и фенотипов клеток внутри колонии диктуются «целями» именно колонии, а не выживания отдельных клеток. Как пишет *J. Shapiro*, задачей *E. coli* при формировании колонии является максимизация межклеточных контактов (т. е. увеличение плотности колонии), а не доступ отдельных клеток к питательному субстрату [30]. Внутри организованной колонии наблюдаются клетки различных размеров, морфотипов, различаются и способы участия в поддержании жизнедеятельности колонии. Накопленные наукой сведения о поведении отдельной бактериальной клетки или однородной колонии в искусственных условиях лаборатории не дают ключ к пониманию поведения бактерий в природе, подобно тому, как наблюдение за животными в зоопарке не дает такого ключа в отношении поведения этих животных в дикой природе.

Таким образом, на наш взгляд, бактериофаги следует рассматривать не как паразиты бактерий, которые сразу при встрече бросаются «пожирать» их, а как механизм поддержания генетического разнообразия бактериальных популяций. Когда бактериальные клетки находятся в метаболически активном состоянии, то присутствие рядом с ними бактериофагов приводит к активному производству новых фагов бактериями (ценой своей жизни), когда активного метаболизма нет, но тогда наблюдается «мирное сосуществование» в одном пространстве и потенциально вирулентных бактериофагов, и потенциально

чувствительных к ним клеток. Такое явление многократно подтверждалось исследователями, которые изучали процессы взаимодействия фагов и бактерий не в искусственных лабораторных, а в естественных природных условиях [31, 32]. Нет оснований полагать, что в микробиоме наблюдается иная картина [33].

Успешность применения бактериофагов в клинической практике зависит от 2 основных условий:

- 1) правильно подобранного состава препарата с бактериофагами. Под таким составом понимается тот, который включает в себя вирулентные бактериофаги к бактериям, способным проявлять повышенную метаболическую активность в биотопе;
- 2) правильно выстроенных ожиданий от применения препаратов с бактериофагами.

Чего следует ожидать от использования таких препаратов? Выше обсуждалось, что бактериофаги нельзя рассматривать в качестве антибактериального средства, тем более с активным началом. В естественных условиях (в отличие от искусственного лабораторного опыта) присутствие фагов в бактериальной популяции никогда не приводит к полной элиминации чувствительных к ним бактерий: в ней остаются и вирулентные фаги, и чувствительные бактерии. Фаги, как встроенные ограничители, сдерживают чрезмерную репликацию бактерий, препятствуя интенсивному росту их титров, причем как в период вхождения клеток в лог-фазу, так и впоследствии. Оставаясь в бактериальной популяции, бактериофаги продолжают выполнять эту ограничительную функцию в течение определенного времени. Постоянное присутствие фагов способствует расширению доступа бактерий к дополнительному генетическому материалу и, как следствие, повышению устойчивости этой популяции к воздействию меняющихся различных (внешних) биохимических условий. Это представляется особенно важным в закрытых системах, у которых нет свободного доступа к горизонтальному генетическому обмену, а организм человека и отдельные его биотопы представляют собой именно такие закрытые системы.

Таким образом, на наилучшие результаты от применения препаратов с бактериофагами следует рассчитывать:

- если есть возможность их использования в период вхождения бактериальной популяции в фазу лог-роста (начала активного инфекционного процесса). В итоге возможны фактическая остановка экспоненциального роста и возврат колонии в стационарную фазу;
- если такая возможность отсутствует – при профилактическом применении комплексных средств, содержащих широкий набор различных бактериофагов.

Во 2-м случае возможно: а) предотвращение наступления лог-фазы, если есть основания ее ожидать (например, перед различными врачебными инвазиями или сразу после них); б) расширение

генетического репертуара, находящегося в доступе у колонии, что при прочих равных условиях ведет к повышению ее генетического разнообразия, гетерогенности и устойчивости при возможных пертурбациях. Последнее может быть весьма актуально для часто болеющих пациентов, микробиом которых не в состоянии самостоятельно найти точку равновесного состояния и склонен к постоянным «дисбиозам».

Заключение

У фаготерапии легочных инфекционных состояний большое будущее, которое определяется не только постоянно сужающимися возможностями применения антибиотиков. О нем можно судить по нарастающей потребности в новых, более экологических методах воздействия на микробиом человека, в более активном его использовании как помощника для восстановления здоровья человека (каковым микробиом и является, когда человек здоров), а порой и в качестве защитника. Но это будущее не могут приблизить одни ученые-микробиологи. Перед клиницистами стоят задачи отработки практических методик по использованию препаратов с бактериофагами при тех или иных состояниях, выстраивания корректных ожиданий от такого применения, активного экспериментирования с составами, путями доставки, кратностями применения. В настоящее время не вызывает сомнений безопасность средств с бактериофагами, приготовленных специалистами в надлежащих условиях. Сложность и динамичность микробного сообщества, называемого микробиомом, требует адекватного отношения к себе. Без осторожного, но настойчивого экспериментирования здесь не обойтись [34].

Литература

1. Fungi in biological control systems / ed. M.N. Burge. Manchester University Press, 1988.
2. Dworkin M. Sergei Winogradsky: a founder of modern microbiology and the first microbial ecologist. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012; 36: 364–379.
3. Prescott S. History of medicine: origin of the term microbiome and why it matters. *Human Microbiome Journal*. 2017; 4: 24–25.
4. Roughgarden J., Gilbert S.F., Rosenberg E. et al. Holobionts as units of selection and a model of their population dynamics and evolution. *Biol. Theory* 2018; 13: 44–65.
5. Laforest-Lapointe I., Arrieta M.-C. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. *Front. Immunol.* 2017; 8: 788.
6. Wing Ho Man, Wouter A.A., de Steenhuijsen Pieters, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15(5): 259–270.
7. Hoeflmayr J. Inhalationstherapie mit Bakteriophagen bei therapieresistenten Infektionen. In: Nüchel H., ed. *Fortschritte der biologischen Aerosol-Forschung in den Jahren 1957–1961*. Stuttgart, Germany, 1962. 403–409.
8. Biesbroek G. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 1283–1292.
9. Teo S.M. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 704–715.
10. Vissing N.H., Chawes B.L.K., Bisgaard H. Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 1246–1252.
11. Conrad D., Haynes M., Salamon P. et al. Cystic fibrosis therapy: a community ecology perspective. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48(2): 150–156.
12. Abedon S.T. Phage therapy of pulmonary infections. *Bacteriophage*. 2015; 5(1): e1020260.
13. Mitropoulou G., Koutsokera A., Csajka C. et al. Phage therapy for pulmonary infections: lessons from clinical experiences and key considerations. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31(166): 220121.
14. Iszatt J.J., Larcombe A.N., Chan H.-K. et al. Phage therapy for multi-drug resistant respiratory tract infections. *Viruses* 2021; 13(9): 1809.
15. Wang X., Xie Z., Zhao J. et al. Prospects of inhaled phage therapy for combatting pulmonary infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 758392.
16. Jalasvuori M., Koonin E.V. Classification of prokaryotic genetic replicators: between selfishness and altruism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1341: 96–105.
17. Soler N., Krupovic M., Marguet E., Forterre P. Membrane vesicles in natural environments: a major challenge in viral ecology. *ISME J.* 2015; 9: 793–796.
18. Kuhn J.H., Koonin E.V. Viriforms – a new category of classifiable virus-derived genetic elements. *Biomolecules*. 2023; 13: 289.
19. Barr J.J., Auro R., Furlan M. et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013; 110: 10771–10776.
20. Górski A., Wazna E., Dabrowska B.-W. et al. Bacteriophage translocation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006; 46: 313–319.
21. Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1987; 35: 563–568.
22. Zhang L., Sun L., Wei R. et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* control by virulent bacteriophages within MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2017; 61(2): e01990–16.
23. Pope W.H. et al. Whole genome comparison of a large collection of mycobacteriophages reveals a continuum of phage genetic diversity. *eLife*. 2015; 4: e06416.
24. van Regenmortel M.H.V. The metaphor that viruses are living is alive and well, but it is no more than

