

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 31, N1, 2021



Молекулярные механизмы патогенеза бронхиальной астмы  
в сочетании с полипозным риносинуситом

Фармокологические взаимодействия лекарственных препаратов  
в терапии внебольничной пневмонии

Гиперчувствительный пневмонит







**Чучалин Александр Григорьевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Начало 2021 года ознаменовалось приятным событием – журналу «Пульмонология» присужден знак отличия «Золотой фонд прессы-2021» I степени. Эта награда способствует повышению рейтинга нашего издания и расширению авторской и читательской аудитории. Разрешите поздравить Вас с достигнутым успехом!

Первый номер журнала посвящен актуальным вопросам респираторной медицины, в частности тяжелой форме бронхиальной астмы (БА).

Так, целью исследования О.М.Курбачевой и соавт. «Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом» явилось изучение особенностей воспаления при сочетании БА и полипозного риносинусита (ПРС). На основе данных о локальной и системной экспрессии генов цитокинов сделан вывод о том, что локальный иммунный ответ в большей степени изменяется при ПРС, в дальнейшем эти изменения происходят также на системном уровне, но в меньшей степени.

Из-за высоких показателей смертности в мире не менее актуальной становится потребность в безопасном и эффективном лечении COVID-19, при этом выбор лекарственных средств, входящих в схемы лечения, основан на механизме их действия и потенциальных взаимодействиях. Результаты исследования В.В.Гайнитдиновой и соавт. «Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии» свидетельствуют об эффективности включения N-ацетилцистеина в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Целью исследования Е.В.Крюкова и соавт. «Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19» явилась оценка неравномерности легочной вентиляции (НЛВ) методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19, и выявление взаимосвязи индекса легочного клиренса с другими функциональными показателями системы дыхания. Установлено, что исследование НЛВ целесообразно проводить у лиц, у которых после перенесенной новой коронавирусной инфекции, протекающей с поражением легких, на фоне жалоб на одышку при незначительных физических нагрузках показатели традиционных функциональных исследований системы дыхания сохраняются в пределах нормальных значений.

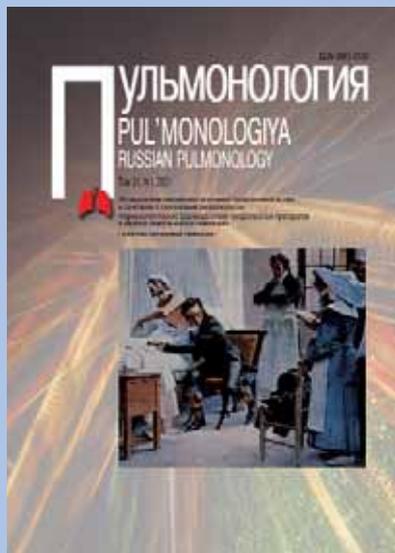
Табакокурение относится к наиболее распространенным и трудно поддающимся контролю факторам риска хронических неинфекционных заболеваний, лидирующих в структуре смертности населения. По данным работы В.А.Невзоровой и соавт. «Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков» показана связь между интенсивностью курения, развитием ограничений воздушного потока и повреждением сосудистого эндотелия с ускоренным развитием атеросклероза. Выявлено, что продукты сгорания табака, вызывающие доклиническое поражение миокарда, являются факторами риска развития ограничений воздушного потока и системной сосудистой дисфункции.

В реальной клинической практике проблема достижения контроля над БА, несмотря на существенное расширение терапевтических возможностей, остается нерешенной. По результатам исследования З.Р.Айсанова и соавт. «Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества» продемонстрирован новый подход к ингаляционной базисной терапии БА при применении фиксированной комбинации индакатерола ацетата / гликопиррония бромид / мометазона фууроата с однократным режимом дозирования. Этот способ лечения помогает реализовать потенциал базисной ингаляционной терапии БА и упростить достижение контроля над заболеванием в повседневной клинической практике.

Необходимым предварительным условием проведения медицинского вмешательства является подписание пациентом добровольного информированного согласия. В статье А.Г.Чучалина «Добровольное информированное согласие» затронуты исторические вопросы становления данной проблемы в современном здравоохранении. Вызовы XXI в. еще более заострили вопросы этического образования общества, мониторинга событий, подготовки этических деклараций при проведении научных исследований. Создание стройной системы принятия этических решений следует отнести к проблеме национальной безопасности нашего государства.

Главный редактор

А.Г.Чучалин



Лаэзник выслушивает больного туберкулезом в больнице Некер (1816)  
Теобальд Шартран (*Theobald Chartran*, 1849–1907),  
настенное панно, перистиль в здании Сорбонны (1889)



## Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского  
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90  
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Пульмонология» внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS, Российский индекс научного цитирования, EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International Periodicals Directory, INIS Collection Search, NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library, CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,  
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,  
редакция журнала «Пульмонология»  
тел.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.  
Научный редактор – Авдеев С.Н.  
Редактор – Чучверва Л.В.  
Компьютерная верстка – Хавкина О.В.  
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 16.02.2021  
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.  
Цена свободная  
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»  
152900, Ярославская обл., Рыбинск,  
ул. Орджоникидзе, 57  
©Пульмонология, 2021

## Содержание

### Передовая статья

- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И.,  
Никольский А.А., Савушкина Е.Ю., Хаитов М.Р.  
Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы  
в сочетании с полипозным риносинуситом .....7

### Оригинальные исследования

- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М., Берикханов З.Г.-М., Медведева И.В.,  
Горбачева Т.Л.  
Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой  
COVID-ассоциированной пневмонии .....21
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц.  
Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания  
азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19 .....30
- Жукова О.В., Хорошавина Е.С., Руина О.В., Хазов М.В.  
Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии  
внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных  
баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий) .....38
- Конищева А.Ю., **Геразиева В.Б.**, Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П.  
Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы  
и хронической обструктивной болезни легких .....46
- Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Богданов Д.Ю., Бондарева Ж.В.  
Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения  
сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков .....57

### Клиническая фармакология

- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель А.А., Емельянов А.В.,  
Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М.,  
Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Титова О.Н.  
Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония  
и мометазона фуората в терапии бронхиальной астмы.  
Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества .....66
- Лещенко И.В., Мещерякова А.С.  
Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами  
пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....75

### Обзоры

- Авдеев С.Н.  
Гиперчувствительный пневмонит .....88
- Наумов А.Г., **Павлуни А.В.**  
Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*:  
есть ли шанс победить? .....100

### Заметки из практики

- Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Устинова А.И., Морев А.В., Кракауэр Э.Л., Абузарова Г.Р.,  
Коннор С.Р., Чистяк М., Куняева Т.А., Майкалсон С.  
Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии  
идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение  
в отделении паллиативной помощи) .....109

### Хроника. Информация

- Чучалин А.Г.  
Добровольное информированное согласие .....116
- Авторский указатель статей, опубликованных в 2020 г. ....121

# Contents

## Editorial

- Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A., Savushkina E.Yu., Khaitov M.R.*  
Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma .....7

## Original studies

- Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G.-M., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L.*  
N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderately severe COVID-associated pneumonia .....21
- Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.C.*  
Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test .....30
- Zhukova O.V., Khoroshavina E.S., Ruina O.V., Khazov M.V.*  
Pharmacological drug interactions in the treatment of community-acquired pneumonia in hospital settings (based on electronic databases of reported drug interactions) .....38
- Konishcheva A.Yu., [Gervazieva V.B.], Osipova G.L., Ospel'nikova T.P.*  
The autoreactivity phenomenon in the pathogenesis of asthma-COPD overlap .....46
- Nezvorova V.A., Kondrashova E.A., Bogdanov D.Yu., Bondareva Z.V.*  
Early signs of airflow restriction and cardiovascular damage in conditionally healthy smokers .....57

## Clinical pharmacology

- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Emel'yanov A.V., Ignatova G.L., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Titova O.N.*  
The position of the fixed combination of indacaterol, glycopyrronium, and mometasone furoate in the management of bronchial asthma. The Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society .....66
- Leshchenko I.V., Meshcheryakova A.S.*  
Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....75

## Reviews

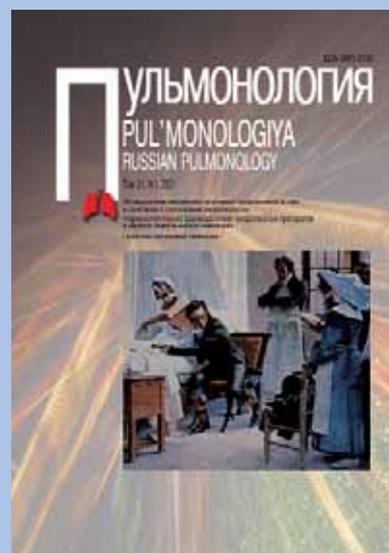
- Avdeev S.N.*  
Hypersensitivity pneumonitis .....88
- Naumov A.G., [Pavlunin A.V.]*  
Mechanisms of development of medicine stability *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win? .....100

## Notes

- Nezvorova D.V., Sidorov A.V., Ustinova A.I., Morev A.V., Krakauer E.L., Abuzarova G.R., Connor S.R., Chwistek M., Kunyaeva T.A., Michaelson S.*  
Refractory Dyspnea in a Patient with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Palliative Care unit Case Study) .....109

## Chronicle. Information

- Chuchalin A.G.*  
Voluntary informed consent .....116
- Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2020 .....121



Laennec listens to a tuberculosis patient in Necker Hospital, 1816

Theobald Chartran (1849–1907), wall panel, peristyle in the Sorbonne building, 1889



## Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990  
Established at 1990. Publishes 6 issues annually

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

### The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657  
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (925) 744-72-98

e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Oksana V. Khavkina

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 16.02.2021

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk, Yaroslavl region,  
152900, Russia

©Pulmonology, 2021

## Редакционная коллегия

### Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

## Члены редакционной коллегии

**Авдеев Сергей Николаевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

**Айсанов Заурбек Рамазанович**, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

**Валипур Аршанг**, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

**Васильева Ирина Анатольевна**, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

**Васильева Ольга Сергеевна**, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

**Визель Александр Андреевич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

**Геппе Наталья Анатольевна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Гущин Игорь Сергеевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

**Дворецкий Леонид Иванович**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Демко Ирина Владимировна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Воино-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

**Зайцева Ольга Витальевна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

## Editorial board

### Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

### Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

### Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

## Editorial Members

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Arschang Valipour**, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

**Irina A. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthysiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthysiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Ol'ga S. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**Aleksandr A. Vixel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

**Natal'ya A. Geppe**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Igor' S. Gushchin**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

**Leonid I. Dvoretzkiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

**Ol'ga V. Zaytseva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Игнатова Галина Львовна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

**Илькович Михаил Михайлович**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

**Козлов Роман Сергеевич**, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

**Котляров Петр Михайлович**, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Маглакелидзе Тамаз**, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

**Миравитлс Марк**, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

**Овчаренко Светлана Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

**Поппер Гельмут**, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

**Синопальников Александр Игоревич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

**Соодаева Светлана Келдибековна**, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биологии НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Сооронбаев Талантбек Маратбекович**, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

**Стручков Петр Владимирович**, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

**Тарабрин Евгений Александрович**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского, Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

**Mikhail M. Il'kovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

**Roman S. Kozlov**, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Tamaz Maglakelidze**, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Regionl Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

**Marc Miravitlles**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

**Vera A. Nevzorova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No. 1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Helmut H. Popper**, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

**Svetlana K. Soodaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Talantbek M. Sooronbaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

**Petr V. Struchkov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy A. Tarabrin**, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Чернеховская Наталья Евгеньевна**, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

**Черняев Андрей Львович**, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Шмелев Евгений Иванович**, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

## Редакционный совет

**Дирексманн Райнер**, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

**Кириллов Михаил Михайлович**, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинико-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

**Кокосов Алексей Николаевич**, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Лещенко Игорь Викторович**, д. м. н., профессор кафедры физиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

**Массард Жильбер**, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

**Масуев Кубатай Аскандарович**, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

**Перельман Юлий Михайлович**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

**Суханова Галина Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

**Трофимов Василий Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Чернурузкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Трубников Георгий Викторович**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

**Шапорова Наталия Леонидовна** – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Шойхет Яков Нахманович**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

**Natal'ya E. Chernekhovskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

## Editorial Council

**Rainer Dierkesmann**, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

**Mikhail M. Kirillov**, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

**Aleksey N. Kokosov**, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

**Gilbert Massard**, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

**Kubatay A. Masuev**, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

**Yuliy M. Perel'man**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

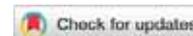
**Galina I. Sukhanova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

**Vasily I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernomirski Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

**Georgiy V. Trubnikov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

**Nataliya L. Shapорова**, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

**Yakov N. Shoykhet**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)



# Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом

О.М.Курбачева<sup>1</sup>, М.Е.Дынева<sup>1</sup>✉, И.П.Шиловский<sup>1</sup>, Е.Л.Савлевич<sup>2</sup>, В.И.Ковчина<sup>1</sup>, А.А.Никольский<sup>1</sup>, Е.Ю.Савушкина<sup>3</sup>, М.Р.Хаитов<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

## Резюме

В настоящее время бронхиальная астма (БА) в сочетании с полипозным риносинуситом (ПРС) рассматривается как отдельный фенотип, где дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов играет ведущую роль в развитии воспаления. **Целью** исследования явилось изучение особенностей воспаления при сочетании БА и ПРС на основе данных о локальной и системной экспрессии генов цитокинов. **Материалы и методы.** В исследование включены добровольцы ( $n = 96$ ), которые были распределены в 4 группы: 1-я («Норма») – здоровые лица; 2-я – лица с аллергической БА (аБА) в сочетании с ПРС («аБА + ПРС»); 3-я – неаллергической БА (нБА) в сочетании с ПРС («нБА + ПРС»); 4-я – «ПРС без БА». У всех участников выполнены клинико-лабораторные, инструментальные и аллергологические обследования, а также гистологическое исследование ткани полипа. Полученные образцы мононуклеарных клеток периферической крови (*peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) и ткань полипа) изучались на предмет экспрессии генов *il-1 $\beta$* , *il-4*, *il-5*, *il-6*, *il-10*, *il-13*, *il-17f*, *il-37*, *ifn- $\gamma$* , *tnf- $\alpha$* , *tgf- $\beta$* , при этом экспрессия генов *tslp*, *il-25* и *il-33* изучалась только в ткани полипа. Также изучена экспрессия факторов транскрипции (GATA3 и ROR $\gamma$ t) в PBMC. **Результаты.** Патогенез БА в сочетании с ПРС характеризуется локальной дисрегуляцией про- и противовоспалительных цитокинов Th1-, Th2- и Th17-иммунного ответа. При этом высокая экспрессия гена *il-37*, в особенности при нБА в сочетании с ПРС, возможно, свидетельствует о «запуске» противовоспалительного компенсаторного механизма. Полученные результаты также коррелировали с данными экспрессии генов-факторов транскрипции в стимулированных PBMC. Показано также, что сочетание БА и ПРС способствует утяжелению течения обоих заболеваний, а при сочетании нБА и ПРС имеет признаки более выраженного эозинофильного воспаления, что является неблагоприятным прогностическим фактором. **Заключение.** Таким образом, по данным сравнения уровней локальной и системной экспрессии цитокинов у пациентов с БА в сочетании с ПРС, сделан вывод о том, что локальный иммунный ответ в большей степени изменен при ПРС, в дальнейшем эти изменения происходят также на системном уровне, но в меньшей степени.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полипозный риносинусит, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, экспрессия генов, факторы транскрипции.

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

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272.

Для цитирования: Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А., Савушкина Е.Ю., Хаитов М.Р. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

## Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma

Oksana M. Kurbacheva<sup>1</sup>, Miramgul' E. Dyneva<sup>1</sup>✉, Igor' P. Shilovskiy<sup>1</sup>, Elena L. Savlevich<sup>2</sup>, Valeriya I. Kovchina<sup>1</sup>, Aleksandr A. Nikol'skiy<sup>1</sup>, Elizaveta Yu. Savushkina<sup>3</sup>, Musa R. Khaitov<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115522, Russia
- <sup>2</sup> Central State Medical Academy, the President of Russian Federation Administrative Department: ul. Marshala Timoshenko 19, build. 1A, Moscow, 121359, Russia
- <sup>3</sup> M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shechepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

## Abstract

The combination of bronchial asthma (BA) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is currently considered a separate phenotype with dysregulation of pro- and anti-inflammatory cytokines as one of the leading causes of inflammation. **The aim** of this study was to investigate the local and systemic inflammatory process in patients with BA associated with CRSwNP. **Methods.** The study enrolled 96 volunteers divided into 4 groups: the 1<sup>st</sup> was healthy control (Normal); the 2<sup>nd</sup> had allergic BA associated with CRSwNP; the 3<sup>rd</sup> had nonallergic BA associated with CRSwNP; the 4<sup>th</sup> had CRSwNP without BA. All participants of the study underwent clinical, laboratory, instrumental, and histological examinations. The expression of *il-1 $\beta$* , *il-4*, *il-5*, *il-6*, *il-13*, *il-37*, *il-17f*, *ifn- $\gamma$* , *tnf- $\alpha$*  and *tgf- $\beta$*  genes was assessed in the peripheral blood mononuclear cells – PBMC and in the polyp tissue using RT-PCR. We also estimated the expression of *tslp*, *il-25* and *il-33* in the polyp tissue and expression of *GATA3* and *ROR $\gamma$ t* transcription factors in PBMC. **Results.** The pathogenesis of BA associated with CRSwNP is characterized by the dysregulation of the local pro- and anti-inflammatory cytokines of the Th1-, Th2-, Th17- immune response. Moreover, the high expression of *il-37*

gene in patients with BA associated with CRSwNP, and especially in patients with not-allergic BA associated with CRSwNP, probably indicates the «inclusion» of the compensatory mechanism. In addition, BA associated with CRSwNP is characterized by severe course of both diseases. A nonallergic BA associated with CRSwNP is characterized by more pronounced eosinophilic inflammation, which is an unfavorable prognostic factor.

**Conclusion.** Thus, a comparison of the levels of local and systemic cytokine expression in patients with BA associated with CRSwNP led to the conclusion that CRSwNP affects the local immunity more than systemic immunity. However, the latter is affected to some extent in the long-term as well.

**Key words:** bronchial asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, gene expression, transcription factor.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study was financially supported by the Russian Science Foundation grant No.19-15-00272.

For citation: Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A., Savushkina E.Yu., Khaitov M.R. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 7–19 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, основу которого составляет хронический воспалительный процесс. В мире БА страдают 4–18 % населения; в России заболеваемость БА составляет 5–8 %. БА наносит существенный ущерб экономикам стран мира; на борьбу с этим заболеванием в странах Евросоюза расходуется около 17 млрд евро ежегодно, а в России – около 13 млрд руб. [1–3].

Многочисленные сопутствующие заболевания у пациентов с БА могут оказывать существенное влияние на ее течение. Наиболее часто у пациентов с БА наблюдаются заболевания верхних дыхательных путей, в частности, полипозный риносинусит (ПРС) [4–6].

ПРС – это тяжелое гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов рассматривается как один из ведущих факторов развития ПРС [5].

ПРС в России страдают около 1 500 000 человек, в США – 30–35 млн; согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу и назальным полипам (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis – EPOS*), ПРС встречается у 2,0–4,3 % населения Европы [7, 8]. Необходимо отметить, что частота встречаемости полипов у больных БА коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, по данным многочисленных исследований показано, что БА способствует рецидивирующему формированию полипов, а при наличии полипов увеличивается частота обострений БА, тем самым создавая значительные проблемы при их диагностике и лечении [9, 10].

На сегодняшний день ПРС рассматривается как фактор риска формирования тяжелой, плохо контролируемой БА. По всей видимости, воспаление верхних дыхательных путей поддерживает воспаление нижних дыхательных путей, и наоборот [2, 11], поэтому таким пациентам чаще необходима госпитализация для купирования обострения БА, а лечение более продолжительно [3, 12].

Молекулярные механизмы воспаления при сочетании БА и ПРС имеют определенные особенности, оказывающие влияние на выбор терапии, поэтому знание механизмов воспаления и запускающих их факторов может обеспечить успешную диагностику

и лечение в будущем. В литературе часто описываются особенности локальной и системной дисрегуляции про- и противовоспалительных цитокинов при БА и ПРС [13], но информация об изучении данного феномена при сочетании БА и ПРС практически отсутствует. Однако вопрос о преобладании локального или системного воспаления при неаллергической (нБА) и аллергической (аБА) БА в сочетании с ПРС остается открытым, т. к. результаты последних исследований оказались противоречивыми, порождая множество других вопросов.

Целями исследования явились не только клиническая характеристика пациентов, но и оценка степени эозинофильноклеточной инфильтрации полипозной ткани, а также изучение уровней экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, Th1-, Th2-, Th17-цитокинов в клетках периферической крови и ткани полипа, а также генов *il-25*, *il-33*, *tslp* в ткани полипа и факторов транскрипции (GATA3 и RORgt) в мононуклеарных клетках периферической крови (*peripheral blood mononuclear cells – PBMC*).

## Материалы и методы

В исследование включены взрослые добровольцы ( $n = 96$ ), которые на основании критериев включения / исключения распределены в 4 группы: 1-я («Норма») – здоровые лица; 2-я – лица с аБА в сочетании с ПРС («аБА + ПРС»); 3-я – больные нБА в сочетании с ПРС («нБА + ПРС»); 4-я – пациенты с ПРС без БА. При включении в исследование добровольцами подписано устное и письменное информированное согласие (формы информации для больного и информированного согласия) на участие в исследовании.

У всех добровольцев выполнялись клинико-лабораторное, инструментальное и аллергологическое обследование, включающее клинический анализ крови, определение общего иммуноглобулина (Ig) E, спирометрия, сбор аллергологического анамнеза и кожные прик-тесты с использованием диагностических аллергенов. Контроль над БА оценивался на основании данных опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-7*), а качество жизни добровольцев – опросника качества жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*).

Наличие двустороннего ПРС подтверждено при эндоскопическом исследовании полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух. Оценка контроля ПРС проводилась с использованием опросника контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-nasal outcome test – 22 questions* (SNOT-22)). Всем добровольцам проведена эндовидеоскопическая полипотомия, а у группы здоровых добровольцев осуществлялся хирургический забор фрагментов слизистой оболочки задних концов нижних носовых раковин при проведении плановой конхотомии.

**Гистологическое исследование.** Исследование проводилось при помощи микроскопа *Zeiss Axio Scope A1* (*Carl Zeiss*, Германия) при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$ . Оценивались эпителиальная выстилка полипа или его фрагментов, состояние желез, выраженность отека и фибрирования стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации, которые определялись не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения (п. з.) при увеличении микроскопа  $\times 400$ . По количественным показателям числа эозинофилов и нейтрофилов в воспалительном инфильтрате определялся эозинофильно-нейтрофильный инфильтрат (ЭНИ) при помощи следующей формулы:

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 п. з.}}{\text{среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 п. з.}}$$

**Подготовка образцов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (РВ).** Замороженные образцы тканей разрезались на маленькие кусочки и помещались в специальные пробирки для гомогенизации, содержащие лизирующий буфер, которые в дальнейшем гомогенизировались при 45 000 об. / мин. Пробирки с гомогенатами центрифугировались, затем отбирался надосадок, из кото-

рого выделялась РНК с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот QIAGEN (Германия). При помощи реагентов для проведения обратной транскрипции ОТ-01 («Синтол», Россия) выделена кДНК для ПЦР РВ, которая проводилась с использованием прибора *ICycler iQ5* (*Bio-Rad*, США).

Статистический анализ фактических данных проводился при помощи пакета статистических программ *Statistica 12.0*. На основании W-критерия Шапиро–Уилка проверялась нормальность распределения представленных групп. В процессе анализа выяснилось, что большинство показателей в каждой группе не подчиняются нормальному распределению, поэтому данные приводились в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля (*Me* (Q25 %; Q75 %)). Сравнение независимых групп проводилось с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса для оценки значимой межгрупповой изменчивости более чем в 2 группах, а дальнейшее сравнение между группами проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для анализа связи 2 числовых показателей использовалась ранговая корреляция Спирмена. Корреляция считалась достоверной при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика групп добровольцев

Во всех исследуемых группах преобладали женщины, лишь в группе «ПРС без БА» соотношение женщин и мужчин составило 45,83 : 54,17 % соответственно (табл. 1). Средняя продолжительность БА составила 13 (4,0; 23,0) лет для 2-й группы («аБА + ПРС»), 7,5 (4,50; 17,0) года – для 3-й («нБА + ПРС»). Статистически значимых различий не наблюдалось. Средняя продолжительность ПРС у лиц 2-й груп-

**Таблица 1**  
**Характеристика участников исследования**  
**Table 1**  
**The characteristics of research participants**

Характеристика	Группы			
	«Норма» (1-я)	«аБА + ПРС» (2-я)	«нБА + ПРС» (3-я)	«ПРС без БА» (4-я)
Число субъектов	24	24	24	24
Пол, n (%):				
• женщины	13 (54,17)	20 (83,33)	18 (75,0)	11 (45,83)
• мужчины	11 (5,83)	4 (16,67)	6 (25,0)	13 (54,17)
Возраст, годы	26,0 (24,0; 37,0)	54,0 (37,0; 62,0)	52,50 (41,0; 65,50)	51,50 (39,50; 59,50)
Общий IgE	15,2 (7,9; 35,0)	66,3 (50,3; 227,1)	99,7 (61,7; 201,9)	36,6 (12,3; 58,4)
Эозинофилы, $10^9$ клеток / л	0,08 (0,04; 0,13)	0,43 (0,22; 0,522)*	0,84 (0,56; 1,13)*,***	0,33 (0,18; 0,42)
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,51 (3,23; 3,77)	2,57 (1,96; 3,03)*, **	2,12 (1,53; 2,33)*,***, **	3,4 (2,69; 4,29)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	81,25 (78,37; 88)	69,74 (59,38; 73,93)*, **	69,92 (54,72; 72,69)*, **	76,54 (72,48; 79,6)*
Дебют, годы:				
• ПРС		43,0 (26,50; 52,0)	40,5 (33,50; 51,50)	40,0 (30,0; 49,0)
• БА		38,0 (26,0; 46,50)	41,50 (31,0; 51,0)	
Продолжительность, годы:				
• БА		13,0 (4,0; 23,0)	7,5 (4,50; 17,0)	
• ПРС		9,0 (4,0; 16,0)	9,0 (4,0; 17,0)	7,50 (5,0; 21,0)

Продолжение табл. 1 см. на стр. 10

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 9

Число обострений БА за последние 12 мес., %:			
• 1	50,00	41,67	
• 2	20,83	25,00	
• 3		4,17	
• $\geq 4$		20,83	
Общее число добровольцев с обострениями за 12 мес., %	70,83	91,67***	
Число госпитализаций по поводу БА в течение последних 12 мес., %:			
• 1	75,10	41,67	
• 2	8,33	12,50	
• 3		8,33	
• $\geq 4$		4,17	
Общее число госпитализированных добровольцев, %	83,43	66,67	
Курсы сГКС, %	58,33	62,50	
FESS $\geq 4$ раз за весь период болезни, %	66,67	79,17	54,17

Примечание: Ig – иммуноглобулин; БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая БА; нБА – неаллергическая бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды; FESS (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*) – эндоскопическая полипотомия носа; статистически значимые отличия от: \* – 1-й ( $p \leq 0,05$ ), \*\* – 4-й ( $p \leq 0,05$ ), \*\*\* – 2-й групп.

Note: statistically significantly different from: \*, 1<sup>st</sup> Group ( $p \leq 0.05$ ); \*\*, 4<sup>th</sup> Group ( $p \leq 0.05$ ); \*\*\*, 2<sup>nd</sup> Group.

пы («аБА + ПРС») составило 9 (4,0; 16,0) лет, 3-й («нБА + ПРС») – 9 (4,0; 17,0) лет, 4-й («ПРС без БА») – 7,5 (5,0; 21,0) года без статистически значимых различий между данными группами. В большинстве случаев аБА диагностирована раньше ПРС, при этом средний возраст добровольцев составлял 38 (26,0; 46,50) лет, а в дальнейшем с промежутком  $\leq 5$  лет диагностирован ПРС в возрасте 43,0 (26,50; 52,0) года. В 3-й группе («нБА + ПРС») зафиксировано, что такие симптомы, как заложенность носа, являлись первыми жалобами до установления диагноза БА, что говорит о взаимосвязи данных заболеваний.

В группе «аБА + ПРС» в основном встречалась полисенсibilизация (круглогодичные и пыльцевые аллергены) – 41 %, сенсibilизация к пыльцевым аллергенам составила 32 %, а к круглогодичным аллергенам – 27 %. Уровень общего IgE в сыворотке крови у лиц с нБА + ПРС составил 99,7 (61,7; 201,9) МЕ / мл и был значительно выше ( $p = 0,022$ ) по сравнению с 1-й группой («Норма») – 15,2 (7,9; 35,0) МЕ / мл, при этом статистически значимые отличия ( $p = 0,021$ ) наблюдались при сравнении с группой «ПРС без БА» – 36,6 (12,3; 58,4) МЕ / мл (см. табл. 1). При анализе результатов лабораторного обследования установлено также, что в периферической крови у лиц с нБА + ПРС абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в 5 и 9 раз по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,000001$ ) и «аБА + ПРС» ( $p = 0,0002$ ) соответственно (см. табл. 1).

По данным спирометрии (см. табл. 1), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л) у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и группы «нБА + ПРС» был статистически значимо ниже по сравнению с больными как 1-й группы («Норма») ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,000002$  соответственно), так и группы «ПРС без БА» ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,00004$  соответственно). С другой стороны, наибольшее снижение ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,022$ ) отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС») по

сравнению с лицами группы «аБА + ПРС». Данный факт объясняется более выраженным воспалением и, следовательно, тяжелым течением нБА. Соотношение показателей ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %) у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и «нБА + ПРС» также снижено по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы («Норма») ( $p = 0,000001$ ;  $p = 0,000001$  соответственно) и «ПРС без БА» ( $p = 0,0002$ ;  $p = 0,000008$  соответственно), что говорит об утяжелении течения БА при сочетании с ПРС (см. табл. 1). Отмечено статистически значимое снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ в группе «ПРС без БА» по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,004$ ), что, возможно, свидетельствует об уже имеющемся влиянии воспаления при ПРС на нижние отделы дыхательных путей, что подтверждает концепцию единства дыхательных путей.

Все участники исследования получали соответствующую терапию БА (IV степень согласно классификации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative on Asthma*, GINA)) [13]. Проводился мониторинг комплаенса и техники ингаляции. Стоит отметить, что лица группы «ПРС без БА» не получали системные глюкокортикостероиды (сГКС), в то время как в анамнезе у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и «нБА + ПРС» таковые отмечены. Кроме того, добровольцы группы «нБА + ПРС» ( $n = 6$ ) постоянно получали пероральные ГКС в средней дозе 8 мг метилпреднизолона в сутки. Однако несмотря на проводимую терапию, сочетание БА и ПРС характеризовалось менее контролируемым течением.

Также проанализирована частота обострений БА и госпитализаций по этой причине, хирургических вмешательств (эндоскопическая полипотомия носа (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*) – FESS) за весь период заболевания ПРС (согласно предложению Европейского ринологического исследователь-

ского форума). Общее число госпитализаций по поводу БА у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») составил 83,43 %, что значительно выше по сравнению с группой «нБА + ПРС» (66,7 %), но статистически значимых изменений не выявлено. При этом частота госпитализаций > 2 раз за 12 мес. отмечена в 3-й группе («нБА + ПРС») в отличие от пациентов группы «аБА + ПРС», у которых преимущественно (59,0 %) зарегистрированы однократные госпитализации (см. табл. 1). Полученные данные коррелируют с частотой обострений БА, тем самым у пациентов с БА в сочетании с ПРС отмечалось тяжелое течение, что и способствовало увеличению объема лечения сГКС (табл. 1). Однако сочетание нБА и ПРС характеризуется более тяжелым и неконтролируемым течением БА, приводящим к частым обострениям и госпитализациям соответственно. При сравнении общего числа добровольцев с обострениями выявлено статистически значимое ( $p = 0,052$ ) увеличение именно в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группой «аБА + ПРС».

Если же говорить о терапии ПРС, то пациенты группы «ПРС без БА» получали интраназальные ГКС (мометазона фураат 200 мг в сутки) в течение 3 мес., а в дальнейшем при улучшении течения ПРС лечение приостанавливалось и проводилось промывание полости носа солевыми растворами. Добровольцы с БА в сочетании с ПРС получали курсовую терапию сГКС по поводу обострений БА, что в свою очередь приводило к улучшению течения ПРС. Также назначались интраназальные ГКС, в дальнейшем оценивалась эффективность проводимой терапии, при этом в случае неконтролируемого течения ПРС проводилось оперативное лечение.

При оценке частоты хирургических вмешательств показано, что наибольшее число полипотомий, проводившихся > 4 раз за весь период болезни, отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группами «аБА + ПРС» и «ПРС без БА» (см. табл. 1). В данном случае можно говорить о том, что БА оказывает прямое влияние на ПРС, являясь условием агрессивного течения заболевания, резистентного к стандартной терапии.

## Оценка состояния контроля над бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом

Согласно данным опросника ACQ-7, у пациентов всех исследуемых групп БА не поддавалась контролю при сравнении лиц с аБА и нБА как в сочетании с ПРС, так и без такового. Наиболее высокие показатели были отмечены в 3-й группе («нБА + ПРС») – 2,25 (1,75; 3,0) балла, что статистически значимо отличается от таковых в группе «аБА + ПРС» ( $p = 0,038$ ) (табл. 2). По результатам теста оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22*) отмечено, что тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству набранных баллов. При оценке выраженности симптомов риносинусита статистически значимых изменений не выявлено, у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») результат SNOT-22 составил 57,5 (53,0; 63,5) балла, что выше такового у пациентов других исследуемых групп. При исследовании качества жизни при помощи вопросника AQLQ наиболее низкие показатели всех шкал, по которым оценивалось качество жизни, выявлены у лиц группы «нБА + ПРС» по сравнению с таковыми в других группах (см. табл. 2). У пациентов отмечались ограничения в повседневной деятельности, симптомы болезни, стресс вследствие удушья, приступов одышки и кашля, они тяжело переносили негативное влияние факторов окружающей среды.

## Гистологическое исследование биоптата полипа слизистой оболочки полости носа

При выполнении патоморфологического исследования ткани полипов в зависимости от преобладания клеток, все полипы были разделены на эозинофильные, нейтрофильные и, в случае равного количества эозинофилов и нейтрофилов в соотношении, – смешанные. Оценка в данном случае основывалась на преобладании эозинофилов и нейтрофилов в репрезентативных 10 п. з. при увеличении  $\times 400$ . У лиц 2-й группы («аБА + ПРС») диагностировано 95,83 % эозинофильных и 4,17 % смешанных полипов, а полипов с преобладанием нейтрофилов не обнаружено.

Таблица 2  
Опросники по контролю над бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом  
Table 2  
The questionnaires of the bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis control

Опросники	Группы			p
	«аБА + ПРС» (2-я)	«нБА + ПРС» (3-я)	«ПРС без БА» (4-я)	
ACQ-7	1,95 (1,45; 2,05)	2,25 (1,75; 3,0)		0,038
SNOT-22	57,5 (53,0; 63,5)	50,5 (37,5; 71,0)	56,0 (36,5; 63,5)	
AQLQ				
Активность	2,65 (1,8; 4,8)	2,75 (2,15; 3,8)	–	
Симптомы	2,25 (1,75; 3,3)	2,0 (1,85; 2,65)	–	
Эмоции	2,35 (1,8; 3,9)	1,85 (1,45; 3,05)	–	
Окружающая среда	3,75 (2,85; 5,1)	3,05 (1,4; 5,65)	–	

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник контроля над бронхиальной астмой; SNOT (*Sino-Nasal Outcome Test*) – тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой.

В 3-й группе («нБА + ПРС») выявлено 83,34 % эозинофильных полипов, 8,33 % — нейтрофильных и 8,33 % — смешанных. В группе «ПРС без БА» выявлено 83,33 % эозинофильных, 8,33 % нейтрофильных и 8,34 % смешанных полипов.

При изучении ЭНИ в полипозной ткани выявлено повышение данного соотношения во всех исследуемых группах — «аБА + ПРС» (5,5 (0; 20,0)), «нБА + ПРС» (5,0 (0,13; 1,5)) и «ПРС без БА» (4,0 (0,01; 28,0)) без статистически значимых различий.

Необходимо также подчеркнуть, что при проведении корреляционного анализа с расчетом ранговой корреляции Спирмена достоверных корреляций между абсолютными значениями эозинофилов периферической крови и ткани полипов в группах «аБА + ПРС», «нБА + ПРС» и «ПРС без БА» не выявлено, что свидетельствует об отсутствии взаимозависимости содержания эозинофилов в строме полипов и периферической крови (рис. 1).

#### Уровень экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

В патогенезе БА и ПРС многочисленные про- и противовоспалительные цитокины играют ведущую роль, а их баланс определяет тяжесть течения обоих заболеваний. В процессе исследования показано, что уровень локальной экспрессии (ткань полипа) *il-1 $\beta$*  был статистически значимо повышен у лиц 2-й («аБА + ПРС»), 3-й («нБА + ПРС») и 4-й («ПРС без БА») групп по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,009$  соответственно) (рис. 2D), но его экспрессия в РВМС не изменялась по сравнению с 1-й группой («Норма») (рис. 2A). Однако уровень экспрессии *il-6* в РВМС статистически значимо выше в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению как с 1-й («Норма») ( $p = 0,005$ ), так и со 2-й («аБА + ПРС») ( $p = 0,033$ ) и 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,015$ ) группами (рис. 2B). В полипозной ткани наблюдалась аналогичная картина, где его уровень был статистически значимо выше у лиц 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп по сравнению с 1-й («Норма») ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,0005$  соответственно) (рис. 2E). При оценке уровня экспрессии *tnf- $\alpha$*  в РВМС статистически значимых изменений не отмечено, но наблюдалась тенденция к повышению в 3-й группе («нБА + ПРС») (рис. 2C). Однако в полипозной ткани *tnf- $\alpha$*  не детектировался, т. к. показатели были ниже порога чувствительности метода.

Что касается уровня экспрессии противовоспалительных цитокинов, то статистически значимое снижение системной экспрессии (РВМС) *tgf- $\beta$*  выявлено у больных 3-й («нБА + ПРС») и 4-й («ПРС без БА») групп по сравнению с лицами 1-й группы («Норма») ( $p = 0,011$ ;  $p = 0,007$  соответственно) (рис. 3B) и повышение *il-10* в РВМС у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») по сравнению с лицами 1-й («Норма») ( $p = 0,025$ ) и 4-й «ПРС без БА» ( $p = 0,007$ ) групп (рис. 3A). При этом в полипозной ткани *il-10*

и *tgf- $\beta$*  не детектировались, т. к. показатели были ниже порога чувствительности метода.

#### Изучение уровней экспрессии генов *il-25*, *il-33* и *tslp*, продуцируемых эпителиальными клетками

При воздействии на слизистую оболочку патогенов (аллергены, бактерии, вирусы, грибы) запускается секреция «эпителиальных аларминов» — TSLP,

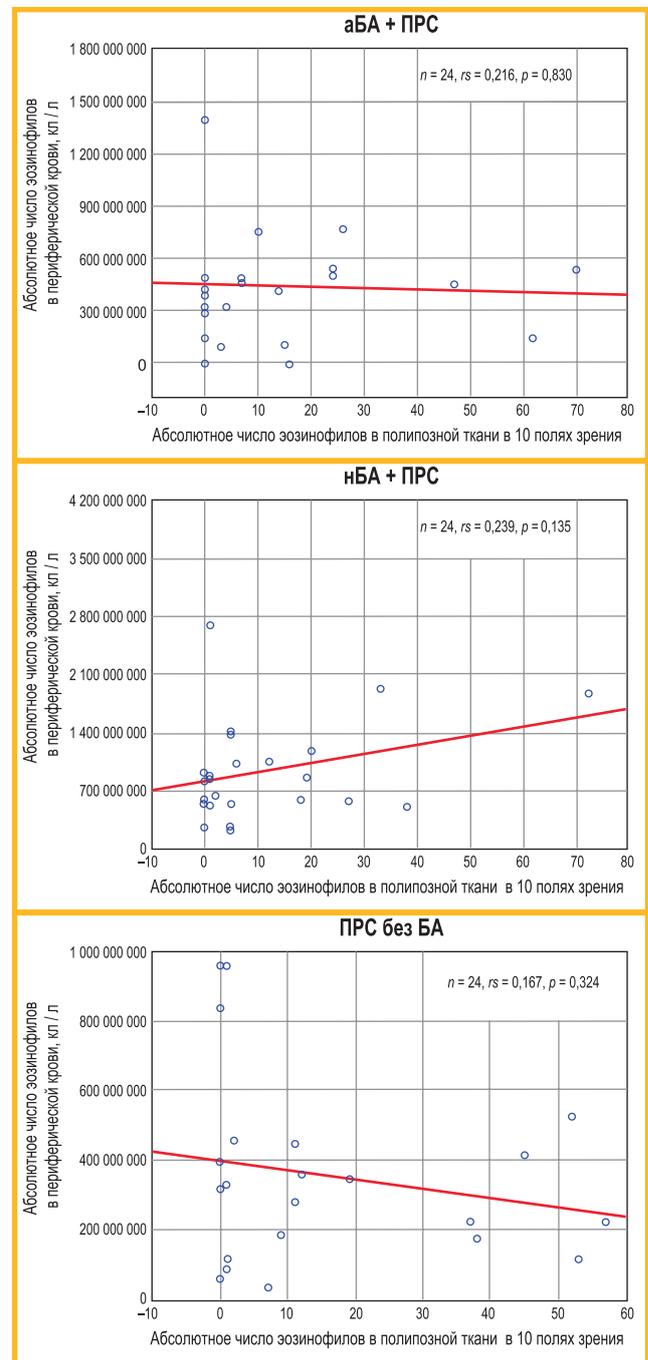


Рис. 1. Корреляционная зависимость между абсолютным количеством эозинофилов в периферической крови и полипозной ткани в 10 полях зрения

Примечание: БА — бронхиальная астма; ПРС — полипозный риносинусит; аБА — аллергическая, нБА — неаллергическая бронхиальная астма;  $r_s$  — коэффициент Спирмена.

Figure 1. Correlations between the absolute number of eosinophils in peripheral blood and the absolute number of eosinophils in polypoid tissue in 10 visual fields

Note:  $r_s$ , Spearman's rank correlation coefficient.

IL-25, IL-33, которые способствуют активации и миграции клеток IL-C2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа). IL-C2, в свою очередь, продуцируют IL-5 и IL-13. Кроме того, TSLP может вызывать высвобождение хемокинов из нейтрофилов, а в амплификации Th2-опосредованного воспаления участвуют IL-25 и IL-33, которые в дальнейшем способствуют продукции IL-4, IL-5 и IL-13.