a metaphor. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2016; 59: 117–124.

25. Flint S.J., Enquist L.W., Racaniello V.R. *Principles of virology: pathogenesis and control*. 3rd ed. Washington DC, USA: ASM Press, 2009.

26. Somerville V., Berthoud H., Schmidt R.S. et al. Functional strain redundancy and persistent phage infection in Swiss hard cheese starter cultures. *ISME J.* 2022; 16: 388–399.

27. Smid E.J., Erkus O., Spus M. et al. Functional implications of the microbial community structure of undefined mesophilic starter cultures. *Microb. Cell. Factor.* 2014; 13 (Suppl. 1): S2.

28. Ben-Jakob E., Cohen I., Levin H. Cooperative self-organization of microorganisms. *Advances in Physics.* 2000; 49(4): 395–554.

29. Babic A., Lindner A., Vulic M. et al. Direct visualization of horizontal gene transfer. *Science* 2008; 319(5869): 1533–1536.

30. Shapiro J. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu. Rev. Microbiol.* 1998; 52: 81–104.

31. Brum J.R., Hurwitz B.L., Schofield O. et al. Seasonal time bombs: dominant temperate viruses affect Southern Ocean microbial dynamics. *The ISME Journal.* 2016; 10: 437–449.

32. Guerero L.D., Pérez M. V., Orellana E. et al. Long-run bacteria-phage coexistence dynamics under natural habitat conditions in an environmental biotechnology system. *ISME J.* 2021; 15: 636–648.

33. Hsu B., Gibson T. E., Yeliseyev V. et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell Host & Microbe.* 2019; 25(6): 803–814.e5.

34. Белобородова Н.В. и др. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). *Общая реаниматология.* 2021; 17(6): 4–14. doi: 10.15360/1813-9779-2021-6-4-14.

Информация об авторе

Зурабов Александр Юрьевич – генеральный директор ООО «НПЦ «Микромир»; тел.: (495) 625-32-65; e-mail: office@micromir.bio

ГЛАВА 3. ПОТЕНЦИАЛ ИММУНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

М.П. Костинов, В.В. Гайнитдинова, В.Н. Зорина

CHAPTER 3. THE POTENTIAL OF IMMUNOTROPIC AGENTS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Mikhail P. Kostinov, Viliya V. Gaynitdinova, Veronika N. Zorina

Сравнительный эффект влияния иммуномодуляторов на факторы врожденного иммунитета при внебольничной пневмонии у взрослых

Поскольку обязательными условиями развития внебольничной пневмонии (ВП) являются дефект противоинфекционной защиты (нарушения мукоцилиарного клиренса и первичного иммунного ответа) и особенности терапии, способствующие инвазии условно-патогенных микроорганизмов в дыхательные пути, то все существующие клинические рекомендации по ВП основаны именно на антибиотикотерапии. При этом все чаще выявляются антибиотикорезистентные штаммы, значительно снижающие эффективность лечения. Разработка новых антибиотиков и способов их введения (аэрозольные формы) не спасает ситуацию [1]. Это обосновывает необходимость применения комплексных подходов к терапии ВП, не только подавляющих жизнедеятельность инфекционного возбудителя, но и стимулирующих развитие адекватного иммунного ответа, мобилизацию внутренних резервов организма. В числе рекомендаций по лечению рефрактерной пневмонии упоминается применение глюкокортикостероидов (ГКС) и введение иммуноглобулинов пациентам [2]. Однако эффективные дозы до сих пор не определены; высказано мнение, что высокие дозы ГКС даже безопаснее низких. Применение иммуномодуляторов, мобилизующих иммунную систему для подавления воспалительного процесса, является одним из перспективных направлений, позволяющих повысить эффективность лечения ВП [3].

При попадании в дыхательные пути инфекционный возбудитель должен преодолеть естественные защитные барьеры и успешно избежать воздействия факторов врожденного иммунитета. Для этих целей многие микроорганизмы успешно реализуют свою гидролитическую активность. Продуцируемые гидролазы не только разрушают сурфактант и инактивируют часть защитных факторов, но и способствуют повреждению клеточных мембран легочной ткани, приводящему к каскадному усилению воспаления

за счет выделения ферментов, цитокинов, факторов с провоспалительной и оксидантной активностью из поврежденных клеток во внеклеточное пространство. В целом интенсивность воспаления находится в прямой зависимости от баланса системы «гидролазы–ингибиторы» [4].

Наиболее древним эволюционно и универсальным ингибитором гидролаз является α_2 -макроглобулин. Аналоги α_2 -макроглобулина человека обнаружены у многих симбионтных и патогенных бактерий. Помимо реализации функции ингибитора гидролаз широкого спектра α_2 -макроглобулин является транспортером и регулятором синтеза цитокинов, гормонов, липидов и олигонуклеотидов, участвует в фолдинге эндогенных белков, распознавании и презентации экзогенных антигенов. Особенности структуры субъединиц α_2 -макроглобулина позволяют обратимо ингибировать широкий спектр гидролаз с частичным сохранением их литической активности и быстрым выведением из циркуляции, а также образовывать сложные мультикомплексы с белком, гидролазой, цитокинами, гормонами, эндотоксином и др. Наиболее активная трансформация α_2 -макроглобулина и взаимодействие с рецепторами происходят при массивном выбросе гидролаз (протеиназ и др.) во время развития воспалительной реакции [5]. Широкий спектр функций α_2 -макроглобулина, включая ингибирующие, антигенпрезентирующие, способность прямого блокирующего взаимодействия с инфекционным патогеном, участие в реакциях иммунокооперации, а также короткий период полувыведения комплексов « α_2 -макроглобулин–гидролаза» из циркуляции (1–3 мин) позволяют оперативно реагировать на патогенную инвазию [6].