Определен уровень данных цитокинов в полипозной ткани, которые вносят значительный вклад в развитие и поддержание воспалительного процесса при БА и ПРС. У лиц 2-й группы («аБА + ПРС») отмечалось статистически значимое повышение

уровня экспрессии *il-25* по сравнению с пациентами 1-й («Норма») ( $p = 0,003$ ) и 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,01$ ) групп, а в 3-й группе («нБА + ПРС») – по сравнению с таковым у пациентов 1-й группы («Норма») ( $p = 0,01$ ) (рис. 4А). Аналогичная картина выявлена для *tslp*; его экспрессия была статистически значимо выше у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») по сравнению с 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,005$ ) (рис. 4В). При оценке уровня экспрессии *il-33* отмечено статистически значимое снижение в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группой «аБА + ПРС» ( $p = 0,006$ ) (рис. 4С). Повышение уровня *il-33* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») привело

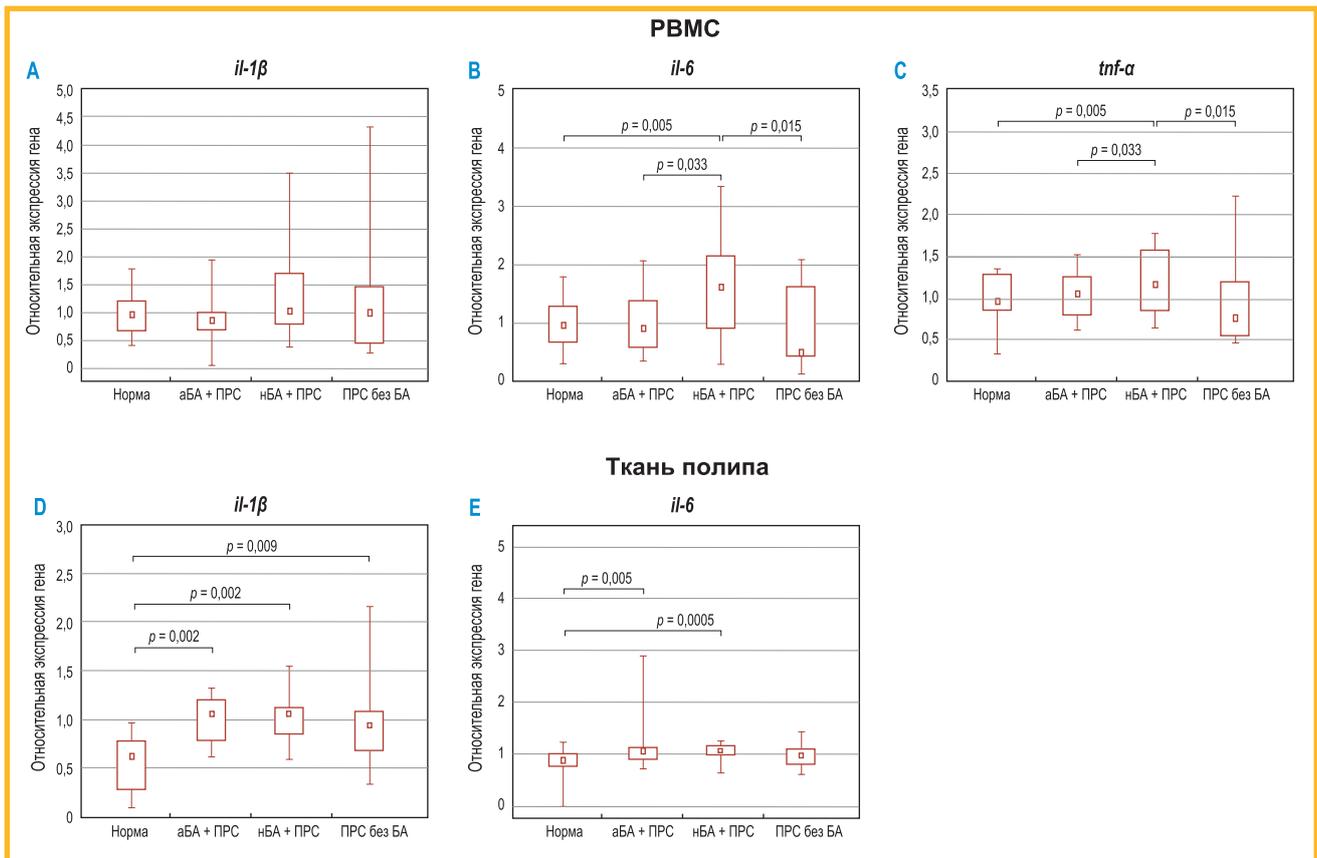


Рис. 2. Экспрессия провоспалительных генов в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа. Мононуклеарные клетки периферической крови: А – экспрессия генов *il-1β*, В – *il-6*, С – *tnf-α*. Ткань полипа: D – экспрессия генов *il-1β*, E – *il-6* (результаты представлены в виде Me (Q25 %; Q75 %) min и max значения)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; PBMC (peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарные клетки периферической крови.

Figure 2. Expression of pro-inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue: peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *il-1β* gene; B, expression of the *il-6* gene; C, expression of the *tnf-α* gene. Polyp tissue: D, expression of the *il-1β* gene; E, expression of the *il-6* gene (the results are presented as Me (Q25%; Q75%) Min and Max values)

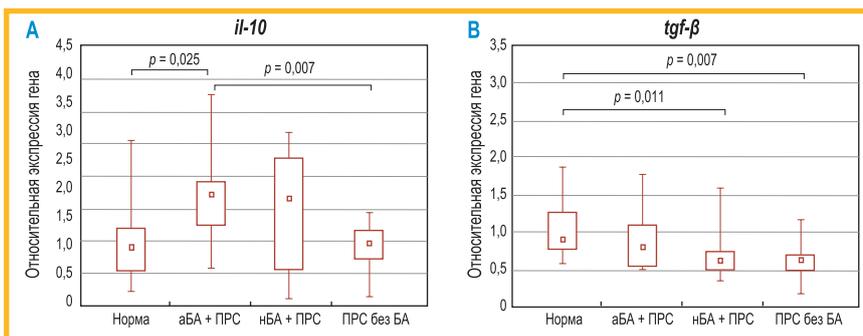


Рис. 3. Экспрессия противовоспалительных генов в мононуклеарных клетках периферической крови: А – *il-10*; В – *tgf-β* (результаты представлены в виде Me (Q25 %; Q75 %) min и max значения)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Figure 3. Expression of anti-inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *il-10* gene; B, expression of the *tgf-β* gene (the results are presented as Me (Q25%; Q75%) Min and Max values)

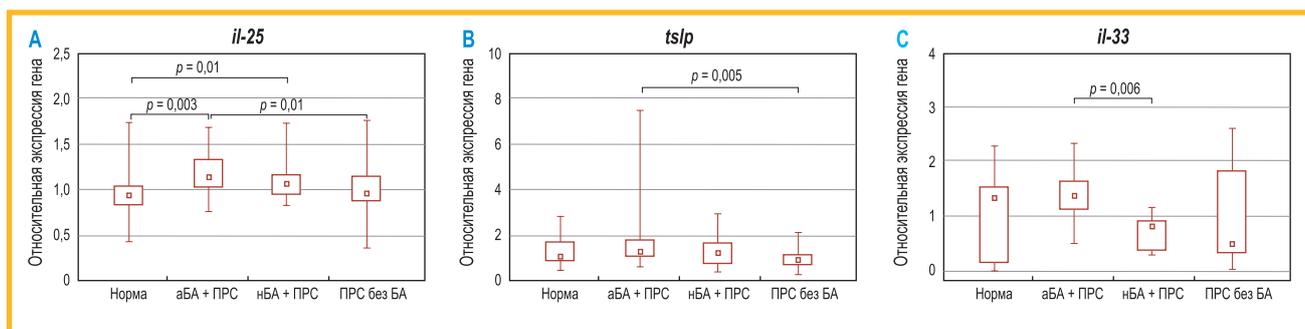


Рис. 4. Экспрессия генов тканевых цитокинов: А – *il-25*; В – *tslp*; С – *il-33* (результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%) *min* и *max* значения)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Figure 4. Expression of tissue cytokine genes: A, expression of the *il-25* gene; B, expression of the *tslp* gene; C, expression of the *il-33* gene. The results are presented as *Me* [Q25; 75%] *Min* and *Max* values

к усилению активности воспаления, тем самым усугубив тяжесть течения как БА, так и ПРС.

Поскольку данные цитокины (IL-25, IL-33 и TSLP) в основном продуцируются эпителиальными клетками, то их экспрессия в РВМС не изучалась.

#### Уровень экспрессии гена *il-37* в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

По данным многочисленных исследований показано, что уровень экспрессии *il-37* у лиц, страдающих аБА, значительно снижен в РВМС по сравнению со здоровыми. Подобные результаты зафиксированы у больных ПРС, у которых выявлено снижение уровня мРНК и белка IL-37 в полипозной ткани, что, вероятно, указывает на его защитную роль, т. е. его противовоспалительное действие препятствует возникновению полипов носа.

В результате исследования выявлено, что уровень системной экспрессии *il-37* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») был повышен в 3 раза, в 3-й группе («нБА + ПРС») – в 4 раза, что было достоверно значимо по сравнению с 1-й («Норма») ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,00000001$  соответственно) и 4-й («ПРС без БА») группами ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,00004$  соответственно) (рис. 5А). Однако при изучении экспрессии данного цитокина в полипозной ткани выявлено достоверное повышение (в 1,5 раза) у пациентов 3-й группы («нБА + ПРС») по сравнению с таковым у лиц всех исследуемых групп (см. рис. 5В) что, возможно, говорит

о включении защитного (компенсаторного) механизма при столь выраженном воспалении, объясняющее более тяжелое течение БА у больных данной категории.

#### Уровень экспрессии генов Th1-, Th2- и Th17-цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

Согласно современным достижениям в области молекулярной иммунологии установлено, что в инициации и поддержании БА и ПРС непосредственное участие принимают эозинофилы и нейтрофилы, а также Th1-, Th2- и Th17-клетки, продуцирующие такие провоспалительные цитокины, как IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-17F.

При изучении экспрессии генов *il-4*, *il-5*, *il-13*, *il-17f*, *ifn- $\gamma$*  в РВМС и ткани полипа наблюдался в основном локальный ответ, выражающийся в статистически значимом повышении уровня исследуемых цитокинов в полипозной ткани у пациентов групп «аБА + ПРС» и «нБА + ПРС» (рис. 6).

Однако наблюдалось также увеличение системной экспрессии (РВМС) IL-4, -5, -13 у пациентов 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп (см. рис. 6А, С, Е). Экспрессия IFN- $\gamma$  в РВМС была повышена только у больных 3-й группы («нБА + ПРС») (см. рис. 6А). Выявлена тенденция к увеличению уровня системной экспрессии *il-17f* в 3-й группе («нБА + ПРС») (см. рис. 6Г).

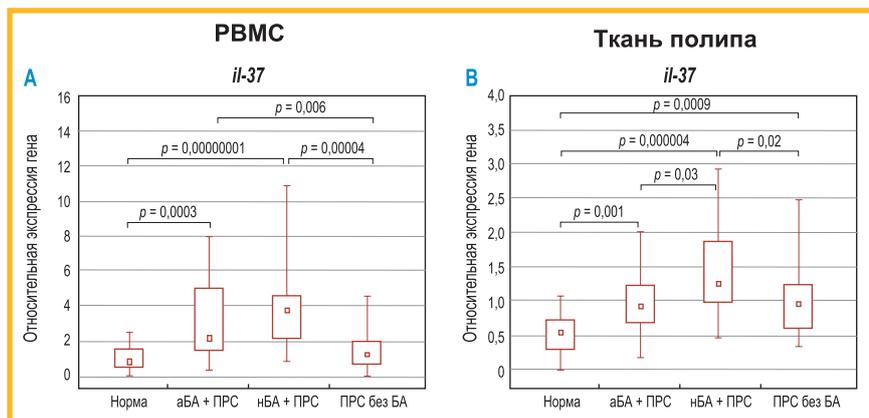


Рис. 5. Экспрессия гена *il-37* в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа. Результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%), *min* и *max* значения

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; РВМС (peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарные клетки периферической крови.

Figure 5. Gene expression for *il-37* in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue. These results are presented as *Me* (Q25%; Q75%), *Min* and *Max* values

Полученные результаты также коррелировали с данными qPCR-анализа экспрессии факторов транскрипции в стимулированных PBMC. GATA3 (регулятор Th2-иммунного ответа) был статистически значимо повышен у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») в сравнении с 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,05$ ) (рис. 7А), в то время как для RORgt (фактор Th17-иммунного ответа) таковой был снижен в этой группе (см. рис. 7В) и коррелировал с экспрессией *il-17f* (см. рис. 6Г).

### Обсуждение

По результатам многочисленных экспериментальных исследований первоначально увеличения частоты встречаемости респираторной аллергии и БА среди пациентов, страдающих ПРС, не выявлено, их влияние на тяжесть симптомов ПРС и частоту хирургических вмешательств (полипотомия) не отмечено. Однако в последние годы в мировой научной литературе появляются отдельные публикации, по

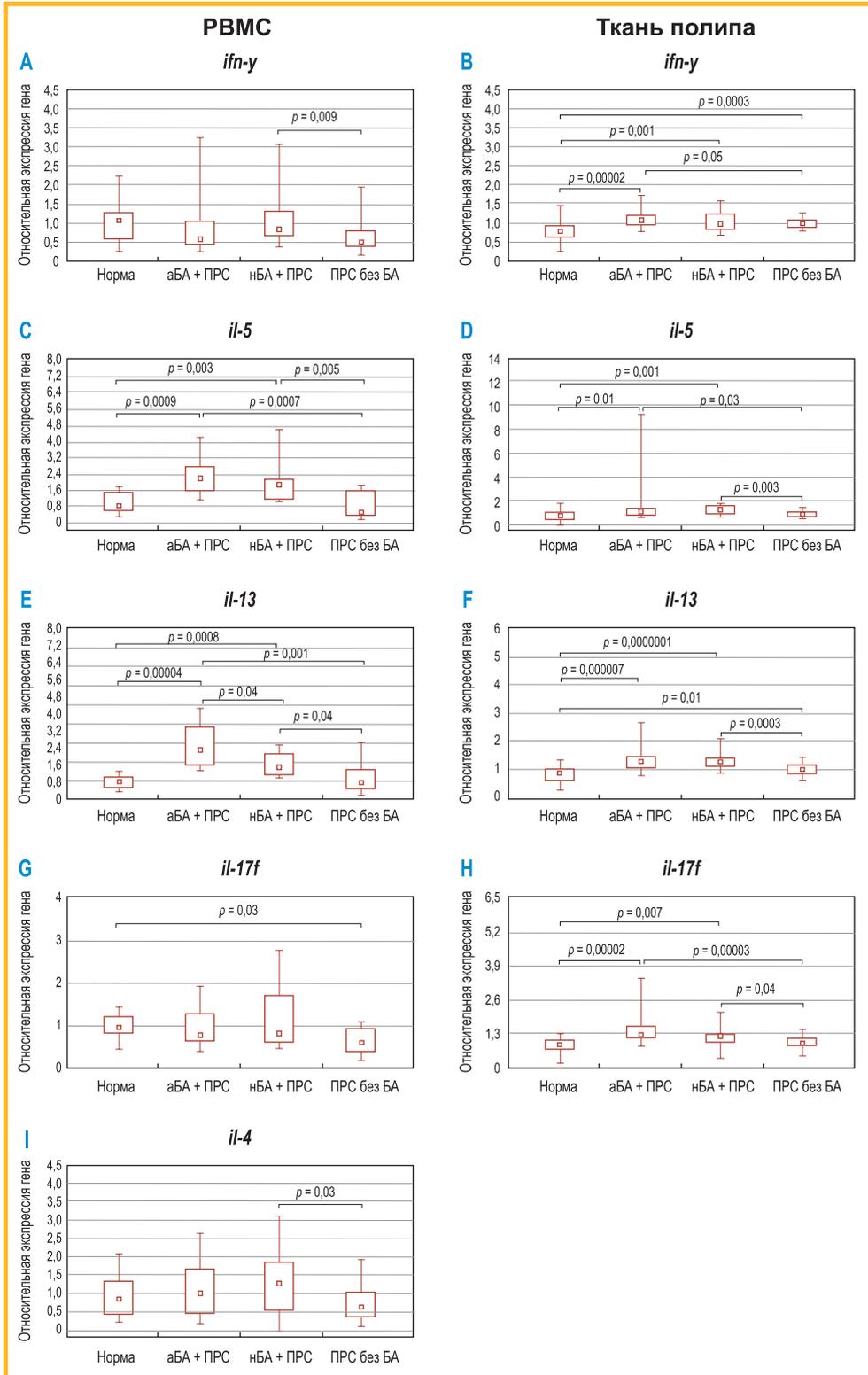


Рис. 6. Экспрессия генов цитокинов Th-1, Th-2 и Th-17 иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа.

Мононуклеарные клетки периферической крови:

А – экспрессия генов *ifn-γ*,  
 С – *il-5*, Е – *il-13*, G – *il-17f*,  
 I – *il-4*.

Ткань полипа:

В – экспрессия генов *ifn-γ*,  
 D – *il-5*,  
 F – *il-13*,  
 H – *il-17f*

(результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%) *min* и *max* значения)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный ринит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) – мононуклеарные клетки периферической крови.

Figure 6. Expression of Th-1, Th-2, and Th-17 cytokine immune response genes in the peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue: Peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *ifn-γ* gene; C, expression of the *il-5* gene; E, expression of the *il-13* gene; G, expression of the *il-17f* gene; I, expression of the *il-4* gene. The polyp tissue: B, expression of the *ifn-γ* gene; D, expression of the *il-5* gene; F, expression of the *il-13* gene; H, expression of the *il-17f* gene (the results are presented as *Me* (Q25%; Q75%) *Min* and *Max* values)

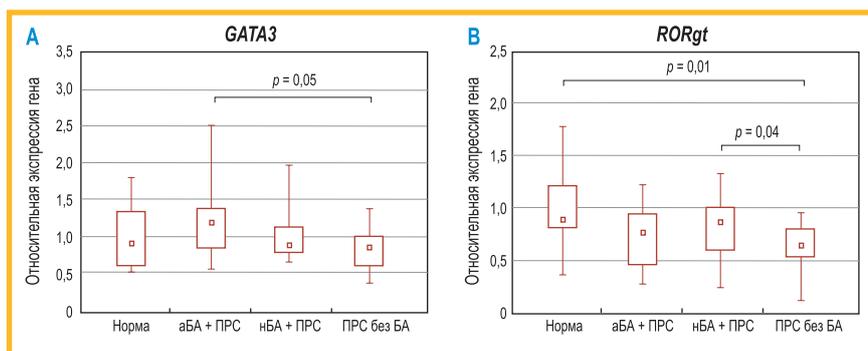


Рис. 7. Экспрессия факторов транскрипции в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа: А – экспрессия генов *GATA3*, В – *RORγt* (результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%) *min* и *max* значения) Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма. Figure 7. Expression of transcription factors in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue: A, expression of the *GATA3* gene; B, expression of the *RORγt* gene (the results are presented as *Me* (Q25%; Q75%) *Min* and *Max* values)

данным которых доказана тесная взаимосвязь БА и ПРС [14, 15], но не раскрыты полностью молекулярные и клеточные механизмы взаимного влияния указанных патологий. Также неизвестно, какие факторы и клетки ответственны за индукцию и рост полипозной ткани.

В процессе обработки данных получены результаты, которые свидетельствовали о высокой доле пациентов с неконтролируемым течением БА при сочетании с ПРС, подтвержденные результатами тестов ACQ-7 и AQLQ, снижением ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ по сравнению с 1-й («Норма») и 4-й («ПРС без БА») группами. Также стоит отметить, что частота обострений и госпитализаций была выше у пациентов 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп. Однако у лиц 3-й группы («нБА + ПРС») наблюдалась более высокая частота обострений и госпитализаций по поводу БА по сравнению со 2-й («аБА + ПРС») группой, при этом объем лечения с использованием сГКС был выше, что согласуется с данными литературных источников [15]. Таким образом, согласно полученным данным, подтверждена существенная роль ПРС в утяжелении течения БА.

По результатам теста SNOT-22 отмечено, что при БА осложняется течение ПРС, что также подтверждается данными эндовидеоскопической полипотомии носа. Согласно рекомендациям EUFOR EA, течение ПРС можно считать агрессивным при проведении полипотомии носа > 4 раз за весь период болезни, а последующие полипотомии у пациентов данной категории неэффективны. У лиц с аБА и нБА в сочетании с ПРС отмечено большее число полипотомий, проведенных > 4 раз, что говорит о более тяжелом и агрессивном течении ПРС. Полученные результаты подтверждаются и существенными изменениями клеточного состава крови, выражающимися в наибольшем отклонении абсолютного числа эозинофилов, что доказывает факт более выраженного воспаления при сочетании БА и ПРС.

По результатам исследования проверяется гипотеза о наличии эозинофильного процесса только при аллергии. В этом случае эозинофилию можно объяснить активацией воспаления, развивающегося с участием IL-С2, которые, продуцируя IL-5, привлекают эозинофилы в зону локальной реакции. Согласно многочисленным исследованиям, в случае преобладания эозинофильного типа воспаления наблюдаются прогностически более тяжелое тече-

ние и резистентность к проводимой терапии. В данном случае у больных БА в сочетании с ПРС отмечено более тяжелое и неконтролируемое течение обоих заболеваний, при котором требовалось применение большего объема сГКС. Показано также, что ПРС является ключевым предиктором нарастания тяжести БА, что отражено в многочисленных рандомизированных исследованиях, по данным которых выявлены прямые корреляционные связи степени тяжести течения БА с тяжестью течения ПРС [16, 17].

Необходимо также подчеркнуть, что, в отличие от доказанной ранее взаимосвязи уровня эозинофилов в крови и мокроте при БА [18, 19], при проведении корреляционного анализа между абсолютными значениями эозинофилов периферической крови и ткани полипов у больных сравниваемых групп («аБА + ПРС», «нБА + ПРС» и «ПРС без БА») статистически значимой корреляционной зависимости не выявлено. Тем самым при диагностике БА и ПРС, а в первую очередь – при выборе метода терапии, необходимо учитывать не только данные клинического анализа крови, но и оценивать локальное воспаление, используя гистологический метод исследования.

При анализе результатов локальной и системной экспрессии генов продемонстрировано, что локальная экспрессия генов *il-1β*, *il-6* была статистически значимо повышена у добровольцев с аБА и нБА в сочетании ПРС. По результатам исследования *C. Yeganeh* [20] у лиц с БА отмечено повышение IL-1β и IL-6. Также в работе *D. Raedler et al.* [21] показано, что у лиц с нБА увеличен уровень IL-1β, при этом системная экспрессия гена *tgf-β* была статистически значимо снижена. В данном случае повышение уровней локальной экспрессии провоспалительных цитокинов и снижение уровня их системной экспрессии свидетельствует о более тяжелом течении БА в сочетании с ПРС, что согласуется с данными клинико-лабораторного обследования пациентов.

При формировании основных признаков заболевания (ремоделирование респираторного тракта, миграция провоспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов) в зону воспаления (ткань легких – при БА и слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух – при ПРС), развитие гиперчувствительности дыхательных путей) в первую очередь участвуют Th2- (IL-4, -5, -13) и Th17- (IL-17A, -17F, -22) цитокины [22].

При изучении экспрессии генов цитокинов Th1 (*ifn-γ*), Th2 (*il-4*, *il-5*, *il-13*), Th17 (*il-17f*) отмечено их

увеличение как в ткани полипа, так и в РВМС при аБА и нБА в сочетании с ПРС. Профилирование иммунного ответа в сторону Th1- и Th17-иммунного ответа отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС»). Эти данные согласуются с результатами исследования клеточного состава ткани полипа (подтвердилось наличие нейтрофильного типа воспаления).

Также зафиксировано статистически значимое повышение локальной и системной экспрессии гена *il-37* у пациентов всех исследуемых групп по сравнению со здоровыми. Однако *J.Cheng et al.* (2014) описано снижение уровня мРНК *IL-37* и его белка в полипозной ткани по сравнению с контрольной группой [23]. В ответ на введение *IL-37* продемонстрировано снижение продукции Th2-цитокинов клетками, выделенными из полипозной ткани.

По данным исследования, наиболее высокая экспрессия *il-37* отмечена у пациентов 3-й группы («нБА + ПРС») по сравнению со 2-й («аБА + ПРС»), что, возможно, объясняется более тяжелым течением БА у лиц данной категории. Предполагается, что *IL-37* может быть частью цепочки обратных связей, которые контролируют воспалительный процесс, тем самым являясь компенсаторным механизмом.

При определении уровня экспрессии различных про- и противовоспалительных цитокинов в ткани полипа не стоит забывать об эпителиальных «аларминах» (TSLP, *IL-25*, *IL-33*), которые вносят значительный вклад в развитие и поддержание воспалительного процесса при ПРС и БА. Повышение уровня *il-33* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») приводит к усилению активности воспаления, тем самым усугубляя тяжесть течения заболевания БА и ПРС. По данным проведенного сотрудниками Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства исследования [24] показано, что экспрессия *il-33* повышена при аБА, в особенности при наличии респираторной вирусной инфекции. Согласно полученным результатам не только подтверждается этот факт, но и демонстрируются существенные различия между больными 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп; тем самым вносится большой вклад в эндотипирование БА и ПРС, т. к. TSLP, *IL-25*, *-33* занимают ведущие позиции в развитии этих заболеваний. В дальнейшем это позволит совершенствовать таргетную терапию БА и ПРС.

Таким образом, БА и ПРС являются гетерогенными заболеваниями, включающими в себя множество фенотипов, основу которых составляют различные молекулярные механизмы. По результатам исследования подтверждено наличие взаимовлияния БА и ПРС, поэтому при выборе тактики ведения таких пациентов необходимо понимать, что терапия должна быть направлена как на БА, так и на ПРС. Противовоспалительная терапия системного действия, особенно таргетная, с включением моноклональных антител против основных провоспалительных цитокинов, будет способствовать повышению

контроля как над БА, так и над ПРС, что неизбежно приведет к улучшению течения обоих заболеваний и сократит потребность в использовании контролирующих препаратов и хирургических вмешательств.

## Заключение

Молекулярные механизмы воспаления БА и ПРС определяются в первую очередь дизрегуляцией про- и противовоспалительных цитокинов, что создает значительные проблемы для диагностики и лечения этих патологий. Поэтому изучение молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний является приоритетной задачей и целью многочисленных исследований во всем мире. По результатам исследования подтверждено взаимовлияние БА и ПРС, а также продемонстрировано, что развитие полипа является результатом локальной дизрегуляции про- и противовоспалительных факторов Th1-, Th2- и Th17-иммунного ответа, что в дальнейшем приводит к нарушениям на системном уровне.

## Литература

1. Шиловский И.П., Дынева М.Е., Курбачева О.М. и др. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
2. Дынева М.Е., Курбачёва О.М., Савлевич Е.Л. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (1–1): 16–25.
3. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed: May 11, 2020].
4. Kim D.W., Cho S.H. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (4): 299–306. DOI: 10.4168/aa.2017.9.4.299.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298. Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/03-epos-2012.pdf>
6. Serrano E., Neukirch F., Pribil C. et al. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J. Laryngol. Otol.* 2005; 119 (7): 543–549. DOI: 10.1258/0022215054352108.
7. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И. и др. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология*. 2018; 39 (4): 208–213. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
8. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2003; (1): 15–24.
9. Chaaban M.R., Walsh E.M., Woodworth B.A. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27 (6): 473–478. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3981.

10. Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16 (2): 50–60.
11. Soler Z.M., Mace J.C., Litvack J.R., Smith T.L. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26: 110–116. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
12. Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 1061–1070.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
13. Mortuaire G., Gengler I., Balden M. et al. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018; 135 (3): 159–162. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.11.005.
14. Lin D.C., Chandra R.K., Tan B.K. et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2011; 25 (4): 205–208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
15. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. *Астма и аллергия*. 2015; (1): 19–22.
16. Yacoub M.R., Trimarchi M., Cremona G. et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13 (1): 23. DOI: 10.1186/s12948-015-0026-8.
17. Pearlman A.N., Chandra R.K., Chang D. et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.
18. Schleich F.N., Manise M., Sele J. et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11.
19. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология*. 2017; (4): 3–9.
20. Yeganeh B., Xia C., Movassagh H. et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
21. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
22. Berraies A., Hamdi B., Ammar J. et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 85–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.08.004.
23. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66: 401–406. DOI: 10.1007/s12070-014-0725-3.
24. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A. et al. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 73 (Suppl. 105): 298.
25. Savlevich E.L., Dyneva M.E., Gaganov L.E. et al. [Diagnosis and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019; 16 (2): 50–60 (in Russian).
26. Soler Z.M., Mace J.C., Litvack J.R., Smith T.L. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26: 110–116. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
27. Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 1061–1070.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
28. Mortuaire G., Gengler I., Balden M. et al. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018; 135 (3): 159–162. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.11.005.
29. Lin D.C., Chandra R.K., Tan B.K. et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2011; 25 (4): 205–208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
30. Chichkova N.V. [Bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis: features of clinical treatment and management of patients]. *Astma i allergiya*. 2015; (1): 19–22 (in Russian).
31. Yacoub M.R., Trimarchi M., Cremona G. et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13 (1): 23. DOI: 10.1186/s12948-015-0026-8.
32. Pearlman A.N., Chandra R.K., Chang D. et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal

Поступила 18.05.20

## References

1. Shilovskiy I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M. et al. [The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic dis-

- polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.
18. Schleich F.N., Manise M., Sele J. et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11.
  19. Nenasheva N.M. [The role of biomarkers in diagnosis and treatment of asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (4): 3–9 (in Russian).
  20. Yeganeh B., Xia C., Movassagh H. et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
  21. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
  22. Berraies A., Hamdi B., Ammar J. et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 85–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.08.004.
  23. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66: 401–406. DOI: 10.1007/s12070-014-0725-3.
  24. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A. et al. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 73 (Suppl. 105): 298.

Received: May 18, 2020

## Информация об авторах / Author information

**Курбачева Оксана Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)  
**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Дынева Мирангуль Есенгельдыевна** – аспирант 3-го года обучения, врач аллерголог-иммунолог, м. н. с. отделения № 85 «Бронхиальная астма» Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (977) 633-53-18; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Miramgul' E. Dyneva**, 3<sup>rd</sup> year post-graduate student, allergist-immunologist, Junior Researcher, Department No.85 "Bronchial asthma", Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (977) 633-53-18; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Шиловский Игорь Петрович** – д. б. н., заместитель директора по науке и инновациям Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 183-93-94; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Igor' P. Shilovskiy**, Doctor of Biology, Deputy director of science and innovation, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 183-93-94; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Савлевич Елена Леонидовна** – к. м. н., доцент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (985) 145-27-45; e-mail: savlenua@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>)

**Elena L. Savlevich**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy, the President of Russian Federation Administrative Department; tel.: (985) 145-27-45; e-mail: savlenua@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>)

**Ковчина Валерия Ивановна** – м. н. с. лаборатории № 75 противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (925) 217-26-16; e-mail: kvi-91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-31345776>)

**Valeriya I. Kovchina**, Junior Researcher, Antiviral Immunity Laboratory No.75, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Bio-

logical Agency of Russia; tel.: (925) 217-26-16; e-mail: kvi-91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-31345776>)

**Никольский Александр Аркадьевич** – аспирант 2-го года обучения, м. н. с. лаборатории № 75 противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (903) 791-89-42; e-mail: aa.nikolskii@nrccii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>)

**Aleksandr A. Nikol'skiy**, Post-graduate Student, Junior Researcher, Antiviral Immunity Laboratory No.75, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (903) 791-89-42; e-mail: aa.nikolskii@nrccii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>)

**Савушкина Елизавета Юрьевна** – врач-оториноларинголог, аспирант 3-го года обучения кафедры оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (985) 176-47-30; e-mail: lizasavushkina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>)

**Elizaveta Yu. Savushkina**, otorhinolaryngologist, Post-graduate Student, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute tel.: (985) 176-47-30; e-mail: lizasavushkina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>)

**Хайтов Муса Рахимович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrccii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

**Musa R. Khaitov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrccii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

## Участие авторов / Contribution of authors

Концепция и дизайн исследования – Курбачева О.М., Дынева М.Е.

Сбор и обработка материала – Дынева М.Е., Савушкина Е.Ю., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И.

Статистическая обработка данных – Дынева М.Е.

Написание текста – Дынева М.Е., Курбачева О.М.

Редактирование – Курбачева О.М., Шиловский И.П., Хайтов М.Р.

Concept and design of the study – Kurbacheva O.M., Dyneva M.E.

Collection and processing of the material – Dyneva M.E., Savushkina E.Yu., Savlevich E.L., Kovchina V.I.

Statistical analysis – Dyneva M.E.

Text writing – Dyneva M.E., Kurbacheva O.M.

Editing – Kurbacheva O.M., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R.

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли  
Москва

Не прощаю (расставь)

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29>

# Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии

В.В.Гайнитдинова<sup>1</sup>✉, С.Н.Авдеев<sup>1,3</sup>, З.М.Мерзоева<sup>1,2</sup>, З.Г.-М.Берикханов<sup>2</sup>, И.В.Медведева<sup>2</sup>, Т.Л.Горбачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Университетская клиническая больница № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119991, Россия, Москва; ул. Доватора, 15, стр. 2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

Потребность в безопасном и эффективном лечении COVID-19 становится все более актуальной из-за высоких показателей смертности в мире. Выбор лекарственных средств (ЛС), входящих в схемы лечения COVID-19, основан на данных об их эффективности и безопасности, механизме их действия и потенциальных взаимодействиях. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (НАС) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19. **Целью** исследования явилась оценка эффективности НАС в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. **Материалы и методы.** В исследование включены взрослые пациенты ( $n = 46$ ; возраст – 57 (51; 71) лет, индекс массы тела – 30 (27,1; 32,3) кг / м<sup>2</sup>, продолжительность заболевания до госпитализации – 7 (6; 8) дней, температура тела на момент госпитализации – 37,5 (37,1; 37,8) °С) со среднетяжелой (II степень по данным компьютерной томографии) COVID-ассоциированной пневмонией. Случайным образом сформированы 2 группы: пациенты 1-й группы ( $n = 22$ ) получали стандартное лечение COVID-19; больные 2-й ( $n = 24$ ) группы дополнительно получали НАС 1 200–1 500 мг в сутки внутривенно капельно. НАС назначался одновременно с началом стандартной терапии. **Результаты.** По данным исследования показано, что при включении в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии НАС статистически значимо повысились уровень насыщения крови кислородом, индекс оксигенации, различия разности дельта ( $\Delta$ ), индекс оксигенации, скорость снижения объема поражения легких и межгрупповое различие  $\Delta$  уменьшения данного показателя. Отмечены статистически значимо более интенсивная, чем в группе стандартного лечения, скорость снижения уровня С-реактивного белка, а так же сокращение продолжительности госпитализации в группе пациентов, получавших НАС. **Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности включения НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

**Ключевые слова:** COVID-ассоциированная пневмония, лечение, N-ацетилцистеин.

**Благодарности.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Замбон Фарма». ООО «Замбон Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Замбон Фарма».

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М., Берикханов З.Г.-М., Медведева И.В., Горбачева Т.Л. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29

## N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia

Viliya V. Gaynitdinova<sup>1</sup>✉, Sergey N. Avdeev<sup>1,3</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1,2</sup>, Zelimkhan G.-M. Berikhanov<sup>2</sup>, Inna V. Medvedeva<sup>2</sup>, Tat'yana L. Gorbacheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Dovatora 15, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

The need for safe and effective treatment is becoming increasingly urgent due to the high COVID-19 mortality rates observed worldwide. The choice of drug products for COVID-19 treatment regimens is based on the efficacy and safety data, the mechanism of action, and potential interactions. N-acetylcysteine's (NAC) pharmacological activity and its potential to suppress the progression of COVID-19 make it a promising therapeutic agent for COVID-19. **Aim** of the study was to evaluate the efficacy of NAC in the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia. **Methods.** The study included adult patients ( $n = 46$ ) with moderate COVID-associated (the 2<sup>nd</sup> degree on CT) pneumonia (age 57 (51; 71) years, body mass index – 30 (27.1; 32.3) kg/m<sup>2</sup>, duration of the disease before hospitalization – 7 (6; 8) days, body temperature at the admission – 37.5 (37.1; 37.8)°C). The patients were randomized into two study groups. The 1<sup>st</sup> group ( $n = 22$ ) received standard COVID-19 treatment [1]. The 2<sup>nd</sup> group ( $n = 24$ ) additionally received NAC 1,200 – 1,500 mg/day intravenously. Treatment with NAC was started together with the standard therapy. **Results.** Our study showed that the inclusion of NAC in the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia led to a statistically significant increase in blood oxygen saturation, oxygenation index, the difference in delta increase in oxygenation index, a quicker reduction in the volume of lung damage,

and the difference between the groups in delta reduction of this index. Also, the rate of reduction of C-reactive protein and reduction of the duration of hospitalization in the group of patients who received NAC was statistically significantly more profound than in the standard treatment group. **Conclusion.** The study confirmed the effectiveness of NAC as a part of the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia.

**Key words:** COVID-associated pneumonia, treatment, N-acetylcysteine.

**Acknowledgements.** Zambon Pharma LLC provided financial support for this publication. Zambon Pharma LLC is not responsible for the contents of the article. The article reflects the authors' position, which may differ from that of Zambon Pharma LLC.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikhanov Z.G.-M., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L. N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderately severe COVID-associated pneumonia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 21–29 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29

Ведущими клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются вирусное повреждение легких (вирусная пневмония) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с развитием острой дыхательной недостаточности (ДН) [1]. Вирусная пневмония и ОРДС обычно развиваются на поздних стадиях инфекции, между 5-м и 10-м днями от появления первых симптомов [2].

Повреждение легких при COVID-19 связаны с неконтролируемой активацией иммунной системы, подобно той, которая наблюдается при гемофагocитарном лимфогистиоцитозе [3] или синдроме высвобождения цитокинов при сепсисе [4]. В тяжелых случаях COVID-19 истощение Т-клеток, повышение уровня интерлейкинов (IL)-6, -10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) приводит к развитию «цитокинового шторма» [5] и вызывает значительное повреждение ткани легких [6]. Также в патогенный каскад болезни вовлечены такие цитокины, как IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, интерферон- $\gamma$ -индуцибельный белок (IP10), воспалительный белок макрофагов 1A (MIP1A) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1).

Доказано, что связывание вируса SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором индуцирует высвобождение про-IL-1 $\beta$ , который расщепляется на активный зрелый IL-1 $\beta$ , опосредующий воспаление легких, до фиброза [7, 8].

Повышение содержания IL-6 – основного цитокина, вызывающего воспаление при COVID-19, способствует развитию митохондриального окислительного стресса и дисбаланса в системе «оксиданты / антиоксиданты». Окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках альвеолярного эпителия, их апоптоз, усиление воспаления и, как следствие, нарушение газообмена вызывает и местное повышение уровня ангиотензина-2 после инактивации ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) вирусом SARS-CoV-2 [9, 10].

Оксиданты активируют транскрипционные факторы и передачу клеточного сигнала, инициируют экспрессию провоспалительных генов, приводя к выраженному воспалению в легочной ткани и системному воспалению [11, 12]. Эндогенная недостаточность основного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона и повышение глутатионредуктазы могут лежать в основе серьезных проявлений и смерти от COVID-19 [9, 10]. Согласно литературным данным, ослабление оксидативного стресса может приводить к уменьшению повреждения легких [13].

Потребность в безопасном и эффективном лечении становится все более актуальной из-за высоких

показателей смертности от COVID-19, наблюдаемых во всем мире. Выбор лекарственных средств (ЛС) для схем лечения COVID-19 основывается на данных об эффективности и безопасности, их механизме действия и потенциальных взаимодействиях. Также учитывается не только способность ЛС усиливать физиологический ответ человеческого организма на воспаление, их потенциал способствует гомеостазу клинических маркеров воспаления, но и возможность действовать на ранних стадиях заболевания. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (NAC) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19 [14].

NAC подавляет окислительный стресс, выступая в качестве проникаемого для клеток аминокислотного предшественника глутатиона и разрывая дисульфидные связи внутри АПФ-2 – клеточного рецептора для SARS-CoV-2 [12]. Кроме того, NAC подавляет формирование провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и TNF- $\alpha$  [15]. По данным многочисленных исследований показано, что NAC с успехом может использоваться при различных заболеваниях легких [16, 17]. Протективные эффекты NAC при ОРДС продемонстрированы во многих экспериментальных и клинических исследованиях [18–21].

Благодаря механизму действия, направленному на увеличение глутатиона, улучшение ответа Т-лимфоцитов и модулирование воспаления, NAC может выступать в качестве потенциального ЛС при лечении COVID-19 [6, 22]. Принимая во внимание наличие системного воспаления, NAC может выступать в качестве защитного средства от вызванного окислительным стрессом эндотелиального повреждения, которое активирует высокотромботический подтип синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наблюдаемого при COVID-19 [23].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

## Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты ( $n = 46$ ; медиана возраста – 57 (51; 71) лет; индекс массы тела (ИМТ) – 30 (27,1; 32,3) кг / м<sup>2</sup>; продолжительность заболевания до госпитализации – 7 (6; 8) дней) с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжелой (II степень по данным компьютерной томографии – КТ) степени. Пациенты находились на

лечении в COVID-госпитале, функционирующем на базе Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Температура у пациентов на момент госпитализации составляла 37,5 (37,1; 37,8) °С.

Случайным образом сформированы 2 группы исследования: пациенты 1-й ( $n = 22$ ; контроль) группы получали стандартное лечение [1] – гидроксихлорохин 200 мг (800 мг в сутки в 1 день); 400 мг в сутки – 2–7-й дни; азитромицин 500 мг в сутки 5 дней; эноксапарин 0,4 мг в сутки подкожно; дексаметазон 8–12 мг в сутки; при уровне С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 60$  мг / л – тоцилизумаб 400 мг в сутки; больные 2-й группы ( $n = 24$ ) дополнительно получали NAC (Флуимуцил) (*Zambon Switzerland, Ltd.* Швейцария) 1 200–1 500 мг в сутки внутривенно капельно № 8–10. NAC назначался одновременно с началом стандартной терапии.

Наличие COVID-19 подтверждалось по результатам лабораторных исследований (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции) и / или клинико-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При установлении диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.20).

**Критерии включения в исследование:**

- температура тела  $> 38$  °С;
- частота дыхательных движений (ЧДД)  $> 22$  в минуту;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения – средний (25–50 %) – II степень по данным КТ);
- насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ )  $< 95$  %;
- содержание СРБ в сыворотке крови  $> 10$  мг / л.

**Критерии исключения из исследования:**

- несоответствие критериям включения;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола;
- отказ пациента от исследования.

У всех больных оценивались демографические показатели, ИМТ, альтернативный индекс оксигенации ( $SpO_2 / FiO_2$ ), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, СРБ, коагулография) и инструментального (КТ органов грудной клетки – ОГК) исследований, сопутствующие заболевания. Для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом.

ДН определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Индекс оксигенации  $SpO_2 / FiO_2$  (отношение насыщения крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода) рассчитывался по формуле:

$$SpO_2 / 21 + 4 \times \text{скорость потока кислорода [24]}.$$

Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300С.

КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, толщина среза – 1 мм, *pitch* – 1,5) при поступлении и через 10 дней от начала лечения.

Количественное определение СРБ в сыворотке крови рассчитывалось латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор *Beckman Coulter ceruu AU* с использованием реагентов *CRP Latex*, Россия) в 1-й, 3-й и 10-й дни наблюдения.