Еще одним важнейшим компонентом первичной защиты организма от патогенной инвазии является α_1 -антитрипсин. Изначально данному белку приписывались исключительно функции ингибитора протеиназ и реактанта острой фазы воспаления, однако ныне установлено, что α_1 -антитрипсин является полифункциональным белком с противовоспалительной, иммуномодулирующей, противоинфекцион-

ной активностью, задействованным в регенеративных процессах. Известно, что α_1 -антитрипсин, помимо прочего, защищает альвеолярные и эндотелиальные клетки легких от апоптоза, предотвращает связывание микроорганизмов с клетками-хозяевами, подавляя их репликацию и инфекционность, ингибирует реакции гипервоспаления, опосредованные избытком провоспалительных цитокинов [7].

И α_1 -антитрипсин, и α_2 -макроглобулин относятся к группе ингибиторов сериновых протеиназ, причем α_1 -антитрипсин необратимо связывает ферменты, полностью блокируя их активность, а связанные α_2 -макроглобулином ферменты, напротив, частично сохраняют свою литическую активность и могут высвободиться из состава комплекса при повреждении молекулы α_2 -макроглобулина [6, 8]. Считается, что α_1 -антитрипсин обеспечивает > 90% антипротеазной активности в сыворотке крови человека, а α_2 -макроглобулин — остальные 10% [7]. При этом комплексы α_2 -макроглобулина, как упоминалось выше, быстро выводятся из циркуляции, в то время как комплексы α_1 -антитрипсина с протеиназами могут длительно циркулировать в крови, их поступление в клетки-мишени носит отсроченный характер [9]. Поскольку оба белка относят не только к ингибиторам гидролаз, но и к иммуномодуляторам [10], изучение их роли в патогенезе ВП и при комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов является актуальной задачей.

Отдельно стоит упомянуть еще один компонент врожденного иммунитета, активно задействованный в защите от патогенной инвазии, — лактоферрин (ЛФ). Антимикробная активность ЛФ реализуется сразу несколькими путями, включая снижение доступности железа для микроорганизмов, дестабилизацию мембран микроорганизмов, ингибирование механизмов адгезии, увеличение фагоцитарной активности макрофагов, модулирование иммунного ответа [11]. Помимо антибактериальной активности ЛФ обладает выраженными противовирусными и антифунгицидными свойствами [12, 13].

Несмотря на широкий спектр функций α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и ЛФ, в ряде случаев их воздействие недостаточно эффективно: в процессе эволюции некоторые микроорганизмы научились либо избегать взаимодействия с факторами врожденного иммунитета, либо даже активно повреждать их продуктами провоцируемой инфекцией острой воспалительной реакции [7, 8]. Особенно важно учитывать эти свойства микроорганизмов при развитии ВП: в случае неэффективного функционирования факторов врожденного иммунитета и антибиотикорезистентности штамма организм пациента остается практически беззащитен. Таким образом, применение иммуномодулирующей терапии фактически остается едва ли не единственным способом борьбы с инфекцией.

Современные отечественные иммуномодуляторы, применяемые для лечения пневмонии, имеют

широкий спектр действия на патогенную микрофлору за счет активации обоих звеньев иммунитета, а также свойств детоксикантов и антиоксидантов [14–17]. Однако их влияние на α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин и ЛФ при ВП сих пор не изучалось.

В проведенном нами исследовании участвовал 71 больной с нетяжелой формой ВП в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $53,15 \pm 3,18$ года). Все пациенты были распределены на 4 группы. В 1-ю группу (сравнения) вошли 15 больных, которым проводилась только базисная антибактериальная и симптоматическая терапия по стандартной схеме лечения, без применения иммуномодуляторов. Пациенты 2-й группы ($n = 19$) дополнительно получали бактериальный лизат Бронхо-Ваксом® (далее — БВ; *OMPPharma S.A.*, Швейцария) 7 мг 1 раз в сутки. Препарат был назначен с момента поступления в стационар — 1 цикл в течение 30 дней, а затем применялся в 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) получали азоксимера бромид Полиоксидоний® (НПО «Петроваксфарм», РФ) 6 мг 1 раз в сутки (препарат назначался с первого дня пребывания в стационаре, внутримышечно, ежедневно в течение 3 дней, далее через день курсом 10 инъекций). В 4-й группе ($n = 17$) использовали терапевтическую вакцину на основе бактериальных лигандов Иммуновак-ВП-4® (далее — И-ВП-4; НПО «Микроген», РФ) 4 мл в сутки (препарат назначался перорально и интраназально по 2 капли на 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25 и 31-й дни). Кроме того, в исследование была включена 5-я, контрольная, группа из 9 практически здоровых лиц аналогичного возраста ($n = 9$) в ходе плановой диспансеризации.

Применявшаяся в 4-й группе поликомпонентная вакцина состоит из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). В основе механизма действия лежит активация ключевых эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. В частности, вакцина должна стимулировать фагоцитарную активность макрофагов, корректировать количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, СЕМ, CD8, CD 16, CD72), программировать пролиферацию и активацию CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути, увеличивать продукцию интерферона (IFN)- γ и IFN- α , корректировать синтез изоформ иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA. Вакцина вызывает выработку антител к 4 видам условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав препарата, а также к некоторым другим возбудителям (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) за счет реализации механизмов перекрестной протективной активности. Клинический эффект вакцинации, как правило, проявляется в уменьшении частоты острых инфекций, сокращении продолжительности их течения, уменьшении тяжести симптомов, а также снижении вероятности обостре-

ния хронических заболеваний, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств [18, 19].

Содержание α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и ЛФ определялось в сыворотке крови вышеперечисленных групп до назначения лечения, на 2, 13 и 60-й дни наблюдения (контрольные точки). Согласно полученным результатам, средние сывороточные концентрации изучаемых показателей у больных группы сравнения (пневмония без назначения иммуномодуляторов) в 3 контрольных точках (α_2 -макроглобулин – $2,17 \pm 0,17$; $1,81 \pm 0,13$ и $2,18 \pm 0,14$ г/л; α_1 -антитрипсин – $2,43 \pm 0,17$; $2,07 \pm 0,07$ и $2,23 \pm 0,10$ г/л; ЛФ – $0,77 \pm 0,11$; $0,73 \pm 0,15$ и $0,86 \pm 0,10$ мг/л) не различались и достоверно не отличались от здоровых (группы контроля).

Применение БВ приводило к значимому увеличению концентраций α_1 -антитрипсина с 1 до 13 суток от начала лечения ($2,92 \pm 0,21$; $2,74 \pm 0,19$ и $2,79 \pm 0,21$ г/л; $p = 0,09$; $0,023$ и $0,068$ соответственно), т. е. в течение острой фазы воспалительного процесса. К 60 суткам терапии концентрация данного белка ($2,17 \pm 0,1$ г/л) уже не отличалась от показателей групп сравнения и контроля. Полиоксидоний не оказывал какого-либо значимого влияния на содержание α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, вне зависимости от этапа лечения, как и терапевтическая вакцина И-ВП-4.