Уровень фибриногена определялся в плазме крови (анализатор АСК 2-01 «Астра» с использованием наборов НПО «Ренам»), уровень D-димеров – методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия) с использованием наборов РеДимер-латекс тест (НПО «Ренам»).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics Version 22* (лицензия 20160413-1). Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Помимо исходных признаков, анализировались дельта ( $\Delta$ ) изменения каждого показателя (разница до и после лечения) и интенсивность темпа изменения показателя ( $\Delta$  изменения относительно исходного уровня, %). Описательная статистика дельты и интенсивности изменений представлена средним и стандартным отклонением. Сравнение 2 независимых выборок (экспериментальная и контрольная группы) по количественному показателю проводилось с применением критерия Манна–Уитни ( $U$ ), зависимых (до / после лечения) – критерия Уилкоксона для связанных выборок ( $W$ ). Сравнение 3 независимых выборок по количественному показателю (в разные моменты исследования) проводилось при использовании критерия Фридмана, апостериорные сравнения – критерия Немени. Оценка различий срока госпитализации пациентов (число койко-дней в стационаре) 2 групп проводилась с использованием техники Каплана–Мейера и критерия Тарона–Вэра.

## Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по всем рассматриваемым показателям, в т. ч. ЧДД ( $p = 0,11$ ) – 24 (24; 24) и 24 (22; 25) в минуту соответственно, частоте сердечных сокращений (ЧСС) ( $p = 0,11$ ) – 89

(85; 100) и 88 (82; 100) в минуту, уровень SpO<sub>2</sub> ( $p = 0,42$ ) – 92,5 (92; 93) и 93 (92; 95) %, SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ( $p = 0,39$ ) – 251 (247; 266) и 251 (248; 272), концентрации СРБ ( $p = 0,08$ ) – 80,5 (57; 96) и 54 (28; 91,5) мг/л и уровню фибриногена – 5,6 (4,8; 6,1) и 5,1 (4,4; 5,7) г / л соответственно. Объем поражения легких

по данным КТ ОГК составил 45,5 (44,5; 50) и 39 (35; 52) % соответственно ( $p = 0,06$ ); табл. 1.

В результате лечения в обеих группах продемонстрировано статистически значимое изменение всех рассматриваемых показателей, за исключением уровня лейкоцитов. Однако стоит отметить, что

**Таблица 1**  
*Исходная клиническая характеристика обследуемых пациентов*  
**Table 1**  
*Initial clinical characteristics of the patients under study*

Показатели	Вся выборка		1-я группа (стандартное лечение)		2-я группа (стандартное лечение + NAC)		p***
	n = 46		n = 22		n = 24		
	M ± SD*	Me (Q1; Q3)**	M ± SD	Me (Q1; Q3)	M ± SD	Me (Q1; Q3)	
Возраст, годы	57,90 ± 12,73	57 (51; 71)	54,5 ± 12,1	57 (46; 58)	61,0 ± 12,8	66 (52; 71)	0,08
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	29,50 ± 3,01	30 (27,1; 32,3)	28,60 ± 3,62	28,8 (26,4; 31,2)	30,4 ± 2,0	31,2 (28,5; 32,3)	0,07
Длительность заболевания до госпитализации, дни	7,30 ± 1,64	7 (6; 8)	7,00 ± 1,51	7 (6; 8)	7,5 ± 1,7	7,5 (6; 9)	0,37
Длительность лихорадки, дни	9,30 ± 1,87	9 (7; 10)	9,20 ± 2,38	9 (7; 10)	9,3 ± 1,3	9,5 (9; 10)	0,28
Температура тела, °С	37,50 ± 0,43	37,5 (37,1; 37,8)	37,40 ± 0,37	37,4 (37,3; 37,5)	37,6 ± 0,5	37,7 (37,1; 38)	0,08
Частота дыхательных движений в минуту	23,70 ± 1,25	24 (23; 24)	23,20 ± 1,62	24 (22; 25)	24,1 ± 0,5	24 (24; 24)	0,11
Частота сердечных сокращений в минуту	89,80 ± 7,94	88 (82; 100)	88,70 ± 8,63	88 (82; 100)	90,8 ± 7,3	89 (85; 100)	0,48
SpO <sub>2</sub> , %	92,80 ± 1,01	92,5 (92; 93)	93,10 ± 1,32	93 (92; 95)	92,6 ± 0,5	92,5 (92; 93)	0,42
SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	253,0 ± 19,4	251 (248; 272)	254,0 ± 20,5	251 (248; 272)	254,0 ± 18,8	251 (247; 266)	0,93
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	6,5 ± 2,8	6,0 (4,3; 7,5)	6,5 ± 2,1	6,3 (5,1; 8,3)	6,5 ± 3,4	5,9 (3,6; 7,5)	0,54
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	213,90 ± 78,39	189 (150; 270)	197,80 ± 40,54	189 (177; 242)	228,7 ± 100,2	220,5 (127; 280)	0,72
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	0,90 ± 0,37	0,8 (0,7; 0,9)	0,80 ± 0,11	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 ± 0,5	0,8 (0,7; 0,8)	0,66
Лимфоциты, %	15,30 ± 6,1	15,6 (11,9; 21,8)	16,20 ± 4,18	16,4 (12; 20,3)	14,4 ± 7,4	13,1 (11; 23,1)	0,43
СРБ, мг / л	66,70 ± 27,85	74 (42; 96)	59,30 ± 27,85	54 (28; 91,5)	73,50 ± 24,25	80,5 (57; 96)	0,08
Фибриноген, г / л	5,40 ± 1,37	5,4 (4,4; 5,7)	5,20 ± 1,41	5,1 (4,4; 5,7)	5,6 ± 1,4	5,6 (4,8; 6,1)	0,07
D-димеры	0,60 ± 0,33	0,6 (0,4; 0,9)	0,50 ± 0,32	0,6 (0,2; 0,7)	0,7 ± 0,3	0,8 (0,6; 0,9)	0,07
КТ, % поражения легких	44,00 ± 6,46	45 (39; 50)	41,90 ± 8,23	39 (35; 52)	46,0 ± 3,4	45,5 (44,5; 50)	0,06

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; ИМТ – индекс массы тела; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; \* – среднее и стандартное отклонение; \*\* – медиана и интерквартильный размах; \*\*\* – статистическая значимость различий между экспериментальной и контрольной группой. Применялся критерий Манна–Уитни.

Note: \*, mean and standard deviation; \*\*, median and interquartile range; \*\*\*, the statistical significance of the differences between the experimental and control groups. The Mann–Whitney test was applied.

**Таблица 2**  
*Значения анализируемых показателей после лечения*  
**Table 2**  
*Values of the analyzed indicators after treatment*

Показатели	1-я группа (стандартное лечение)		2-я группа (стандартное лечение + NAC)		p***
	n = 22		n = 24		
	M ± SD*	Me (Q1; Q3)**	M ± SD	Me (Q1; Q3)	
Температура тела, °С	36,60 ± 0,15	36,6 (36,4; 36,7)	36,5 ± 0,1	36,5 (36,4; 36,5)	0,07
Частота дыхательных движений в минуту	18,40 ± 0,73	18 (18; 18)	18,8 ± 0,9	18,5 (18; 20)	0,06
Частота сердечных сокращений в минуту	76,70 ± 8,14	76 (74; 78)	80,2 ± 6,0	80 (75; 84)	0,08
SpO <sub>2</sub> , %	96,10 ± 1,11	96 (96; 97)	97,0 ± 0,9	97 (96; 98)	0,02
SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	398,0 ± 57,8	401 (331; 451)	429,0 ± 58,0	459 (399; 476)	0,03
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	7,60 ± 2,32	6,7 (6,1; 9,9)	8,4 ± 3,0	8,4 (5,2; 9,5)	0,72
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	283,5 ± 105,64	264 (191; 375)	308,5 ± 70,7	310,5 (239; 353)	0,16
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> / л	1,60 ± 0,52	1,5 (1,1; 1,8)	1,5 ± 0,3	1,4 (1,4; 1,8)	0,86
Лимфоциты, %	20,20 ± 4,52	21,2 (16,5; 23,3)	22,6 ± 14,2	16,8 (14,6; 19,6)	0,06
КТ, % поражения легких	35,00 ± 7,42	35 (30; 45)	31,7 ± 4,3	35 (27,5; 35)	0,17

Примечание: \* – среднее и стандартное отклонение; \*\* – медиана и интерквартильный размах; \*\*\* – статистическая значимость различий между экспериментальной и контрольной группой. Применялся критерий Манна–Уитни.

Note: \*, mean and standard deviation; \*\*, median and interquartile range; \*\*\*, the statistical significance of the differences between the experimental and control groups. The Mann–Whitney test was applied.

в ходе анализа выявлены межгрупповые различия интенсивности изменения ряда показателей (табл. 2).

Уровень  $SpO_2$  у каждого пациента группы стандартного лечения возрос в среднем на  $3,0 \pm 1,5 \%$ исх. – с 93 (92; 95) до 96 (96; 97) % (изменение статистически значимо –  $p < 0,001$ ), в то же время прирост данного показателя в группе НАС составил в среднем  $4,6 \pm 1,1 \%$  – с 92,5 (92; 93) до 97 (96; 98) % ( $p < 0,001$ ). Разница между интенсивностью прироста статистически значима ( $p = 0,001$ ). В результате разной интенсивности прироста показатель  $SpO_2$  после лечения у пациентов группы НАС стал статистически значимо выше по сравнению с группой контроля – 97 (96; 98) % vs 96 (96; 97) % ( $p = 0,02$ ).

Индекс оксигенации у пациентов группы НАС возрос в среднем на  $88 \pm 16,6 \%$ исх. – с 251 (247; 266) до 459 (399; 476) % ( $p < 0,001$ ) и на  $70 \pm 28,9 \%$  – в группе пациентов, получающих стандартное лечение – с 251 (248; 272) до 401 (331; 451) % ( $p < 0,001$ ), разница между интенсивностью прироста статистически значима ( $p = 0,04$ ). После лечения индекс оксигенации у пациентов группы НАС статистически значимо повысился по сравнению с таковым

у лиц контрольной группы – 459 (399; 476) vs 401 (331; 451) ( $p = 0,03$ ); рис. 1.

Дельта прироста индекса оксигенации у пациентов группы НАС статистически значимо повысилась по сравнению с таковой у лиц, получающих стандартное лечение –  $175 \pm 54,3$  vs  $144 \pm 54,4$  ( $p = 0,02$ ); рис. 2.

Объем поражения легких по данным КТ до лечения составил  $45,5$  (44,5; 50) % у пациентов группы НАС и  $39$  (35; 52) % – в группе стандартного лечения. В результате лечения данный показатель достиг значений  $35$  (27,5; 36) % – в 1-й группе (снижение относительно уровня до лечения статистически значимо  $p < 0,001$ ) и  $35$  (30; 45) % – во 2-й ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Средняя интенсивность изменения данного показателя (разница между показателем после и до лечения (% от значений показателя до лечения)) у больных исследуемых групп составил  $31,0 \pm 8,3$  и  $17,0 \pm 6,2 \%$  соответственно; различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ); рис. 3.

Обращает на себя внимание статистически высокозначимое различие показателя  $\Delta$  уменьшения объема поражения легких по данным КТ – у па-

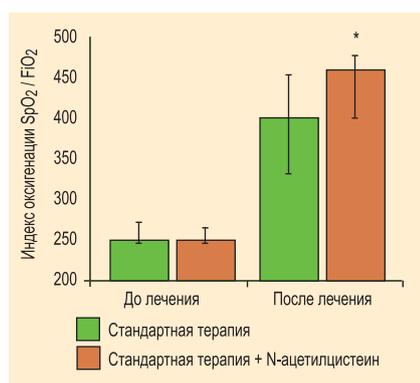


Figure 1.  $SpO_2/FiO_2$  oxygenation index before and after treatment in the study groups, MD (IQR)  
Note: \*, the difference versus the standard treatment group was statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

Рис. 1. Индекс оксигенации  $SpO_2 / FiO_2$  до и после лечения в группах исследования; MD (IQR)

Примечание:  $SpO_2$  – насыщение крови кислородом;  $FiO_2$  – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный интервал; \* – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне  $p \leq 0,05$ .

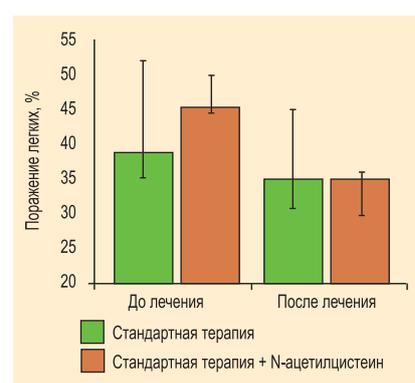


Figure 3. Percentage of lung damage (showed by computed tomography) before and after treatment in the study groups; MD (IQR)  
Note: IQR, InterQuartile range.

Рис. 3. Процент поражения легких (по данным компьютерной томографии) до и после лечения в группах исследования; MD (IQR)

Примечание: IQR (InterQuartile range) – интерквартильный интервал.

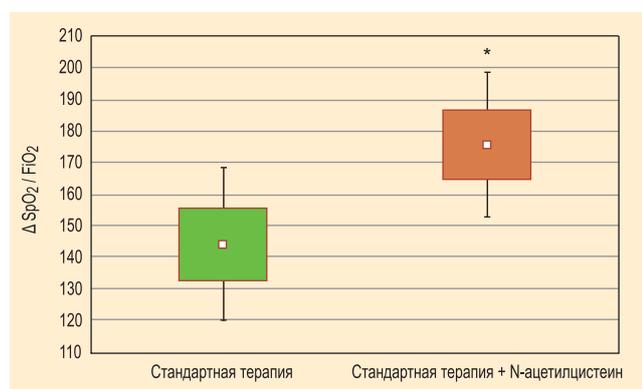


Рис. 2. Дельта  $SpO_2 / FiO_2$  до и после лечения в группах исследования; M (SE); 95%-ный доверительный интервал

Примечание:  $SpO_2$  – насыщение крови кислородом;  $FiO_2$  – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; \* – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне  $p \leq 0,05$ .

Figure 2. Delta of  $SpO_2/FiO_2$  ratio before and after treatment in the study groups; M (SE); 95% CI

Note: IQR, InterQuartile range; \*, the difference versus the standard treatment group was statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

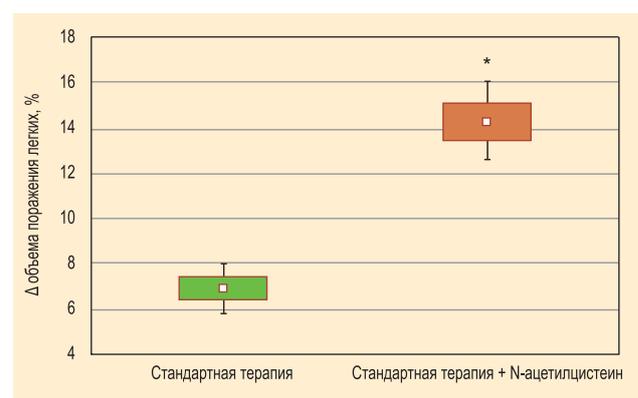


Рис. 4. Дельта объема поражения легких (по данным компьютерной томографии) до и после лечения в группах исследования; M (SE); 95%-ный доверительный интервал

Примечание: \* – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне  $p \leq 0,05$ .

Figure 4. Delta of the lung damage volume (showed by computed tomography) before and after treatment in the study groups; M (SE); 95% CI

Note: \*, the difference against the standard treatment group was statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

пациентов группы НАС показатель  $\Delta$  составил  $14,00 \pm 3,94$ , в то время как в группе пациентов, получающих стандартное лечение –  $6,90 \pm 2,56$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

Проведен анализ течения воспалительного процесса на основе концентрации. На 3-й день лечения только в экспериментальной группе продемонстрировано статистически значимое ( $p = 0,002$ ) снижение изначально сопоставимого в группах исследования уровня СРБ – с 81 (57; 96) до 44 (40; 57) мг/л. На 10-й день лечения отмечено статистически значимое снижение уровня СРБ в обеих группах исследования – значение показателя составило 6 (4; 13) мг/л в группе контроля (снижение статистически значимо относительно 1-го ( $vs < 0,001$ ) и 3-го дня ( $p < 0,001$ )) и 5 (2; 6) мг/л – в экспериментальной группе (снижение статистически значимо относительно 1-го ( $vs < 0,001$ ) и 3-го ( $vs = 0,002$ ) дня). Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивное, чем в группе контроля, снижение уровня СРБ в экспериментальной группе на 10-й день относительно 1-го дня –  $90,0 \pm 10,2\%$   $vs$   $82,0 \pm 13,9\%$  ( $p = 0,03$ ).

По результатам анализа сроков госпитализации пациентов (число койко-дней) показано, что при добавлении к стандартной терапии НАС статистически значимо снижается продолжительность госпитализации ( $vs < 0,001$ ). В группе пациентов, получавших только стандартную терапию, медиана продолжительности госпитализации в стационаре составила 13 (11; 16) койко-дней, тогда как в группе получавших препарат – 11 (10; 12) койко-дней (рис. 5).

## Обсуждение

На фоне лечения в обеих группах продемонстрировано статистически значимое изменение всех рассматриваемых показателей, за исключением уровня лейкоцитов, однако стоит отметить, что по результатам анализа выявлены межгрупповые различия в интенсивности изменения ряда показателей.

В частности, показатель насыщения крови кислородом после лечения у пациентов группы НАС стал

статистически значимо выше, чем в группе контроля. Соответственно, после лечения индекс оксигенации у пациентов группы НАС стал также статистически значимо выше такового в группе пациентов, получающих стандартное лечение, статистически значимой являлась дельта увеличения данного показателя.

Обращает на себя внимание характер изменения объема поражения легких по данным КТ после проведенной терапии. Установлено, что средняя интенсивность уменьшения объема поражения легких была статистически значимо выше в группе пациентов, дополнительно получавших НАС. Статистически значимой в этой группе являлась также дельта снижения данного показателя.

Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ в группе НАС.

При анализе сроков госпитализации пациентов (число койко-дней) показано, что при добавлении НАС к стандартной терапии статистически значимо снижается продолжительность госпитализации.

По данным исследований отмечена активность НАС в различных потенциальных терапевтических путях-мишенях, вовлеченных в патофизиологию инфекции SARS-CoV-2. Патогенными факторами SARS-CoV-2, которые могут быть опосредованы НАС, являются истощение Т-лимфоцитов, которое проявляется в снижении количества клеток и функциональной способности CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток; провоспалительное состояние через увеличение уровня TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-18 и модуляция вирусной активности вследствие увеличения уровня глутатиона [20].

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, НАС связывается с глутамином и глицином, образуя мощный антиоксидант, известный как глутатион, который противодействует воспалительной реакции при внебольничной пневмонии [22, 23]. При добавлении к стандартной терапии НАС у пациентов с внебольничной пневмонией отмечено снижение концентрации малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, TNF- $\alpha$ , повышение общей антиоксидантной активности. Сделан вывод о том, что при лечении НАС у пациентов с пневмонией может уменьшиться окислительное и воспалительное повреждение [22]. Обнаружено, что при добавлении НАС снижается уровень IL-6-зависимого СРБ при пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1 [25].

Применение НАС способствует уменьшению активности воспаления в легочной ткани. На фоне лечения НАС происходит увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови на фоне уменьшения их представительства в ткани респираторного тракта, снижения активности фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в клетках респираторного тракта и снижения концентрации эозинофильных катионных белков в мокроте [26, 27].

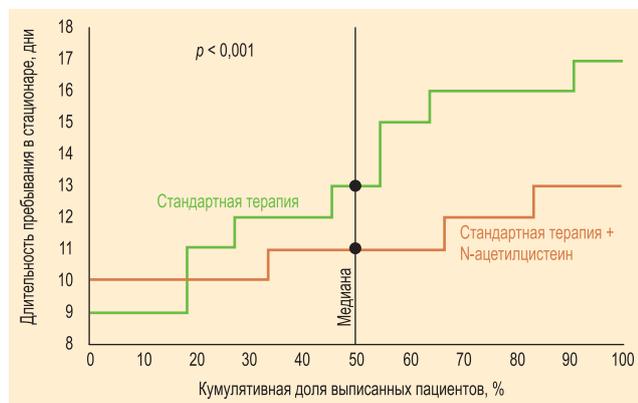


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера продолжительности госпитализации в группах исследования  
Figure 5. Kaplan–Meier curves of hospitalization duration in the study groups

Известно, что NAC предотвращает действие трансформирующего гранулоцитарного фактора (TGF)- $\beta_1$ , которое способствует эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке и индуцирует фиброзирование, уменьшает активность TGF- $\beta_1$ -индуцированной продукции фибронектина, васкулярного эндотелиального гранулоцитарного фактора и коллагена. Также NAC подавляет фосфорилирование фактора *Smad 2/3*, препятствует димеризации мономеров TGF- $\beta_1$ , ингибирует функционирование TGF- $\beta_1$ -индуцированного гена-репортера [28].

В исследовании, проведенном *H.Ibrahim et al.* (2020), NAC вводился 9 пациентам с тяжелой формой COVID-19 и ДН. На фоне лечения NAC отмечены клиническое улучшение, заметное снижение уровня СРБ у всех пациентов и уровня ферритина у 9 из 10 больных. Предполагается, что механизм действия NAC может включать блокаду вирусной инфекции и последующий «цитокиновый шторм», однако для подтверждения требуются дальнейшие исследования в рамках контролируемых клинических испытаний [12].

В то же время по данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого одноцентрового исследования, проведенного в Бразилии, изучено влияние высоких доз NAC на потребность и продолжительность искусственной вентиляции легких, лечение и продолжительность в условиях отделения интенсивной терапии и смертность. Показано, что прием NAC в высоких дозах не оказал влияния на тяжесть течения COVID-19 [29].