Концентрация ЛФ под действием БВ выросла практически вдвое ($1,35 \pm 0,15$ vs $0,73 \pm 0,15$ мг/л; $p = 0,016$) уже через 1 сутки от начала лечения. После этого она постепенно снижалась до неразличимых с контролем показателей ($0,59 \pm 0,08$ мг/л) к 60 суткам, при этом на 13-е сутки превышала ($1,18 \pm 0,16$ мг/л) показатели ($0,86 \pm 0,10$ мг/л; $p = 0,09$) 1-й группы. Применение Полиоксидония характеризовалось достижением максимального уровня ЛФ на 2–13-е сутки лечения ($1,70 \pm 0,14$; $1,63 \pm 0,22$ vs $0,73 \pm 0,15$ мг/л при $p = 0,0003$ и $0,86 \pm 0,10$ мг/л при $p = 0,01$ соответственно) с последующим снижением до показателей контрольной группы к 60 суткам ($0,49 \pm 0,06$ мг/л). Использование И-ВП-4 вызывало прирост концентрации ЛФ на 2-е сутки ($1,18 \pm 0,19$ мг/л; $p = 0,09$) относительно группы сравнения.

Не выявлено достоверных отличий от контрольных показателей в содержании α_2 -макроглобулина при изучении сыворотки крови больных, получавших стандартную терапию (группа сравнения) и дополнительные иммуномодуляторы (2–4-я группы).

Известно, что при классической схеме развития воспалительной реакции активируется биосинтез позитивных реактантов острой фазы воспаления и блокируются гены негативных реактантов. При этом α_1 -антитрипсин и ЛФ принято относить к позитивным реактантам, α_2 -макроглобулин – к негативным. Предполагается, что трансформирующий фактор роста (TGF)- 1β , доставляемый трансформированным гидролазами α_2 -макроглобулина в клетки-мишени, активирует гены основных провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)- 1β и фактора некроза

опухоли (TNF)- α . Экспрессируемые цитокины доставляются, в т. ч. при участии α_2 -макроглобулина, в другие клетки-мишени, где активируют панель генов позитивных реактантов острой фазы воспаления (α_1 -антитрипсина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), ЛФ, орозомукоида, гаптоглобина) и блокируют панель генов негативных реактантов (α_2 -макроглобулина, альбумина, плазминогена и трансферрина) [10]. Очевидно, что при развитии ВП данная схема не функционирует должным образом, что обосновывает необходимость применения иммуномодулирующей терапии.

Отсутствие изменений в сывороточном содержании α_2 -макроглобулина, продемонстрированное при проведении исследования, можно объяснить по-разному. Несмотря на определенную локализованность и недостаточную выраженность воспаления при ВП (например, по сравнению с острым респираторным дистресс-синдромом), процесс все же во многом системный и образующиеся токсины микроорганизмов, избыток свободных радикалов, гидролазы и другие биологически активные компоненты неизбежно должны попадать в системный кровоток, провоцируя ответные реакции. В случае α_2 -макроглобулина можно предположить взаимное наложение 2 разнонаправленных эффектов. С одной стороны, происходит активное выведение трансформированных гидролазами молекул циркуляции и подавление синтеза α_2 -макроглобулина, а с другой – молекулы α_2 -макроглобулина могут повреждаться супероксидными радикалами, при этом у них снижается сродство к рецепторам, и подобные окисленные формы надолго задерживаются в циркуляции. Более того, сохраняющаяся в составе комплекса с α_2 -макроглобулином специфическая активность ферментов в данном случае способна не защитить, а внести свой вклад в патогенез заболевания [8].

Выявленное повышение концентрации α_1 -антитрипсина в сыворотке крови при использовании Б-В отчасти тоже может быть связано с задержками комплексов с протеиназами в циркуляции, однако в данном случае активность фермента полностью подавлена, а достоверность различий свидетельствует и о параллельной активации синтеза этого важнейшего защитного фактора. Следует отметить, что все 3 иммуномодулятора способствуют увеличению концентраций ЛФ в сыворотке крови при ВП, однако механизмы действия и вероятные последствия различаются. В частности, вакцина И-ВП-4 способствует кратковременной отсроченной секреции ЛФ из нейтрофилов, но не стимулирует глобально его биосинтез. Это может способствовать лучшему иммунному ответу, поскольку ЛФ является хорошим естественным адьювантом [12], но маловероятно, что вакцинация стимулирует активацию врожденного иммунитета.

Влияние Полиоксидония на уровень ЛФ было более длительным; соответственно, имеет место не только высвобождение депонированного ЛФ

из нейтрофилов, но и активация биосинтеза. Это должно повышать сопротивляемость организма к инфекции. Однако отсутствие параллельного увеличения содержания α_1 -антитрипсина в циркуляции свидетельствует о несбалансированности ответа организма на этот иммуномодулятор. Подобное воздействие, преимущественно ориентированное на нейтрофилы, в течение длительного времени нежелательно, поскольку сопряжено с увеличением количества свободных радикалов.

Наконец, при использовании Б-В не только повышалось содержание ЛФ в течение достаточно длительного промежутка времени (за счет параллельной секреции и синтеза), но и увеличивалась концентрация α_1 -антитрипсина. Данные изменения более других приближены к адекватному ответу на воспалительный процесс — активация блока позитивных острофазовых реактантов (α_1 -антитрипсина и ЛФ) на фоне торможения (блокирования) панели негативных реактантов острой фазы воспаления (α_2 -макроглобулина) [20].

Наблюдаемый при развитии ВП феномен ареактивности ключевых защитных факторов врожденного иммунитета свидетельствует о необходимости применения дополнительных средств воздействия на иммунный ответ при комплексной терапии данного заболевания. С учетом неэффективности факторов первичной защиты, локализации и нетипичного течения воспалительных процессов значительное число антибиотикорезистентных штаммов среди возбудителей ВП напрямую ассоциировано не только с длительностью и тяжестью течения заболевания, но и с прямой угрозой жизни пациенту при использовании монотерапии антибиотиками. Применение иммуномодуляторов позволяет повысить эффективность лечения. Выраженность и направленность эффектов применения иммуномодуляторов зависит от состава и механизмов действия применяемого препарата.

Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных нетяжелой внебольничной пневмонией

Является общепризнанным, что значительная часть повреждений легких, наблюдаемых при пневмонии, — это следствие «цитокинового шторма», гиперсекреции провоспалительных цитокинов, провоцирующих нарушения коагуляции, апоптоз клеток микроокружения и прогрессию патологических процессов [21]. Значительную опасность представляет все большее распространение антибиотикорезистентных штаммов, способных не только искажать иммунный ответ, но и приводить к формированию устойчивости к патогенетической терапии [1, 16, 22]. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к лечению ВП, включая использование иммунокорректирующих препаратов [23–25]. Согласно результатам проведенных клинических исследований, большинство бактериальных иммуномодулирующих препаратов (механических бактериальных

лизатов [БЛ]) демонстрируют превосходную безопасность и снижают активность проявления инфекций дыхательных путей. В ряде случаев их применение позволяет снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов с сохранением эффективности терапии [22]. Считается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, при этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA) [16, 26, 27]. Это способствует повышению устойчивости организма. Подкожное введение иммуномодуляторов бактериальной природы приводит к поляризации иммунного ответа, преимущественно по Th1-типу, отмечаются повышение цитотоксичности естественных киллерных клеток, увеличение экспрессии *Toll*-подобных рецепторов (TLR)2, -4 и -9 [6]. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по применению бактериальных вакцин в лечении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [28–31]. Однако исследования эффективности применения иммуномодуляторов при ВП разрозненны и не всегда доказательны.

В рамках проведенного исследования обследованы взрослые пациенты ($n = 54$) с нетяжелой формой ВП, лечение которой рекомендовано проводить в амбулаторных условиях [32]. Пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа (контроль, $n = 15$) получала только стандартную терапию без применения иммуномодуляторов. Во 2-й группе ($n = 19$) применялся Б-В 7 мг 1 раз в сутки, 1 цикл на протяжении 30 дней, а затем 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) использовали азоксимера бромид (Полиоксидоний) 6 мг внутримышечно, 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день (10 инъекций на курс). Иммуномодуляторы назначались одновременно с началом стандартной (антибактериальной и симптоматической) терапии.

Измерение концентрации сывороточных/плазменных биомаркеров воспаления (TNF- α , IL-6, СРБ) проводилось в день обращения (1-й), а также на 13-й и 60-й день наблюдения.

Известно, что при развитии классического иммунного ответа организма на патоген активируются синтез и секреция целого ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и -6, хемокинов и др.). Выявленное в нашем исследовании статистически значимое повышение концентрации TNF- α ($c 26,0 \pm 5,1$ до $26,6 \pm 4,7$ пг/мл) и IL-6 ($c 32,7 \pm 6,4$ до $33,2 \pm 3,4$ пг/мл) в группах больных в 1-е сутки наблюдения, по сравнению с группой здоровых лиц, согласуется с этим утверждением [24] и соответствующими рекомендациями использовать данные цитокины как диагностические маркеры пневмококковой инфекции, а также в прогнозе степени тяжести инфекционного процесса [33–34].

Согласно полученным результатам, в 1-й день наблюдения сывороточное содержание TNF- α и IL-6 было сопоставимо у групп пациентов с ВП и статистически значимо превышало содержание соответствующих маркеров у группы здоровых (TNF- α – $2,20 \pm 0,24$ пг/мл; IL-6 – $1,40 \pm 0,19$ пг/мл соответственно в обоих случаях; $p < 0,001$). На 13-й день лечения выявлено статистически значимое снижение уровня TNF- α и IL-6 во всех группах больных по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,03$ в 1-й группе и $p = 0,01$ во 2-й и 3-й группах). Снижение уровня TNF- α и IL-6 было статистически значимо более выражено (по сравнению с 1-й группой) во 2-й группе – до $13,7 \pm 3,4$ и $22,8 \pm 3,6$ пг/мл, в 3-й группе – до $14,8 \pm 2,9$ и $23,5 \pm 3,8$ пг/мл соответственно. В 1-й группе концентрация TNF- α снизилась до $19,5 \pm 2,3$ пг/мл, IL-6 – до $28,3 \pm 3,2$ пг/мл. На 60-й день исследования отмечено дальнейшее статистически значимое снижение уровня TNF- α и IL-6 во всех группах. Максимально низкие, статистически значимо отличавшиеся от группы контроля показатели (TNF- α – $8,0 \pm 2,9$ пг/мл; IL-6 – $7,2 \pm 1,5$ пг/мл) определяемых биомаркеров воспалительной реакции выявлены у пациентов 2-й группы ($3,8 \pm 1,2$ и $4,2 \pm 1,2$ пг/мл; $p = 0,001$) и 3-й группы ($4,4 \pm 1,2$ и $4,8 \pm 1,6$ пг/мл; $p = 0,001$).

Интенсивность снижения концентрации TNF- α и IL-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена во 2-й и 3-й группах по сравнению с группой контроля. Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни для TNF- α во 2-й группе составила 44 (–64; –32)% и 85 (–89; –82)%; в 3-й группе – 28 (–40; –20)% и 82 (–86; –80)%; для IL-6 во 2-й группе – 32 (–40; –18)% и 86 (–90; –85)%, в 3-й группе – 45 (–53; –38)% и 86 (–88; –84)%. В группе контроля данный показатель для TNF- α составил 18 (–32; –8)% и 64 (–78; –56)%, IL-6 – 11 (–20; –1)% и 75 (–81; –74)%. Во 2-й группе на 60-й день наблюдения динамика снижения концентрации TNF- α была несколько выше, но без статистически значимых различий, чем в 3-й группе АБ ($p = 0,24$). Интенсивность снижения концентрации IL-6 на 60-й день во 2-й и 3-й группах не различалась ($p = 0,72$).

Выявленное нами к 13-му дню лечения снижение уровней изученных цитокинов и нормализацию их уровней к 60-му дню наблюдений, более выраженные во 2-й и 3-й группах, можно отнести к благоприятным факторам, способствующим уменьшению количества возможных осложнений. Это предположение совпадает с мнением других авторов, отмечавших благоприятное воздействие иммуотропных препаратов, в частности БЛ, на динамику провоспалительных цитокинов [35] и указывавших на сокращение дальнейшего распространения и усугубления воспалительных процессов в легких.

Проведенное нами исследование подтвердило диагностическую ценность СРБ при ВП – ранее неоднократно высказывалось предложение использо-

вать СРБ, наряду с определением уровня лейкоцитов и прокальцитонина, не только в качестве биомаркера воспаления, но и для оценки степени тяжести ВП у детей и взрослых [36–38]. Исходное содержание СРБ (в 1-й день обследования) у больных с нетяжелой ВП (объединенная группа) статистически значимо превышало его содержание у здоровых лиц: $22,08 \pm 1,98$ vs $1,50 \pm 0,83$ мг/мл ($p < 0,001$). В группах больных его значения были сопоставимы. На 13-й день лечения, по сравнению с исходным содержанием в сыворотке крови, выявлено значимое уменьшение уровня СРБ во всех группах – от 42 до 66%, однако максимальным это снижение было во 2-й группе (с $21,7 \pm 4,1$ до $7,5 \pm 3,9$ МЕ/л; $p = 0,003$) и в 3-й группе (с $21,9 \pm 1,5$ до $9,3 \pm 3,5$ МЕ/л; $p = 0,001$); соответственно уровень СРБ на 13-й день лечения в данных группах был статистически значимо ниже ($p < 0,001$ в обоих случаях), чем в группе контроля. В процентном соотношении динамика снижения концентрации СРБ к 60-му дню наблюдений была отмечена во 2-й (на 89%), в 3-й группе (на 85%) и в группе контроля (на 73%).