Таким образом, для оценки эффективности NAC при COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

## Заключение

Показано, что при включении NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии статистически значимо повысились уровень  $SpO_2$ , индекс оксигенации, различие разности ( $\Delta$ ) увеличения индекса оксигенации, интенсивность снижения объема поражения легких и межгрупповое различие ( $\Delta$ ) уменьшения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ и сокращение продолжительности госпитализации в группе больных, дополнительно получавших NAC. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности включения NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

## Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097)
2. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102536. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
6. Poe F.L., Corn J. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2020, Mar. 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34 (2): 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E.
9. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6 (7): 1558–1562. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00288.
10. Cao M., Zhang D., Wang Y. et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv.* [Posted: Mar. 06, 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395.
11. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 2). *Здоровье ребенка.* 2018; 13 (3): 334–337. DOI: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918.
12. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
13. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x.
14. Luo P., Liu Y., Liu D., Li J. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat COVID-19. *Med. Chem.* 2021; 21 (3): 268–272. DOI: 10.2174/1389557520666201027160833.
15. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (1): 77–82. DOI: 10.1007/BF01061422.
16. Kelly G.S. Clinical application of N acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
17. Авдеев С.Н. Влияние длительного приема N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ. Атмосфера. *Пульмонология и аллергология.* 2007; (1): 12–16.
18. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73 (6): 1772–1784. DOI: 10.1172/JCI111386.

19. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*. 1997; 8 (6): 432–438.
  20. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub2.
  21. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Пульмонология*. 2010; (3): 31–38.
  22. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
  23. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
  24. Pandharipande P.P., Shintani A.K., Hagerman H.E. et al. Derivation and validation of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio to impute for PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1317–1321. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819cefa9.
  25. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburga Chan P.K. et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (10): 687–688. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017.
  26. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
  27. Sadowska A.M., Manuel-y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
  28. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
  29. de Alencar J.C.C., Moreira C.L., Müller A.D. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa1443 [Preprint. Posted: Sep. 23, 2020]. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443.
- Поступила 12.03.20

## References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. (03.06.2020)”. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097) (in Russian).
2. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102536. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
6. Poe F.L., Corn J. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2020, Mar. 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34 (2): 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E.
9. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6 (7): 1558–1562. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00288.
10. Cao M., Zhang D., Wang Y. et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*. [Posted: Mar. 06, 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395.
11. Abaturon A.E., Volosovets A.P., Borysova T.P. [Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 2)]. *Zdorov’e rebenka*. 2018; 13 (3): 334–337. DOI: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918 (in Russian).
12. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
13. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x.
14. Luo P., Liu Y., Liu D., Li J. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat COVID-19. *Med. Chem.* 2021; 21 (3): 268–272. DOI: 10.2174/1389557520666201027160833.
15. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (1): 77–82. DOI: 10.1007/BF01061422.
16. Kelly G.S. Clinical application of N acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
17. Avdeev S.N. [Effect of prolonged N-acetylcysteine administration on COPD exacerbation rates]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2007; (1): 12–16 (in Russian).
18. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73 (6): 1772–1784. DOI: 10.1172/JCI111386.
19. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*. 1997; 8 (6): 432–438.
20. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub2.
21. Avdeev S.N., Batyn S.Z., Merzhoeva Z.M., Chuchalin A.G. [High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome]. *Pul'monologiya*. 2010; (3): 31–38 (in Russian).

22. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
23. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
24. Pandharipande P.P., Shintani A.K., Hagerman H.E. et al. Derivation and validation of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio to impute for PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1317–1321. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819cefa9.
25. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburga Chan P.K. et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med*. 2010; 152 (10): 687–688. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017.
26. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci*. 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
27. Sadowska A.M., Manuel-y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
28. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
29. de Alencar J.C.C., Moreira C.L., Müller A.D. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis*. 2020; ciaa1443 [Preprint. Posted: Sep. 23, 2020]. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443.

Received: March 12, 2020

## Информация об авторах / Authors Information

**Гайнитдинова Вилия Вилевна** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru

**Viliya V. Gaynitdinova**, Doctor of Medicine, Professor of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Мержоева Замира Магомедовна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

**Zamira M. Merzoeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,

Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

**Берикханов Зелымхан Гези-Махмаевич** – врач торакального отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-47-42; e-mail: bzelim@yandex.ru  
**Zelimkhan G.-M. Berikhanov**, Thoracic Doctor, Thoracic Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-47-42; e-mail: bzelim@yandex.ru

**Медведева Инна Валерьевна** – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: pulmonologia61@mail.ru

**Inna V. Medvedeva**, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18, e-mail: pulmonologia61@mail.ru

**Горбачева Татьяна Львовна** – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: T9201553@mail.ru

**Tat'yana L. Gorbacheva**, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18; e-mail: T9201553@mail.ru

# Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19

Е.В.Крюков<sup>1</sup>, О.И.Савушкина<sup>1,2</sup>✉, А.В.Черняк<sup>2</sup>, И.Ц.Кулагина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

**Целью** исследования явилась оценка неравномерности легочной вентиляции (НЛВ) методом вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) у больных, перенесших COVID-19, и выявление взаимосвязи индекса легочного клиренса (*lung clearance index* – LCI) с другими функциональными показателями системы дыхания. **Материалы и методы.** В поперечное исследование включены пациенты ( $n = 35$ : 34 (97 %) – мужчины; медиана возраста – 44 года). В рамках обследования выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>) методом ВАМД, импульсная осциллометрия, оценка одышки с помощью модифицированной шкалы одышки (*Medical Research Council Scale* – mMRC). Измерение методом ВАМД выполнялось с использованием модуля *Easy-One Pro*, MBW (*ndd Medizintechnik AG*, Швейцария). **Результаты.** Участники исследования были распределены в 2 группы: у пациентов 1-й группы (21 (60 %)) НЛВ не выявлено; у лиц, включенных во 2-ю группу (14 (40 %)), установлена НЛВ. Медиана срока проведения исследований – 72 (47–109) дня от начала COVID-19. Медиана максимального объема поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ<sub>max</sub>) – 50 %, на момент проведения исследований – 12 %. В общей группе, а также в 1-й и 2-й группах медианы всех анализируемых показателей сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением резонансной частоты ( $f_{res}$ ) во 2-й группе. Выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами по абсолютной частотной зависимости резистанса (R5–R20), площади реактанта ( $A_x$ ),  $f_{res}$ . Также выявлены статистически значимые различия по патологическому изменению жизненной емкости легких и объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) (R5–R20) – во 2-й группе отмечен более высокий показатель частоты отклонений. Установлены статистически значимые корреляционные зависимости LCI с соотношением остаточного объема легких к общей емкости легких (R5–R20),  $A_x$ ,  $f_{res}$ , относительной частотной зависимостью резистанса, КТ<sub>max</sub>, ОФВ<sub>1</sub> и DL<sub>CO</sub>. **Заключение.** У 40 % больных, перенесших COVID-19, на 72-й день от начала заболевания выявлена НЛВ, у 23 % – нарушение DL<sub>CO</sub>, у 11,4 % – обструкция дыхательных путей, у 8,6 % – рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Установлены корреляционные зависимости LCI и DL<sub>CO</sub>, показателей спирометрии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии, КТ<sub>max</sub>.

**Ключевые слова:** метод вымывания азота при множественном дыхании, неравномерность легочной вентиляции, COVID-19.

**Финансирование:** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Благодарности.** Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «Аспект Медикс», официального дистрибьютора *ndd Medizintechnik AG* (Швейцария) в России. ООО «Аспект Медикс» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Аспект Медикс».

Для цитирования: Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36

## Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test

Engeniy V. Kryukov<sup>1</sup>, Ol'ga I. Savushkina<sup>1,2</sup>✉, Aleksandr V. Chernyak<sup>2</sup>, Irina C. Kulagina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

**The aim** was to evaluate the ventilation inhomogeneity (VIH) by the multiple-breath nitrogen washout test (MBNW) after COVID-19 and to identify the relationship of the lung clearance index (LCI) with other functional parameters of the respiratory system. **Methods.** The cross-sectional study included 35 patients (97% men); the median age was 44 years. Spirometry, body plethysmography, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>), MBNW test, and impulse oscillometry were performed. Dyspnea was evaluated by mMRC scale. MBNW test was performed using the Easy-One Pro, MBW Module (*ndd Medizintechnik AG*, Switzerland). **Results.** The patients were divided into 2 groups. Group 1 included 21 (60%) patients who were not diagnosed with VIH. Group 2 included 14 (40%) patients with VIH. The median testing period was 72 (47 – 109) days from the onset of COVID-19. The median of the maximum volume of lung damage determined by high-resolution computed tomography (CT<sub>max</sub>) was 50% in the acute period of the disease and 12% during the study. The medians of all analyzed parameters remained normal in the study cohort as well as in groups 1 and 2, except the resonance frequency ( $f_{res}$ ) in group 2. Statistically significant differences were found between groups 1 and 2 in the absolute frequency dependence of resistance (R5 – R20), reactance area ( $A_x$ ),  $f_{res}$ . Significant differences were also found in pathological changes of vital capacity, forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), (R5 – R20). The abnormalities were more common in group 2. A significant correlation was shown between LCI with the ratio of residual lung volume to total lung capacity, (R5 – R20),  $A_x$ ,  $f_{res}$ , relative frequency dependence of resistance, CT<sub>max</sub>, FEV<sub>1</sub> and transfer-factor (DL<sub>CO</sub>). **Conclusion.** Seventy-two days after the onset of COVID-19, the ventilation inhomogeneity was detected in 40% of the patients, decreased DL<sub>CO</sub> – in 23%, airway obstruction – in 11.4%, and restrictive ventilatory defect – in 8.6%. Correlations were found between LCI and DL<sub>CO</sub>, spirometry parameters, body plethysmography, impulse oscillometry, and CT<sub>max</sub>.

**Key words:** multiple-breath nitrogen washout, ventilation inhomogeneity, COVID-19.

**Funding.** The study was conducted without the participation of sponsors.

**Acknowledgements.** The publication was carried out with the financial support of Aspect Medics LLC, ndd Medizintechnik AG official distributor in Russia. Aspect Medics LLC is not responsible for the content of the article. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Aspect Medics LLC.

For citation: Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.C. Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 30–36 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36

Метод вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД) впервые описан в 1951 г. [1] и в настоящее время является дополнением к стандартным легочным функциональным тестам, т. к. позволяет оценивать объем воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха (функциональная остаточная емкость легких – ФОЕ), и неравномерность легочной вентиляции (НЛВ) посредством расчета индекса легочного клиренса (*Lung clearance index*, LCI). Метод ВАМД является наиболее чувствительным в отношении выявления ранних функциональных нарушений системы дыхания, обусловленных структурной аномалией мелких дыхательных путей (ДП) [2]. Метод ВАМД хорошо зарекомендовал себя у больных бронхиальной астмой, идиопатическим легочным фиброзом [3], муковисцидозом [4], при которых показатели спирометрии сохраняются в пределах нормальных значений.

Кроме того, при использовании метода ВАМД не требуется высокой кооперации пациента с персоналом и выполняется при спокойном дыхании и фиксированном дыхательном объеме, что дает возможность применять его у лиц всех возрастных групп. Эти преимущества послужили толчком к возобновлению интереса к методу ВАМД.

Патофизиологическое обоснование метода ВАМД основано на том, что архитектура ДП у здорового человека обеспечивает адекватную вентиляцию, а именно – оптимальное распределение и смешивание вдыхаемого газа с остающимся в легких газом. Суть метода заключается в том, что пациент в течение нескольких минут дышит чистым кислородом, который вытесняет азот, содержащийся в альвеолах. Зная объем выдыхаемого воздуха, начальную концентрацию и конечную концентрацию азота в легких, можно рассчитать ФОЕ и индекс LCI – во сколько раз объем, пропускаемый через легкие во время исследования для очистки их от азота (снижение концентрации азота в конце выдоха до 1 / 40 от начальной концентрации), превосходит ФОЕ [5].

Функциональные исследования системы дыхания имеют большое значение для диагностики, лечения и реабилитации больных с различной бронхолегочной патологией, в т. ч. перенесших COVID-19. По данным литературы и собственных исследований показано, что наиболее частым функциональным отклонением респираторной системы в ранний период выздоровления у таких больных является нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), значительно реже встречается рестриктивный тип вентиляционных нарушений и еще реже – обструкция ДП [6–8]. Однако данных о нарушении равномерности легоч-

ной вентиляции после COVID-19 в доступной литературе не обнаружено.

Целью исследования явилась оценка НЛВ методом ВАМД у больных, перенесших COVID-19, и выявление взаимосвязи LCI с другими функциональными показателями системы дыхания.

## Материалы и методы

В обсервационное поперечное исследование включены пациенты ( $n = 35$ ; 34 (97 %) – мужчины; медиана возраста – 44 года), получавшие лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации по поводу перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

У 12 (34 %) пациентов отмечены сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) ( $n = 4$ ); ГБ ( $n = 3$ ); ГБ в сочетании с ишемической болезнью сердца ( $n = 1$ ); СД2 ( $n = 1$ ); бронхиальная астма ( $n = 1$ ); хронический бронхит ( $n = 1$ ); варикозное расширение вен ( $n = 1$ ).

По данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, выполненной в острой фазе заболевания, у обследованных выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, характерные для SARS-CoV-2. На момент выполнения функциональных исследований системы дыхания, в т. ч. НЛВ, по данным КТ у пациентов выявлены остаточные изменения в легких различной степени выраженности.

В рамках функционального исследования системы дыхания, которое проводилось за 1 визит, выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких по  $DL_{CO}$ , импульсная осцилометрия (ИОС) при помощи оборудования *MasterScreen (Viasys Healthcare / Erich Jager, Германия)* и исследование НЛВ при помощи аппарата *Easy-One Pro, MBW Module (ndd Medizintechnik AG, Швейцария)*.

Все исследования выполнялись с учетом отечественных и международных стандартов [9–13], в т. ч. рекомендаций Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [14].

$DL_{CO}$  оценивалась по угарному газу (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания посредством анализатора быстрого реагирования (RGA).

Проанализированы следующие показатели:

- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного

выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ),  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ , объемная скорость на кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75 % выдыхаемой ФЖЕЛ ( $СОС_{25-75}$ );

- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии, общая емкость (ОЕЛ), остаточный объем (ООЛ) легких и их соотношение (ООЛ / ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), емкость вдоха ( $E_{вд.}$ ), общее бронхиальное сопротивление ( $R_{авобщ.}$ );
- диффузионная способность легких: трансфер-фактор СО ( $DL_{CO}$ ) и его отношение к альвеолярному объему ( $V_A$ ) –  $DL_{CO} / V_A$ .
- ИОС: резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 (R5) и 20 (R20) Гц; реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X5), а именно – его отклонение от должного значения  $\Delta X5 = X5_{доп.} - X5_{факт.}$ ; частотная зависимость R: относительная ( $R5-R20$ ) / R5 и абсолютная ( $R5-R20$ ); резонансная частота ( $f_{res}$ ); площадь реактанса ( $A_X$ ).
- НЛВ (LCI).

Анализируемые данные представлены в виде  $\%_{доп.}$ , которые рассчитаны по формулам Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) [15] с учетом пола, возраста и роста пациента. Нижние границы нормы вычислялись по формуле:

$$\text{Должное среднее} - 1,64 \times SD,$$

где  $SD$  – стандартное отклонение от среднего значения.

Перед проведением легочных функциональных тестов у пациентов производилась оценка одышки по модифицированной шкале одышки (*Medical Research Council Scale* – mMRC) [16].

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Для оценки нормальности распределения переменных приме-

нялся W-тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медиан ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q1-Q3$ ), номинальные переменные – как число пациентов ( $n$ ). Сравнение показателей 2 групп проводилось с применением непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия согласия Пирсона ( $\chi$ ). Корреляционный анализ выполнен с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованные пациенты общей группы были распределены на 2 группы: 1-ю составил 21 (60 %) больной без НЛВ ( $LCI \leq 8,39$  [4]); 2-ю – 14 (40 %) пациентов с НЛВ ( $LCI > 8,39$  [4]).

Медиана срока проведения функциональных исследований системы дыхания от начала COVID-19 составила 72 (47–109) дня.

Характеристика пациентов всей группы в целом, а также 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

По результатам анализа данных, представленных в табл. 1, у обследованных выявлена избыточная масса тела (медиана индекса массы тела – 30 кг / м<sup>2</sup>). Выраженность одышки по шкале mMRC соответствовала легкой степени. На момент проведения исследования соотношение некурящие / бросившие курить / курящие составило 51 / 43 / 6 % соответственно.

Медиана максимального объема поражения легочной ткани ( $КТ_{max}$ ) в анализируемой группе в острый период заболевания составила 50 %, на момент проведения исследований ( $КТ_{ФВД}$ ) – 12 %.

Статистически значимых различий по анализируемым показателям не получено, однако стоит

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов**  
**Table 1**  
**Patient characteristics**

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	p
	n = 35	n = 21	n = 14	
Пол, %				NS
• мужчины	97	100	97	
• женщины	3	0	3	
Возраст, годы	44 (40–51)	43 (40–48)	49,5 (41–53)	NS
Рост, см	175 (172–181)	178 (173–181)	174 (171–179)	NS
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	30 (28–31)	29 (27–31)	30 (29–31)	NS
Статус курения, %:				
• некурящие	51	43	64	
• экс-курильщики	43	48	36	
• курят в настоящее время	6	9	0	–
$КТ_{max}$ , %	50 (25–67)	37 (25–67)	56 (32–80)	NS
$КТ_{ФВД}$ , %	12 (10–12)	12 (6–12)	12 (10–20)	NS
Одышка по шкале mMRC	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	NS

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;  $КТ_{max}$  – максимальная площадь поражения паренхимы легких;  $КТ_{ФВД}$  – площадь поражения паренхимы легких на момент исследования функции внешнего дыхания; mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; NS – статистических различий не выявлено (данные представлены как медиана (нижний-верхний квартили)).  
Note: Data are presented as median (lower-upper quartiles).

Таблица 2  
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии и вымывания азота

Table 2  
Indicators of spirometry, body plethysmography, diffusion test, impulse oscillometry and nitrogen washout

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	p
	n = 35	n = 21	n = 14	
ЖЕЛ, % <sub>допж.</sub>	108 (99–119)	105 (100–123)	110 (96–119)	NS
ЖЕЛ < 80 % <sub>допж.</sub> , n (%)	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ФЖЕЛ, % <sub>допж.</sub>	113 (104–124)	109 (105–126)	113 (99–121)	NS
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>допж.</sub>	108 (98–121)	109 (102–129)	104 (90–114)	NS
ОФВ <sub>1</sub> < 80 % <sub>допж.</sub> , n (%)	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ, %	80 (77–84)	80 (79–84)	79 (73–85)	NS
ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ < 0,7, n (%)	4 (11,4)	2 (9,5)	2 (14,3)	NS
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	82 (78–85)	82 (79–84)	82 (73–86)	NS
СОС <sub>25–75</sub> , % <sub>допж.</sub>	100 (78–116)	102 (87–116)	94 (68–110)	NS
ОЕЛ, % <sub>допж.</sub>	105 (97–112)	101 (98–114)	105 (93–109)	NS
ОЕЛ < 80 % <sub>допж.</sub> , кПа / л, %	3 (8,6)	0 (0)	3 (21,4)	0,027
ВГО, % <sub>допж.</sub>	99 (87–111)	103 (92–111)	90 (83–103)	NS
Е <sub>вд.</sub> , % <sub>допж.</sub>	111 (98–127)	101 (96–106)	121 (100–132)	NS
ООЛ, % <sub>допж.</sub>	101 (89–109)	89 (81–97)	98 (88–112)	NS
ООЛ / ОЕЛ, % <sub>допж.</sub>	92 (81–98)	108 (98–119)	94 (89–104)	NS
R <sub>авобщ.</sub> , кПа·с / л	0,26 (0,22–0,30)	0,26 (0,22–0,30)	0,26 (0,25–0,28)	NS
DL <sub>СО</sub> , % <sub>допж.</sub>	92 (82–100)	94 (87–102)	85 (67–93)	NS
DL <sub>СО</sub> < 80 % <sub>допж.</sub> , n (%)	8 (22,9)	3 (14,3)	5 (35,7)	NS
DL <sub>СО</sub> / V <sub>А</sub> , % <sub>допж.</sub>	97 (88–108)	104 (95–108)	92 (79–99)	NS
Z <sub>5</sub> , % <sub>допж.</sub>	123 (96–131)	114 (96–129)	126 (107–137)	NS
R5, % <sub>допж.</sub>	119 (93–127)	110 (93–125)	121 (104–134)	NS
R20, % <sub>допж.</sub>	112 (96–133)	112 (96–133)	114 (100–128)	NS
(R5–R20) / R5, %	13 (7–19)	11 (7–15)	15 (8–26)	NS
(R5–R20), кПа·с / л	0,04 (0,02–0,06)	0,03 (0,02–0,05)	0,06 (0,03–0,08)	0,03
R5–R20 > 0,07, кПа·с / л, n (%)	5 (14,3)	1 (4,8)	4 (28,6)	0,049
ΔX <sub>5</sub> , кПа·с / л	0,08 (0,06–0,10)	0,08 (0,06–0,09)	0,09 (0,07–0,10)	NS
f <sub>рес.</sub> , Гц	11 (8–14)	9 (8–12)	13 (9–14)	0,01
A <sub>х</sub> , кПа / л	0,17 (0,11–0,30)	0,12 (0,10–0,26)	0,28 (0,17–0,42)	0,01
A <sub>х</sub> ≥ 0,33 кПа / л, n (%)	7 (20,0)	2 (9,5)	5 (35,7)	NS
LCI	8,09 (7,03–8,76)	7,32 (6,55–7,79)	9,43 (8,56–11,19)	< 0,001

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; NS – статистических различий не выявлено; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС<sub>25–75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; Е<sub>вд.</sub> – емкость вдоха; ООЛ – остаточный объем легких; R<sub>авобщ.</sub> – общее сопротивление дыхательных путей; DL<sub>СО</sub> – диффузионная способность легких по оксиду углерода; V<sub>А</sub> – альвеолярный объем; R5–R20 – абсолютная частотная зависимость резистанса; f<sub>рес.</sub> – резонансная частота; A<sub>х</sub> – площадь реактанса; LCI (lung clearance index) – индекс легочного клиренса; данные представлены как медиана (нижний-верхний квартили).

Note: Data are presented as median (lower-upper quartiles). NS – no statistical differences were found.