Все 54 обследованных пациента успешно закончили лечение ВП, нежелательных побочных эффектов в ответ на применение иммуномодуляторов у них не отмечено. Вышеизложенное позволяет заключить, что применение иммуномодуляторов способствует более сбалансированной нормализации содержания в общей циркуляции цитокинов и других факторов, активно высвобождающихся при развитии воспалительной реакции на инфекцию. Данные эффекты, безусловно, способствуют выздоровлению. В частности, быстрое и плавное снижение в крови концентрации цитокинов, СРБ защищает от развития постпневмонического фиброза легочной ткани. Поскольку в исследовании участвовали только пациенты с нетяжелой ВП, ряд изменений зафиксирован только в виде тенденций. Тем не менее совокупность выявленных достоверных изменений и тенденций подтверждает эффективность применения как бактериального, так и синтетических иммуномодуляторов для повышения эффективности терапии ВП [39].

Включение иммуномодуляторов (БЛ, азоксимера бромида) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы (TNF- α , IL-6, СРБ) на 13-й и 60-й дни, что профилактирует развитие осложнений, взаимосвязанных с последствиями гипервоспаления и способствует более быстрому выздоровлению пациентов.

Клинические аспекты иммуномодулирующей терапии при внебольничной пневмонии в остром и отдаленном периодах

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у взрослых, возникающие из-за дисбаланса между защитными механизмами легких и бактериальной нагрузкой, продолжают оставаться одной из самых

актуальных проблем общественного здравоохранения. Антибактериальное лечение может временно восстановить этот утраченный баланс, но не предотвращает рецидив инфекции. Альтернативным подходом к профилактике рецидивов инфекции является включение в комплексное лечение иммуностропных средств, обеспечивающих иммунную защиту от повторных бактериальных и вирусных инфекций [40, 41].

На сегодняшний день в научной литературе практически не представлено результатов исследований, посвященных изучению эффективности иммуномодулирующей терапии при ВП в остром и отдаленном периодах [6]. Для заполнения этого пробела нами было проведено изучение эффективности двух различных типов иммуномодуляторов для лечения нетяжелой ВП и оценки отдаленных эффектов проводимого лечения.

В исследование были включены взрослые пациенты ($n = 55$) с нетяжелой ВП. Проводили диагностику и лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у взрослых на 2021, 2022, 2023 годы» (25.08.2021). В группу с нетяжелой ВП больных отбирали по следующим клинико-объективным критериям (не менее 2 критериев из следующих): лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель с мокротой, физикальные данные (укорочение перкуторного звука, очаг крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, резкое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз $> 10 \times 10^9$ и/или сдвиг влево $> 10\%$ и подтвержденный рентгенологически (наличие очаговых легочных инфильтратов в ≤ 1 сегменте легкого). Для оценки тяжести ВП использовалась шкала CRB-65, в исследование включали пациентов с < 1 баллом, что соответствовало нетяжелому течению заболевания, подлежащему лечению в амбулаторных условиях [42, 43].

Пациенты были рандомизированы на 3 группы. 1-я группа (контрольная, $n = 15$) получала только стандартную терапию, без иммуномодулирующих препаратов. Стандартная терапия (антибактериальная и поддерживающая) соответствовала клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония взрослых» Министерства здравоохранения РФ. Она включала амоксициллин (перорально) по 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, парацетамол 500 мг при лихорадке, лазолван (перорально) по 30 мг 2 раза в сутки или ацетилцистеин по 600 мг в сутки в течение 7 дней, ингаляции беродуала через небулайзер (10–14 дней) и обильное питье. Пациенты 2-й группы ($n = 20$) дополнительно получали БЛ (Бронхо-Ваксом®) 7 мг 1 раз в день, 1 цикл на протяжении 30 дней, затем 2 цикла по 10 дней каждый с интервалом 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) дополнительно использовали азоксимера бромид (Полиоксидоний) по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем через день (10 инъекций на курс) с учетом показаний и противопоказаний согласно инструкции по применению. В контрольную группу

вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемыми группами по возрасту, сопутствующим заболеваниям, индексу массы тела, анамнезу курения.

Кашель, повышенная утомляемость, крепитация регистрировались у всех 55 больных, лихорадка отмечена у 53 чел. (96%). Повышенной потливостью страдали 44 пациента (80%) (11 в контрольной группе, 16 и 17 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,69$). Одышку при обычной физической нагрузке отмечали 43 пациента (78%) (11 в контрольной группе, 15 и 17 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,65$). У 32 пациентов (58%) выявлены боли в грудной клетке, у 21 (38%) была головная боль. Сердцебиение ощущали 14 больных (25%). У 18 пациентов (33%) был озноб. У 22 больных (40%) (8 в контрольной группе, 8 и 7 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,91$) отмечался кашель со слизисто-гноющей и гноющей мокротой. У всех пациентов наблюдались синдром консолидации легочной ткани, дискомфорт при дыхании, одышка.

В развернутом клиническом анализе периферической крови у больных выявлены следующие статистически значимые изменения, характерные для воспалительного процесса: умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, моноцитоз, увеличение СОЭ; лейкоциты $10,3 \times 10^9$ (8,8; 11,7) vs $5,2 \times 10^9$ (4; 6,4) при $p < 0,001$; моноциты – 5,4 (4,4; 6,1)% vs 4,8 (3,6; 5,8)% при $p = 0,03$; СОЭ – 27,4 (22,3; 34,6) vs 5,6 (4,2; 7,1) при $p < 0,001$.

С применением метода Каплана–Мейера оценивали влияние иммуномодулирующей терапии на продолжительность отдельных симптомов и общую продолжительность ВП. Выявлено, что общая продолжительность всех симптомов (продолжительность болезни) была меньше в группах, получавших иммуномодуляторы, по сравнению с контрольной группой (где она составляла 14 [13–15] дней): в группе БЛ – 12 [11–13] дней (разница медианы по сравнению с контрольной группой составила 2 [1–3] дня; $p < 0,001$) и 12 [11–12] дней в группе АБ (разница в медианах – 2 [1–3] дня; $p < 0,001$). Группы пациентов, получавших иммуномодуляторы статистически значимо не отличались друг от друга ($p = 0,36$). Продолжительность одышки ($p = 0,59$), крепитации ($p = 0,07$), повышенной потливости ($p = 0,11$) в группах больных статистически значимо не различалась.

Продолжительность астении (усталости) была статистически значимо короче в группах, получавших иммуномодуляторы, по сравнению с контрольной группой: 13 [12–14] vs 10 [9–11] дней во 2-й группе (разница медиан – 3 [1–4] дня; $p = 0,004$) и 10 [9–11] дней в 3-й группе (разница медиан – 3 [1–4] дня; $p = 0,001$ по сравнению с контролем). Группы пациентов, получавших иммуномодуляторы, статистически значимо не отличались друг от друга ($p = 0,69$).

Следует отметить кашель с выделением мокроты: в обеих группах, получавших иммуномодуляторы,

продолжительность этого симптома была короче, чем в контрольной группе (разница медиан с контролем составила 1 [0–3] день в группе БЛ при $p = 0,03$ и 2 [1–4] дня в 3-й группе при $p = 0,002$). Также выявлено, что продолжительность кашля с мокротой в 3-й группе была меньше, чем во 2-й: 11 [10–12] vs 12 [11–13] дней (разница медианы – 1 [0–2] день; $p = 0,05$).

Аналогичная ситуация наблюдалась и с лихорадкой: во 2-й группе продолжительность этого симптома была меньше, чем в контрольной группе (3 [2–4] vs 4 [3–5] дня, разница медиан – 1 [0–2] день; $p = 0,02$), но наиболее низкой продолжительность лихорадки была в 3-й группе: 2 [1–3] дня (разница медиан – 2 [1–2] дня по сравнению с контролем при $p < 0,001$ и 1 [0–1] день по сравнению со 2-й группой при $p = 0,05$).

На следующем этапе было проанализировано отдаленное влияние иммуномодулирующей терапии на частоту развития инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, ВП) у больных с предшествующей ВП. Наблюдение длилось 2 года. Частота таких заболеваний за 2 года наблюдения составила 47% ($n = 7$) в контрольной группе, 30% ($n = 6$) во 2-й группе ($p = 0,31$ по сравнению с контролем) и 10% ($n = 2$) в 3-й группе ($p = 0,02$ по сравнению с контролем). Отношение шансов развития заболеваний нижних дыхательных путей с поправкой на пол и возраст (в течение 2 лет после ВП) в 3-й группе составило 0,15 [0,02–0,93] при $p = 0,04$, что свидетельствует о его защитном эффекте.

Таким образом, включение иммуномодуляторов в базисную терапию нетяжелой внебольничной пневмонии вызывает уменьшение длительности симптомов, при этом БЛ и азоксимера бромид показали примерно одинаковую терапевтическую эффективность. Отдаленные эффекты иммуномодулирующей терапии показали статистически значимое снижение частоты инфекций нижних дыхательных путей в 3-й группе в течение 2 лет наблюдения, однако, учитывая небольшой объем выборки в данной работе, необходимы дальнейшие клинические исследования.

Клиническая эффективность применения препарата Иммунак-ВП-4 в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения

В исследование были включены 88 чел. в возрасте 18–25 лет из организованных коллективов (военнослужащие по призыву нового пополнения), поступивших на стационарное лечение в пульмонологическое отделение по поводу ВП легкого течения. Случайным образом больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу (основную) составили 35 пациентов с ВП легкого течения, получающих помимо базисной антибактериальной терапии

(амоксциллин + клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон [цефоперазон] по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день) препарат Иммунак-ВП-4 (И-ВП-4). Последний применялся по подкожно-назальной схеме: в 1-е сутки лечения – интраназально по 1 капле в 1 ноздрю + подкожно в дозе 0,05 мл; на 2-е сутки – интраназально по 1 капле в обе ноздри; на 3-и сутки – интраназально по 2 капли в обе ноздри; на 4-е сутки – подкожно в дозе 0,1 мл; на 7-е сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 10-е сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 13-е сутки лечения – подкожно в дозе 0,3 мл.

Во 2-ю группу (сравнения) вошли 53 пациента с ВП легкого течения, получающих только базисную антибактериальную терапию.

Для оценки воспалительного процесса у всех пациентов была изучена динамика показателей общего анализа крови исходно и на 15-е сутки. К 15-м суткам в обеих группах общее количество лейкоцитов нормализовалось, войдя в границы референсных значений, без статистически значимых различий данного параметра. При этом во 2-й группе (стандартная терапия ВП) к 15-м суткам отмечено увеличение общего числа лейкоцитов у 31,3% пациентов, в то время как в 1-й группе данное явление наблюдалось только в 21,2% случаев. Выявленная тенденция может свидетельствовать о благоприятном иммуномодулирующем эффекте И-ВП-4, заключающемся в ограничении усиления иммунного ответа на фоне имеющегося воспалительного процесса при ВП. При проведении иммунотерапии у большего процента пациентов отмечалась тенденция к снижению общего количества лимфоцитов (75,8%), по сравнению с пациентами, не получавшими И-ВП-4 (62,5%), что также является благоприятным, однако данные изменения общего числа лимфоцитов не являлись статистически значимыми.

Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й группе к 15-м суткам отмечено значимо большее число пациентов с увеличением количества моноцитов, по сравнению с пациентами из 2-й группы (42,4% случаев в 1-й группе и 14,6% – во 2-й; $p < 0,01$). Это может свидетельствовать о благоприятном иммуномодулирующем влиянии И-ВП-4 у пациентов с ВП легкого течения. Возможно, применение И-ВП-4 препятствует воздействию факторов патогенности, ингибирующих миграцию лейкоцитов, в т. ч. моноцитов, что в большем проценте случаев способствует формированию моноцитарного иммунокомпетентного состояния [18, 20, 44].

Значимый рост количества моноцитов у пациентов 1-й группы, продуцирующих IL-16, приводит к рекрутированию CD4+ T-лимфоцитов, преимущественно Th1-клеток, и ингибированию Th2-клеток, что также, по нашему мнению, благоприятно для разрешения ВП. Также известно, что моноциты и макрофаги являются основными продуцентами IL-10 в ответ на инфицирование респираторного тракта бактериальными патогенами. В свою очередь,

IL-10 активирует пролиферацию В-клеток и усиливает синтез Ig, что также благоприятно сказывается на течении внебольничной пневмонии. Следует помнить, что моноциты выполняют фагоцитарную функцию, а также уничтожают внеклеточные бактерии за счет неспецифических клеточных реакций. Это позволяет предполагать, что увеличение числа пациентов с ростом количества моноцитов на фоне иммунотерапии И-ВП-4 оказывает благоприятное влияние на течение и разрешение ВП легкого течения у военнослужащих нового пополнения [6, 45].

Несмотря на наблюдавшуюся меньшую частоту повторных респираторных заболеваний (пневмонии, острых респираторных инфекций, острого бронхита, острого риносинусита) по всем анализируемым нозологиям, статистически значимо меньшая частота отмечена только в отношении острого риносинусита и пневмонии в группе военнослужащих, получивших вакцину И-ВП-4, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию. Так, в течение 6-месячного периода наблюдения после лечения повторно пневмонию перенесли 3 пациента (9%) 1-й группы и 15 пациентов (28%) 2-й группы ($p = 0,031$), а острый риносинусит – 9 пациентов (17%) контрольной группы, в то время как в основной группе случаев острого риносинусита через 6 мес. не наблюдалось ($p = 0,010$) [46].

Назначение в комплексной терапии ВП легкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах иммуномодулятора микробного происхождения оказывает длительный (≥ 6 мес.) профилактический эффект, снижая риск развития повторной ВП и острого риносинусита.

Заключение

ВП – одна из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи при данной патологии. Снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс местного и системного иммунитета, нарушение свободнорадикального окисления вносят существенный вклад в патогенез заболевания. Это определяет необходимость комплексного подхода к лечению ВП, в т. ч. с применением иммуномодулирующих препаратов.