отметить, что пациенты 2-й группы были старше по возрасту, у них отмечен больший объем поражения паренхимы легких в острый период заболевания.

Результаты анализа данных функциональных исследований системы дыхания у лиц общей группы, а также 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

В общей группе, а также в 1-й и 2-й группах медианы всех анализируемых функциональных показателей респираторной системы сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением увеличения f<sub>рес.</sub> во 2-й группе. Однако у 8 (23 %) пациентов общей группы выявлено снижение показателя DL<sub>СО</sub>, у 4 (11,4 %) – снижение ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ < 0,7), у 3 (8,6 %) – снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ. Кроме того, увеличение показателей A<sub>х</sub> выявлено у 7 (20 %), R5–R20 – у 5 (14,3 %) пациентов.

Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами выявлены по показателям R5–R20, A<sub>х</sub> и f<sub>рес.</sub>; во 2-й группе величины перечисленных параметров были выше, ближе к их патологическому отклонению. Кроме того, выявлены статистически значимые различия по патологическому изменению параметров ЖЕЛ (< 80 %<sub>допж.</sub>), ОФВ<sub>1</sub> (< 80 %<sub>допж.</sub>) и R5–R20 > 0,07 кПа·с / л – во 2-й группе частота отклонений была выше. При анализе корреляционных связей изучаемых параметров установлены статистически значимые умеренные прямые корреляционные зависимости LCI с показателями ООЛ / ОЕЛ (r = 0,37; p = 0,027), R5–R20 (r = 0,41; p = 0,014), A<sub>х</sub> (r = 0,45; p = 0,006) (см. рисунок, А), f<sub>рес.</sub> (r = 0,48; p = 0,003), (R5–R20) / R5, % (r = 0,37; p = 0,024), КТ<sub>max</sub> (r = 0,35; p = 0,037), а также умеренные обратные корреляционные зависимости LCI с показате-

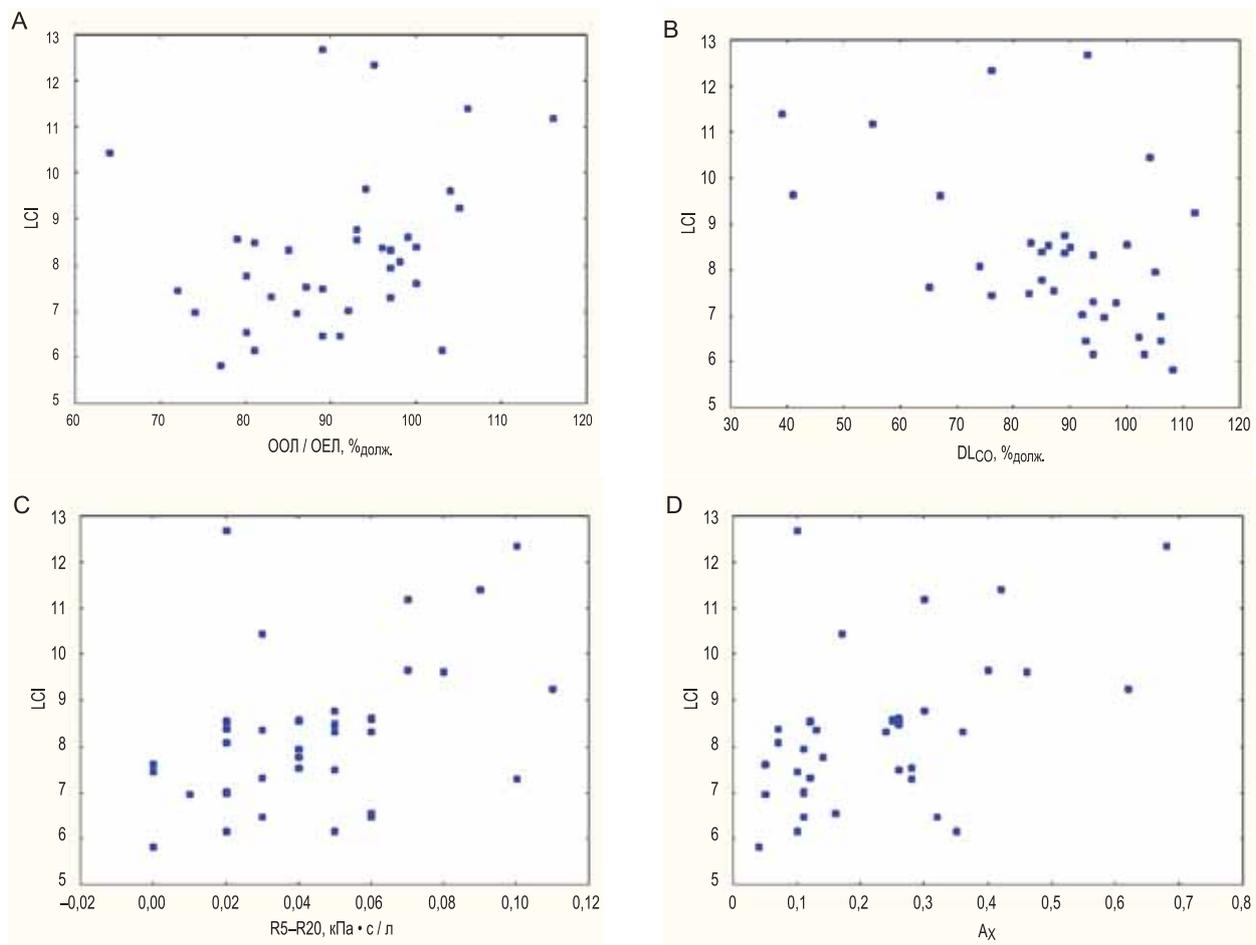


Рисунок. Корреляционные связи между индексом легочного клиренса и функциональными показателями внешнего дыхания: А – отношением остаточного объема легких к общей емкости легких (%<sub>долж.</sub>); В – трансфер-фактором угарного газа (DL<sub>CO</sub>); С – абсолютной частотной зависимостью резистанса (R5–R20); D – площадью реактанса (A<sub>x</sub>)  
 Примечание: LCI (*lung clearance index*) – индекс легочного клиренса; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; R5–R20 – абсолютная частотная зависимость резистанса; A<sub>x</sub> – площадь реактанса.  
 Figure. Correlations between the lung clearance index and functional parameters of ventilation: A, The ratio of the residual lung volume to the total lung capacity (%<sub>pred.</sub>); B, Lung diffusion capacity (DL<sub>CO</sub>); C, The absolute frequency dependence of resistance (R5 – R20); D, The reactance area

телями ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,049$ ) и DL<sub>CO</sub> ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,004$ ) (см. рисунок, В).

## Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено наличие НЛВ в период выздоровления после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, осложненной двусторонним вирусным поражением легких. Следует отметить, что это первая работа, посвященная изучению равномерности распределения легочной вентиляции после перенесенного COVID-19. Интегральным показателем НЛВ является LCI, который был увеличен у 40 % пациентов. По данным литературы известно, что НЛВ является маркером структурных изменений дистальных отделов ДП и увеличивается с возрастом [2]. Кроме того, показано, что оценка величины LCI позволяет диагностировать функциональные нарушения респираторной системы на ранних этапах заболевания органов дыхания, является более чувствительным функциональным показателем, в то время когда параметры спирометрии и бодиплетизмографии сохраняются

в пределах нормальных значений [4]. Продемонстрировано, что LCI статистически значимо коррелировал с DL<sub>CO</sub> и степени «воздушных ловушек». Кроме того, обнаружено нарушение DL<sub>CO</sub> у 23 % больных, нарушение легочной вентиляции – у 20 % (рестриктивный тип вентиляционных нарушений – у 8,6 %, обструктивный – у 11,4 %) пациентов. По данным исследований, посвященных данной теме, продемонстрировано, что нарушение DL<sub>CO</sub> является наиболее частым функциональным отклонением после COVID-19 в ранний период выздоровления [6–8]. Это обусловлено такими структурными изменениями легочной ткани, как диффузное альвеолярное повреждение и микротромбоз легочных капилляров [7]. Остаточные проявления этих изменений еще сохранялись на момент проведения функционального исследования респираторной системы. Вентиляционные нарушения после COVID-19 по данным спирометрии и бодиплетизмографии выявляются реже [6–8].

Также выполнялось исследование общего сопротивления дыхательной системы и ее составляющих с помощью ИОС. По результатам анализа парамет-

ров ИОС показано, что частота отклонения от нормы абсолютной частотной зависимости резистанса R5–R20 составила  $> 0,7$  кПа • с / л [17], что является признаком дисфункции мелких ДП [17], и  $A_x$ , который характеризует ригидность периферических отделов легких [18] и в норме не превышает  $0,33$  кПа / л [19], выше таковых показателей при спирометрии и бодиплетизмографии. Отклонения  $A_x$  и R5–R20 выявлены в 20 и 14,3 % случаев соответственно. Кроме того, установлена прямая умеренная корреляционная зависимость параметров R5–R20 и  $A_x$  с LCI. Следовательно, можно с определенной степенью уверенности судить о том, что в патологический процесс после перенесенного COVID-19 вовлекается не только паренхима легких, но и дистальные отделы ДП.

Вместе с тем изучение НЛВ после COVID-19 необходимо продолжить на более репрезентативной группе пациентов и в отдаленные периоды после перенесенного заболевания.

## Заключение

Таким образом, метод ВАМД целесообразно включить в план обследования пациентов, перенесших COVID-19, с целью выявления и динамического наблюдения остаточных проявлений перенесенного заболевания, прежде всего – структурных изменений дистальных отделов ДП. Кроме того, целесообразно проводить исследование НЛВ у лиц, у которых после перенесенной новой коронавирусной инфекции, протекающей с поражением легких, на фоне жалоб на одышку при незначительных физических нагрузках показатели традиционных функциональных исследований системы дыхания сохраняются в пределах нормальных значений.

## Литература

1. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1952; 7 (1): 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
2. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D. et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012; 67 (9): 789–795. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201484.
3. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания. *Практическая пульмонология*. 2014; (1): 39–44.
4. Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А. и др. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203.
5. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
6. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский*

- алфавит*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
7. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
  8. 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.
  9. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
  10. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
  11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
  12. Smith H., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
  13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
  14. Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.20. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/rekomendacii\\_rro\\_fvd\\_COVID\\_19\\_rev1\\_1\\_01062020.pdf](https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf)
  15. 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; 16: 5–40.
  16. Brooks S.M. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
  17. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Медицинский альянс*. 2020; 8 (2): 72–78.
  18. Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
  19. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.

Поступила 03.12.20

## References

1. Becklake M.R. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1952; 7 (1): 111–116. DOI: 10.1136/thx.7.1.111.
2. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D. et al. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*. 2012; 67 (9): 789–795. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201484.

3. Mustafina M.H., Chernyak A.V. [Inert gases washout methods: value in the diagnosis of respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (1): 39–44 (in Russian).
4. Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A. et al. [Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203 (in Russian).
5. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
6. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 7–12 (in Russian).
7. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
8. 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.
9. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–23 DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
10. Graham B.L., Steenbrugge I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
12. Smith H., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
13. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
14. Russian Respiratory Society. [Russian Respiratory Society guidelines for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic]. Version 1.1. May 19, 2020. Available at: [https://spulmo.ru/upload/rekomendacii\\_rro\\_fvd\\_COVID\\_19\\_rev1\\_1\\_01062020.pdf](https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf) (in Russian).
15. 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; 16: 5–40.
16. Brooks S.M. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News*. 1982; 8: 12–16.
17. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. [Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; 8 (2): 72–78 (in Russian).
18. Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
19. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.

Received: December 03, 2020

#### Информация об авторах / Author information

**Крюков Евгений Владимирович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-03-65; e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru) (SPIN-код: 3900-3441, Author ID: 879052, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

**Evgeniy V. Kryukov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (499) 263-03-65; e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru) (SPIN: 3900-3441, Author ID: 879052, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

**Савушкина Ольга Игоревна** – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 231-84-12; e-mail: [olga-savushkina@yandex.ru](mailto:olga-savushkina@yandex.ru) (SPIN-код: 2988-8700, Author ID: 964904, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

**Ol'ga I. Savushkina**, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-

sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 231-84-12; e-mail: [olga-savushkina@yandex.ru](mailto:olga-savushkina@yandex.ru) (SPIN: 2988-8700, Author ID: 964904, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

**Черняк Александр Владимирович** – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: [achi2000@mail.ru](mailto:achi2000@mail.ru) (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Aleksandr V. Chernyak**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; (917) 550-06-34; e-mail: [achi2000@mail.ru](mailto:achi2000@mail.ru) (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Кулагина Ирина Цалиховна** – к. м. н., заведующая 20-м пульмонологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (926) 347-91-03; e-mail: [irina-kulagina@mail.ru](mailto:irina-kulagina@mail.ru)

**Irina C. Kulagina**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (926) 347-91-03; e-mail: [irina-kulagina@mail.ru](mailto:irina-kulagina@mail.ru)

# Полная диагностика функций органов дыхания на основе ультразвуковой технологии

Отличительной особенностью всех приборов компании ndd Medizintechnik AG является использование датчиков с ультразвуковой технологией ndd «True Flow». Данная технология основана на измерении времени прохождения ультразвукового импульса. Применение технологии ndd «True Flow» позволяет полностью отказаться от калибровки приборов, очистки и дезинфекции. Использование специально разработанного загубника ndd spirette позволяет проводить исследования, гарантируя высокую точность измерений, полностью независимых от состава газа, окружающей температуры, влажности и атмосферного давления.



Medizintechnik AG

## Easy OneProLab Easy OnePro

Компьютерная «лаборатория» дыхательных функций. Представляет собой мобильный комплекс, состоящий из основного блока с цветным сенсорным экраном 12,1 дюйма, датчика с технологией ndd «True Flow» и инфракрасного датчика. Программное обеспечение прибора позволяет проводить полное спирометрическое обследование пациента, диффузионный тест (DLCO) по одиночному вдоху, а также тест на вымывание азота по многократному дыханию для определения ЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ и индекса неоднородности вентиляции.



## EasyOne

Автономный, компактный, простой в обращении спирометр с цветным сенсорным дисплеем. Работает от аккумуляторной батарейки. Используется у постели больного или вне лечебного учреждения для проведения массовых профилактических осмотров. Хранит в памяти исследования 700 пациентов. Подключается к ПК через USB или по Bluetooth.



Эксклюзивный дистрибьютер в России  
ООО «АспектМедис»  
121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 31, стр. 2  
тел. (495) 9376413  
E-mail: aspect.elena@gmail.com  
www.aspect-medics.ru

**TrueFlow**  
лучшее отличие

**MolMass**  
следующий шаг

**UPG** Новый подход

**EasyCO**  
Быстрый и надежный



CE  
0120

### Основные преимущества всех приборов

- Программное обеспечение поставляется и обновляется бесплатно
- Русскоязычный интерфейс
- Большой выбор должных величин и рассчитываемых параметров
- Автоматическая интерпретация результатов тестирования
- Анимационные программы для детей
- Гарантированная точность и стабильность результатов
- Автоматический контроль качества
- Измерение до/после
- Тренды
- Этнический корректирующий фактор
- Экспорт мультимедийных отчетов
- EMR подключение

## Easy on-PC

Представляет собой сенсор с технологией ndd «True Flow». В комплекте с ПК и принтером образует полнофункциональный спирометрический компьютерный комплекс.



# Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий)

О.В. Жукова<sup>1</sup>✉, Е.С. Хорошавина<sup>1</sup>, О.В. Руина<sup>1,2</sup>, М.В. Хазов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства: 603001, Россия, Нижний Новгород, Нижне-Волжская набережная, 2

## Резюме

Приводятся результаты исследования потенциальных лекарственных взаимодействий при лечении внебольничной пневмонии (ВП) средней и тяжелой степени на госпитальном уровне. Исследование проведено на основании анализа стандартов лечения и данных реальной клинической практики применения антимикробной терапии (АМТ). **Материалы и методы.** Материалами для исследования послужили перечни лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения при лечении ВП (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при ВП средней и тяжелой степени с осложнениями), а также данные историй болезни пациентов ( $n = 165$ ) с ВП, госпитализированных в стационары медицинских организаций (Нижний Новгород). Период исследования составил 2 года (2015–2016). В исследование включены пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения. **Результаты.** По результатам анализа потенциальных взаимодействий ЛП, используемых при ВП средней и тяжелой степени согласно стандарту лечения, показано, что могут использоваться 27 и 72 наименования ЛП соответственно. Потенциальных взаимодействий в условиях стационара может быть 325 (при ВП средней степени) и 2 485 – при тяжелой ВП. По стандарту лечения при фармакотерапии ВП средней степени тяжести число минимально клинически значимых потенциальных взаимодействий в условиях стационара составляет 8, умеренно клинически значимых – 19; нежелательных – 7. При фармакотерапии ВП тяжелой степени число потенциальных взаимодействий увеличивается и составляет 27 минимально клинически значимых, 105 – умеренно клинически значимых и 41 – нежелательных. По данным анализа результатов АБТ в реальной клинической практике в стационаре 1 установлено 4 терапевтических дублирования (назначение одновременно 2 β-лактамов антибактериальных препаратов – АБП) и 2 умеренно клинически значимых взаимодействия. В стационаре 2 при проведении АМТ отмечено лишь 1 терапевтическое дублирование. Терапевтическое дублирование установлено между β-лактамами АБП (цефтаролина фосамил и меропенем). В схеме АМТ целесообразно назначать не более 1 β-лактамоного АБП, при этом в состав схемы нецелесообразно включать > 3 АБП одновременно. **Заключение.** Установлено, что выбор лекарственных препаратов с целью обеспечения безопасного и эффективного применения зарегистрированных лекарственных взаимодействий упрощается при использовании электронных баз данных.

**Ключевые слова:** фармакологическое взаимодействие, фармакотерапия, внебольничная пневмония, антимикробная терапия, электронная база данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность директору Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации С.В. Романову за оказанную помощь при проведении данного исследования. Также авторы выражают благодарность за помощь при проведении исследования главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» Н.Н. Сухачевой и заместителю главного врача по медицинской части И.С. Петелиной.

Для цитирования: Жукова О.В., Хорошавина Е.С., Руина О.В., Хазов М.В. Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий). *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 38–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-38-45

## Pharmacological drug interactions in the treatment of community-acquired pneumonia in hospital settings (based on electronic databases of reported drug interactions)

Ol'ga V. Zhukova<sup>1</sup>✉, Elena S. Khoroshavina<sup>1</sup>, Ol'ga V. Ruina<sup>1,2</sup>, Mikhail V. Khazov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

<sup>2</sup> Privolzhskiy District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency: Nizhne-Volzhskaya nab. 2, Nizhniy Novgorod, 603001, Russia

## Abstract

The article presents the results of a study of potential drug interactions in the treatment of moderate and severe community-acquired pneumonia (CAP) in hospital settings. The study was conducted by analysis of treatment standards and data from real clinical practice regarding antimicrobial therapy. **Methods.** The study used the lists of drug products for medical use for the treatment of CAP (according to the standards of specialized medical care for moderate and severe CAP with complications). Also, the medical records of patients ( $n = 165$ ) with CAP, hospitalized in hospitals of medical organizations (Nizhny Novgorod) were used. The study period was 2 years (2015 – 2016). The study included all patients admitted to the

hospital during the analyzed period. CAP was treated in accordance with treatment standards. **Results.** The analysis of potential interactions of drugs used for moderate and severe CAP according to the treatment standards, showed that 27 and 72 drugs can be used, respectively. 325 potential interactions are possible in hospital settings for moderate CAP and 2,485 for severe CAP. According to the treatment standard, the number of minimally clinically significant potential interactions during the pharmacotherapy of moderate CAP in hospital settings is 8, the number moderately clinically significant interactions – 19; undesirable interactions – 7. In case of severe CAP, the number of potential interactions increases and amounts to 27 minimally clinically significant, 105 moderately clinically significant, and 41 undesirable. The analysis of the results of antimicrobial therapy in real clinical practice showed 4 therapeutic duplications (prescribing 2  $\beta$ -lactam antibacterial drugs simultaneously) and 2 moderately clinically significant interactions during antimicrobial therapy in hospital 1. Only 1 therapeutic duplication was noted during antimicrobial therapy in hospital 2. Therapeutic overlap has been found between  $\beta$ -lactam antibacterial drugs (ceftaroline fosamil and meropenem). It is advisable to prescribe no more than one  $\beta$ -lactam antibacterial drug and it is inappropriate to include > 3 antimicrobial drugs in an antimicrobial regimen. **Conclusion.** Electronic databases simplify the selection of medicines and thus ensure the safe and effective use of registered drug interactions.

**Key words:** pharmacological interactions, pharmacotherapy, community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, electronic database of registered drug interactions.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to S.V.Romanov, Director of the Privolzhskiy Federal Research Medical University under Ministry of Healthcare of the Russian Federation, for his assistance in carrying out this study. The authors also express their gratitude for the help in conducting the study to the chief physician of the City Clinical Hospital No.5, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod City State Healthcare Institution N.N.Sukhacheva and the Deputy Chief Physician for Medical Affairs I.S.Petelina.

For citation: Zhukova O.V., Khoroshavina E.S., Ruina O.V., Khazov M.V. Pharmacological drug interactions in the treatment of community-acquired pneumonia in hospital settings (based on electronic databases of reported drug interactions). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 38–45 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-38-45

Нерациональные лекарственные взаимодействия являются важной клинической проблемой для врачей всех профилей, провизоров и клинических фармакологов.

Взаимодействие лекарственных средств (ЛС) – это изменение фармакологического действия или его силы 1 лекарственного препарата (ЛП) при одновременном назначении другого препарата. Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия ЛП, появлению токсичности одного или обоих ЛП.

Взаимодействие ЛП с ЛП (*drug-drug interactions*) между собой различаются следующим образом:

- взаимодействие ЛП с пищей (*drug-nutrient interactions*);
- взаимодействие ЛП с фитопрепаратами (*drug-herb interactions*) [1].