Иммуномодулирующая активность во многих случаях опосредована цитокинами, которые являются одними из основных активаторов функциональной активности фагоцитирующих клеток. Однако чрезмерное увеличение продукции провоспалительных цитокинов опасно для организма, так как эти медиаторы могут вызывать тяжелые патологические процессы, например септический шок. На сегодняшний день проведено достаточно исследований, посвященных изучению эффективности иммуномодулирующей терапии при ВП. Настоящая работа была направлена на изучение эф-

фективности различных типов иммуномодуляторов для лечения нетяжелой ВП и оценку отдаленных эффектов проводимого лечения с целью ознакомления специалистов с новыми данными, позволяющими улучшить качество оказания медицинской помощи на современном этапе.

Литература

1. Zaragoza R., Vidal-Cortés P., Aguilar G. et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020. 29; 24(1): 383. doi: 10.1186/s13054-020-03091-2.
2. Tsai T.A., Tsai C.K., Kuo K.C., Yu H.R. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(4): 557–565. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
3. Wu Q., di Jiang D., Minor M. et al. In vivo function of airway epithelial TLR2 in host defense against bacterial infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 300(4): 579–586.
4. Umeki S., Niki Y., Soejima R. Elastase/antielastase systems in pulmonary diseases. *Am. J. Med. Sci.* 1988; 296(2): 103–106.
5. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017; 53(6): 389–397.
6. Коровкина Е.С., Костинов М.П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 4: 101–111.
7. De Serres F., Blanco I. Role of alpha-1-antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.* 2014; 276(4): 311–335. doi: 10.1111/joim.12239.
8. Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии. *Журнал медицинских экспериментальных исследований*. 2013; 3: 111–117.
9. Subramaniam D., Steele C., Köhnlein T. et al. Effects of alpha 1-antitrypsin on endotoxin-induced lung inflammation in vivo. *Inflamm. Res.* 2010; 59(7): 571–578.
10. Meyerholz D., Lambert A., Reznikov L. et al. Immunohistochemical detection of markers for translational studies of lung disease in pigs and humans. *Toxicol. Pathol.* 2016; 44(3): 434–441. doi: 10.1177/0192623315609691.
11. Зорина В.Н., Воробьева О.Н., Зорин Н.А. Активность лактоферрина различного происхождения в отношении грамположительных кокков и *Candida albicans*. *Журнал медицинских экспериментальных исследований*. 2018; 2: 54–58.
12. Зорина В.Н. Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (1): 49–54.
13. André G., Politano W., Mirza S. et al. Combine defects of lactoferrin and lysozyme on *Streptococcus pneumoniae* killing. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 7–17. doi: 10.1016/j.micpath.2015.08.008.

14. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Гэотар-Медиа, 2014.
15. Костинов М.П., Озерецковский Н.А. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. М.: Миклош, 2004.
16. Респираторная медицина: руководство. В 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтера, 2017. Т. 2.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Выпуск XVII. М.: Видокс, 2016.
18. Костинов М.П., Поддубикова А.М., Магаршак О.О., Поддубиков А.В. Применение бактериальной терапевтической вакцины Иммуовак-ВП4 в лечении поллинозов. Терапевтический архив. 2018; 90(3): 16–20. doi: 10.26442/terarkh201890316-20.
19. Серова Т.А., Бишева И.В., Фошина Е.П., Слатинова О.В. Динамика бактериальных антител у взрослых и детей при местном применении терапевтической вакцины Иммуовак-ВП-4. Российский аллергологический журнал. 2018; 15(1–2): 90–92.
20. Костинов М.П., Зорин Н.А., Кажарова С.В., Зорина В.Н. Сравнительный эффект влияния иммуномодуляторов на концентрации ингибиторов гидролаз и лактоферрина при внебольничных пневмониях у взрослых. Медицинская иммунология. 2020; 22(4): 791–798. doi: 10.15789/1563-0625-СЕО-1548.
21. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
22. Schaad U.B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14: 74–77. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
23. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 2: 100–109.
24. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б. и др. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях. Медицинская иммунология. 2007; 9(6): 605–612.
25. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 1-е изд. М.: АТМО, 2016.
26. Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А. и др. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19. Пульмонология. 2022; 32(5): 716–722. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-716-727.
27. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / под ред. А.Г. Чучалина, О.А. Свитич, М.П. Костинова. М.: МДВ, 2022.
28. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В. и др. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив. 2020; 92(4): 57–63. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000590.
29. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 4: 80–84.
30. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6(19): 24–27.
31. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 2-е изд., доп. М.: МДВ, 2018.
32. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; 14(4): 13–48.
33. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with diseases everity in community-acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News.* 2018; 284: 103–108.
34. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et.al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(1): 169–176. doi: 10.1002/ppul.24533.
35. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxomin prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2005; 19(113): 625–629.
36. Li W.Q., Chen Y., Liu T.J. et.al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients. *Clin. Lab.* 2020; 66 (5). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008.
37. Omran A., Ali M., Saleh M. H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018. 12(4): 1644–1650. doi: 10.1111/crj.12723.
38. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and

prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. Arch. Gerontol. Geriatr. 2019; 80: 53–57. doi: 10.1016/j.

39. Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В. и др. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией. Туберкулез и болезни легких. 2021; 99(4): 36–43. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43.

40. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Костинова М.П., М.: Медицина для всех; 1997.

41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Вып. XVI. М., 2015.

42. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12(3): 186–125.

43. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (ИАКМАХ). 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.

44. Фошина Е.П., Костинов М.П., Поддубиков А.В. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 2: 129–133. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133/

45. Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Оценка эффективности вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах. Практическая медицина. 2013; 5: 110–113.

46. Костинов М.П., Татевосов В.Р., Протасов А.Д., Гайнитдинова В.В., Сизов А.В. Вакцинация

против *Staphylococcus aureus* и некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения. Медицинский вестник МВД. 2021; CXV(6): 23–29. doi: 10.52341/20738080_2021_115_6_23.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Гайнитдинова Виля Вилевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Зорина Вероника Николаевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА; тел.: (812) 372-51-23; e-mail: nilimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>)

Научное издание

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией академика РАН *А.Г. Чучалина*

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 2

Главный редактор – *А.Г. Чучалин*
Руководитель проекта – *Д.Г. Солдатов*
Дизайн и верстка – *А.С. Резниченко*
Корректор – *О.В. Дергачева*
Перевод – *Е.П. Чашникова*
Выпускающий редактор – *О.В. Дергачева*

ООО «ПульмоМедиа»
121087, Россия, Москва, ул. Барклай, д. 6, стр. 5, помещ. 8н
russianpulmonology.ru

Подписано в печать 12.07.2024. Формат 60×90 1/8.
Гарнитура Newton. Усл. печ. л. 91,75.

ISBN 978-5-6048754-6-9



9 785604 875469