К факторам риска неблагоприятных лекарственных взаимодействий относятся следующие:

- прием  $\geq 5$  ЛП;
- $\geq 12$  таблеток в день;
- $\geq 4$ -кратное изменение режимов лекарственной терапии за 12 мес.;
- наличие  $\geq 3$  сопутствующих заболеваний;
- низкая приверженность лечению в анамнезе;
- прием лекарств, требующих терапевтического мониторинга [2].

Различаются фармацевтическое (только для внутривенного введения препаратов или в одном шприце) и фармакологическое взаимодействия. К фармакологическому взаимодействию относятся эффекты, происходящие в организме при одновременном введении  $\geq 2$  ЛП. Это взаимодействие связано с тем, что один ЛП изменяет фармакокинетику и / или фармакодинамику другого ЛП [3].

По разным данным, в среднем 20 % назначаемых врачами комбинаций ЛП являются потенциально опасными, у 6–8 % больных развиваются нежелательные реакции, вызванные взаимодействием назначенных ЛП [4, 5].

Так, в австралийском исследовании [6] показано, что до 21 % случаев госпитализации, связанных с неблагоприятными действиями ЛП, были вызваны лекарственными взаимодействиями.

По данным обзора литературы показано, что 0,6–5 % случаев госпитализации были вызваны лекарственными взаимодействиями, включая потерю важного терапевтического эффекта, такого как обезболивание [7], однако по результатам более позднего систематического обзора подтвердились данные о том, что лекарственные взаимодействия составили 1,1 % случаев госпитализации (22 % госпитализаций по поводу нежелательных побочных явлений) [8]. Установлено также, что 1 из 200 госпитализированных пациентов будет испытывать серьезные нежелательные побочные явления, вызванные лекарственным взаимодействием [9].

По данным 8 ретроспективных и 4 проспективных исследований самые частые лекарственные взаимодействия установлены при использовании ЛП следующих классов:

- нестероидные противовоспалительные препараты;
- антиконвульсанты;
- сахароснижающие препараты;
- антибактериальные препараты (АБП);
- препараты для лечения обструктивных заболеваний легких;
- препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (в т. ч. антидепрессанты);
- сердечно-сосудистые препараты;
- гормоны [10].

Отмечается важная роль взаимодействий между ЛП в фармакотерапии, их частота возрастает, несмотря на наличие электронных баз зарегистрированных лекарственных взаимодействий. Предупреждение нерационального лекарственного взаимодействия является одним из факторов, позволяющих снизить показатели заболеваемости и смертности в современном здравоохранении [11].

Проблема побочных эффектов и нежелательных взаимодействий ЛП может быть связана с недостатком клинических фармакологов. Именно клинические фармакологи специализируются на обеспечении безопасного и эффективного использования ЛП. Также это связано с недостаточным числом фармакоэпидемиологических исследований как на общенациональном, так и региональном уровне.

В структуре причин смерти в мире пневмонии занимают 4–8-е место после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, цереброваскулярной патологии и хронических обструктивных заболеваний легких, а среди инфекционных болезней – 1-е место (каждая 2-я смерть в гериатрической популяции и 90 % летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [12].

Целью данного исследования явилось исследование потенциальных лекарственных взаимодействий в лечении ВП средней и тяжелой степени на госпитальном уровне.

## Материалы и методы

Материалами для исследования послужили перечни ЛП для медицинского применения для лечения ВП (Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести»; от 09.11.12 № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями»).

Материалами для исследования послужили данные историй болезни пациентов ( $n = 117$ : 51,3 % – мужчины, 48,7 % – женщины) с ВП, госпитализированных в стационар муниципального подчинения Нижнего Новгорода (стационар 1) в 2015 г., а также данные 48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в стационар федерального подчинения Нижнего Новгорода (стационар 2) в 2016 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемые периоды. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения.

Возраст пациентов, госпитализированных в стационар 1, составил 21–91 год, наибольшую долю составили лица старше 60 лет. Диагноз был подтвержден по результатам рентгенологических и бактериологических исследований при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП диагностирована в 85 (72,65 %) случаев, тяжелая форма ВП – в 32 (27,35 %). Возраст пациентов, госпитализированных в стационар 2, составил 22–84 ( $54,79 \pm 17,49$ ) года.

Диагноз подтвержден по результатам рентгенологических исследований при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП диагностирована в 20 (41,67 %), тяжелая форма ВП – в 28 (58,33 %) случаях.

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании мнения лечащего врача как выздоровление или улучшение.

На основании данных историй болезни стационарных больных ВП проведен ретроспективный анализ антимикробной терапии (АМТ).

Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

## Результаты

По данным анализа потенциальных взаимодействий ЛП, используемых при ВП средней и тяжелой степени согласно стандарту лечения, показано, что могут использоваться 27 и 72 наименования ЛП соответственно. Количество потенциальных взаимодействий может быть 325 (для ВП средней степени тяжести).

**Таблица 1**  
*Структура потенциальных взаимодействий\* лекарственных препаратов, используемых для лечения внебольничной пневмонии средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения*

**Table 1**  
*The structure of potential interactions\* of drugs used for the treatment of community-acquired pneumonia of moderate severity in a hospital setting according to the standard of treatment*

Лекарственные взаимодействия	Число лекарственных взаимодействий (абс.)	Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %
Минимально клинически значимые	8	2,46
Умеренно клинически значимые	19	5,85
Нежелательные	7	2,15

Примечание: \* – согласно данным специализированного сайта *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Note: \* , according to the specialized website *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

**Таблица 2**  
*Потенциальные нежелательные взаимодействия лекарственных препаратов при терапии внебольничной пневмонии средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения*

**Table 2**  
*Potential adverse drug interactions in the treatment of moderate community-acquired pneumonia in a hospital setting according to the treatment standard*

№ п/п	Нежелательные взаимодействия ЛП	Характеристика риска
1	Гемифлоксацин – трамадол	Трамадол, в свою очередь, может вызывать судороги, а при комбинировании его с другими лекарствами, которые также могут вызвать судороги (гемифлоксацин) этот риск может увеличиться
2	Левифлоксацин – трамадол	Трамадол, в свою очередь, может вызывать судороги, а при комбинировании его с другими лекарствами этот риск может увеличиться
3	Моксифлоксацин – флуконазол	Риск нерегулярного сердечного ритма
4	Моксифлоксацин – трамадол	То же
5	Трамадол – лидокаин	Увеличение риска судорог

сти) и 2 485 (для тяжелой степени ВП в условиях стационара) (табл. 1, 2).

К нежелательным взаимодействиям (*major interaction*) относятся клинически высокосignимые взаимодействия ЛП (комбинации), которых стоит избегать (случаи, при которых риск взаимодействия превосходит пользу от назначения) (табл. 2).

К умеренным (*moderate interaction*) лекарственным взаимодействиям относятся те комбинации, которых обычно стоит избегать (использование оправдано лишь при особых обстоятельствах), к минимально клинически значимым – комбинации, при назначении которых целесообразно оценить риск и рассмотреть альтернативный ЛП во избежание риска взаимодействия. Назначение оправдано лишь при проведении мониторинга.

Количество потенциальных взаимодействий при фармакотерапии ВП тяжелой степени в условиях стационара согласно стандарту лечения увеличивается и составляет 27 минимально клинически значимых, 105 умеренно клинически значимых; 41 нежелательное (табл. 3).

Взаимодействия АБП составляют значительную (26 %) часть потенциальных взаимодействий ЛП (табл. 4).

На следующем этапе проанализированы результаты ретроспективных исследований назначения АБП в 2 стационарах города.

В стационаре 1 у всех (100 %) включенных в исследование пациентов проводилась АМТ, что соот-

**Таблица 3**  
**Структура потенциальных взаимодействий\* лекарственных препаратов, используемых для лечения внебольничной пневмонии тяжелой степени в условиях стационара согласно стандарту лечения**

**Table 3**  
**The structure of potential interactions\* of drugs used to treat severe community-acquired pneumonia in a hospital setting according to the standard of care**

Лекарственные взаимодействия	Число лекарственных взаимодействий (абс.)	Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %
Минимально клинически значимые	27	1,09
Умеренно клинически значимые	105	4,23
Нежелательные	41	1,65

Примечание: \* – согласно данным специализированного сайта *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Note: \*, according to the specialized website *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

ветствует рекомендациям [13]. При средней тяжести ВП в 72 (84,7 %) случаях назначалась монотерапия. В случае неэффективности монотерапии цефтриаксоном назначались дополнительные АБП (табл. 5).

Комбинированная терапия применялась в 13 (15,3 %) случаях ВП средней тяжести, комбинации

**Таблица 4**  
**Структура потенциальных взаимодействий antimicrobных препаратов, используемых для лечения внебольничной пневмонии в условиях стационара согласно стандарту лечения**

**Table 4**  
**The structure of potential interactions of antimicrobial drugs used for the treatment of community-acquired pneumonia in a hospital setting according to the treatment standard**

№	Минимально клинически значимые взаимодействия АМП	Умеренно клинически значимые взаимодействия АМП	Нежелательные взаимодействия АМП
1	Пиперацillin + (тазобактам) – азитромицин	Кларитромицин – ципрофлоксацин	Ванкомицин – пиперацillin + (тазобактам)
2	Пиперацillin + (тазобактам) – кларитромицин	Ампициллин + (сульбактам) – нетилмицин	Моксифлоксацин – ванкомицин
3	Тикарциллин + (клавулановая кислота) – азитромицин	Ампициллин + (сульбактам) – амикацин	
4	Тикарциллин + (клавулановая кислота) – кларитромицин	Пиперацillin + (тазобактам) – амикацин	
5		Тикарциллин + (клавулановая кислота) – нетилмицин	
6		Тикарциллин + (клавулановая кислота) – амикацин	
7		Цефоперазон – нетилмицин	
8		Цефоперазон – амикацин	
9		Цефотаксим – нетилмицин	
10		Цефотаксим – амикацин	
11		Цефтазидим – нетилмицин	
12		Цефтазидим – амикацин	
13		Цефтриаксон – нетилмицин	
14		Цефтриаксон – амикацин	
15		Цефепим – нетилмицин	
16		Цефепим – амикацин	
17		Нетилмицин – амикацин	
18		Нетилмицин – ванкомицин	
19		Нетилмицин – амфотерицин В	
20		Амикацин – ванкомицин	
21		Амикацин – амфотерицин В	

Примечание: АМП – antimicrobные препараты.

цефтриаксон + сультамициллин – в 8 (61,5 %), цефтриаксон + левофлоксацин – в 5 (38,5 %).

Монотерапия при тяжелой степени ВП в стационаре 1, в качестве которой использовался цефтриаксон, использовалась у 11 (34,4 %) пациентов, при этом положительный эффект цефтриаксона наблюдался в 63,6 % случаев. Больным с тяжелой ВП при отсутствии положительной динамики в течение 48–72 ч от момента начала АМТ вводился дополнительный препарат (табл. 6).

Таким образом, в стационаре 1 при лечении ВП потенциальные лекарственные взаимодействия между АМП были сгруппированы (табл. 7).

В стационаре 2 при ВП средней тяжести ( $n = 20$ ) использовалась монотерапия АБП [14]. В 3 случаях к стартовой терапии добавлен дополнительный АБП – меропенем и левофлоксацин (при стартовой терапии цефтаролина фосфамилом), азитромицин (при стартовой терапии эртапенемом). В качестве монотерапии применялись цефтриаксон – 5 (25,0 %), левофлоксацин – 7 (35,0 %), цефтаролина фосамил – 7 (35,0 %), эртапенем – 1 (5,0 %) назначение.

**Таблица 5**  
*Схемы лечения внебольничной пневмонии средней тяжести с введением дополнительного антибактериального препарата в стационаре 1*  
**Table 5**  
*Treatment regimens for moderate community-acquired pneumonia with the introduction of an additional antibacterial drug in a hospital 1*

Стартовая терапия	Дополнительный АМП	
	наименование	частота назначения, n (%)
Цефтриаксон	Левофлоксацин	3 (33,3)
Цефтриаксон	Сультамициллин	6 (66,7)

Примечание: АМП – антимикробный препарат.

Дополнительные АБП вводились при использовании цефтаролина фосамила и эртапенема (табл. 8).

## Обсуждение

Осложнения лекарственной терапии являются в настоящее время серьезной медико-социальной и эко-

**Таблица 6**  
*Схемы лечения тяжелой внебольничной пневмонии в стационаре 1*  
**Table 6**  
*Treatment regimens for severe community-acquired pneumonia in a hospital 1*

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта, n (%)	Дополнительный ЛП	Число пациентов, получавших дополнительный ЛП
Цефтриаксон	11	7 (63,6)	–	–
			Моксифлоксацин	2
			Левофлоксацин	2
Цефтриаксон + сультамициллин	12	6 (50)	–	–
			Амикацин	2
			Меропенем	1
			Левофлоксацин	3
Сультамициллин + ципрофлоксацин	9	4 (44,4)	–	–
			Амикацин	1
			Меропенем	2
			Левофлоксацин	2

Примечание: ЛП – лекарственный препарат.

**Таблица 7**  
*Характеристика лекарственных взаимодействий антимикробных препаратов при терапии внебольничной пневмонии в стационаре 1*  
**Table 7**  
*Characteristics of drug interactions of antimicrobial drugs in the treatment of community-acquired pneumonia in a hospital 1*

№	Лекарственное взаимодействие	Характеристика взаимодействия	Характер лекарственного взаимодействия
1	Цефтриаксон + сультамициллин	Терапевтическое дублирование	
2	Цефтриаксон + левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
3	Цефтриаксон + моксифлоксацин	То же	
4	Цефтриаксон + амикацин	Умеренно клинически значимое	Риск повреждения почек
5	Сультамициллин + амикацин	То же	Инактивация в результате комплексообразования
6	Сультамициллин + меропенем	Терапевтическое дублирование	
7	Сультамициллин + левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
8	Цефтриаксон + меропенем	Терапевтическое дублирование	
9	Сультамициллин + ципрофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
10	Ципрофлоксацин + левофлоксацин	Терапевтическое дублирование	
11	Ципрофлоксацин + амикацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
12	Ципрофлоксацин + меропенем	То же	

Таблица 8  
Схемы лечения внебольничной пневмонии средней тяжести в стационаре 2  
Table 8

*Treatment regimens for community-acquired pneumonia of moderate severity in a hospital 2*

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта, n (%)	Дополнительный препарат	Число пациентов, получавших дополнительный препарат
Цефтриаксон	5	5 (100)	–	–
Левифлоксацин	7	7 (100)	–	–
Цефтаролина фосамил	7	5 (71,4)	–	–
		1 (14,3)	Меропенем	1
		1 (14,3)	Левифлоксацин	1
Эртапенем	1	0	Азитромицин	1

номической проблемой. Осложнения фармакотерапии, обусловленные взаимодействием ЛП, занимают 5-е место среди причин смерти в развитых странах, а затраты на их корректирование огромны [16, 17].

Клинические исследования ЛП, проводимые до вывода ЛП на рынок, не могут гарантировать их полную безопасность при применении в реальной клинической практике. Относительно редкие, но опасные осложнения фармакотерапии могут быть выявлены только при широком пострегистрационном применении ЛП в медицинской практике [18]. Проблема безопасности фармакотерапии, связанная с применением нерациональных комбинаций ЛП, которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим к снижению не только эффективности фармакотерапии, но и ее безопасности, в настоящее время стоит особенно остро. Первым этапом в решении данной проблемы явилось определение степени достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакции с ЛС. Широко используемые в фармаконадзоре методы определения достоверности причинно-следственной связи — шкалы Наранжо, АВО и метод *F.E.Karch, L.Lasagna* — не позволяют получить достоверные данные о степени достоверности причинно-следственной связи взаимодействия ЛП, поскольку они были созданы для оценки взаимосвязи одного лекарственного средства с развитием нежелательных реакций [19, 20].

Крайне важным является формирование электронных баз данных потенциальных взаимодействий ЛП. Таким образом, исследование потенциальных взаимодействий в терапии различных заболеваний с помощью электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий, таких как *Drugs.com*, позволит снизить риск развития нежелательных взаимодействий в результате фармакотерапии. Использование таких баз данных возможно в практическом здравоохранении при повседневной работе клинических фармакологов. Анализ лекарственных взаимодействий в ретроспективных исследованиях позволит в дальнейшем избежать нерациональных назначений. Так, в стационаре 1 из умеренно клинически значимых взаимодействий отмечены комбинации цефтриаксона и амикацина, а также сультамициллина и амикацина. При одновременном использовании цефтриаксона и амикацина возникает повреждение почек. Сультамициллин при одновременном назначении с ами-

Таблица 9  
Характеристика лекарственных взаимодействий  
антимикробных препаратов при терапии  
внебольничной пневмонии в стационаре 2  
Table 9

*Characterization of drug interactions  
of antimicrobial drugs in the treatment  
of community-acquired pneumonia in a hospital 2*

№	Лекарственное взаимодействие	Характеристика взаимодействия
1	Цефтаролин фосамил + меропенем	Терапевтическое дублирование
2	Цефтаролина фосамил + левифлоксацин	Для данной комбинации взаимодействия не установлено
3	Азитромицин + эртапенем	То же

кацином инактивирует его, т. е. их использование должно быть разграничено по времени. В стационаре 2 выявлено терапевтическое дублирование β-лактамов АБП (цефтаролина фосамил и меропенем). Данное назначение выявлено у пациента с ВП и риском госпитальной пневмонии. К данному назначению пришлось прибегнуть вследствие исходной степени тяжести ВП, риска как проблемной внебольничной, так и госпитальной флоры (продуцентов β-лактамазы расширенного спектра действия). При назначении АБП отмечен положительный клинический эффект.

В рамках схемы АМТ целесообразно назначать не более 1 β-лактамового АБП, при этом в состав схемы включать > 3 АБП одновременно нецелесообразно.

## Заключение

Таким образом, показаны возможности применения электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий на примере фармакотерапии ВП на основании стандартов лечения и ретроспективного анализа АМТ при ВП в 2 стационарах города, при этом выявлено следующее:

- в стационаре 1 при проведении АМТ отмечено 12 потенциальных взаимодействий, из них 6 эффектов от взаимодействия ЛП не установлено; выявлено 4 терапевтических дублирования (назначение одновременно β-лактамового АБП) и 2 умеренно клинически значимых взаимодействия;
- в стационаре 2 при проведении АМТ выявлено 3 потенциальных взаимодействия ЛП, 2 из кото-

рых не установлены, в 1 случае отмечено терапевтическое дублирование;

- в стационаре 2 установлена более низкая, чем в стационаре 1, лекарственная нагрузка на пациентов, а следовательно, количество потенциальных взаимодействий [15].

## Литература

- Sorensen J.M. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J. Altern. Complement. Med.* 2002; 8 (3): 293–308. DOI: 10.1089/10755530260127989.
- Koecheler J.A., Abramowitz P.W., Swim S.E. et al. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1989; 46: 729–732.
- Пестрикова Н.В., Карпова Е.М., Мази́на Н.К. Современные аспекты создания лекарственных форм как предпосылка разработки новых фармакотерапевтических технологий (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2009; (2–4): 26–30.
- Quinn D.I., Day R.O. Drug interactions of clinical importance. An updated guide. *Drug Safety.* 1995; 12 (6): 393–452. DOI: 10.2165/00002018-199512060-00005.
- Sansom L.N., Evans A.M. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 227–233. DOI: 10.2165/00002018-199512040-00001.
- Roughhead E.E., Kalisch L.M., Barratt J.D., Gilbert A.L. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70 (2): 252–257. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03694.x.
- Becker M.L. Caspers P.W., Kallewaard M. et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm. World Sci.* 2007; 29 (2): 51–57. DOI: 10.1007/s11096-006-9061-3.
- Dechanont S., Maphanta S., Butthum B., Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23 (5): 489–497. DOI: 10.1002/pds.3592.
- Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (2): 167–171. DOI: 10.1007/s00228-007-0436-8.
- Patel P., Zed P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (7): 915–923. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630.
- Day R.O., Snowden L., McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (5): 501–512. DOI: 10.1111/imj.13404.
- Синопальников А.И., Козлов Р.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
- Жукова О.В., Руина О.В., Кузоватова Е.А. и др. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016; 3 (25): 89–95.
- Жукова О.В., Руина О.В., Хазов М.В., Романов С.В. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в реальной клинической практике стационара (клинические и экономические аспекты). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018; 11 (1): 37–44.
- Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В. Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 430–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435.
- Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (3): 3–11.
- Олейников В.Э., Елисеева И.В., Томашевская Ю.А. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов и анализ приверженности лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (4): 391–396.
- Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2010; (1): 52–58.
- Atella V., Bhattacharya J., Carbonari L. Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy. *Health Serv. Res.* 2012; 47 (1, Pt 1): 293–308. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2011.01333.x.
- Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Классификация дефектов фармакотерапии как основа оценки качества лекарственной терапии при оказании медицинской помощи. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (3): 82–91.

Поступила 24.06.19

## References

- Sorensen J.M. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J. Altern. Complement. Med.* 2002; 8 (3): 293–308. DOI: 10.1089/10755530260127989.
- Koecheler J.A., Abramowitz P.W., Swim S.E. et al. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1989; 46: 729–732.
- Pestrikova N.V., Karpova E.M., Mazina N.K. [Modern aspects of creating dosage forms as a prerequisite for the development of new pharmacotherapeutic technologies (literature review)]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2009; (2–4): 26–30 (in Russian).
- Quinn D.I., Day R.O. Drug interactions of clinical importance. An updated guide. *Drug Safety.* 1995; 12 (6): 393–452. DOI: 10.2165/00002018-199512060-00005.
- Sansom L.N., Evans A.M. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 227–233. DOI: 10.2165/00002018-199512040-00001.
- Roughhead E.E., Kalisch L.M., Barratt J.D., Gilbert A.L. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70 (2): 252–257. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03694.x.
- Becker M.L. Caspers P.W., Kallewaard M. et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm. World Sci.* 2007; 29 (2): 51–57. DOI: 10.1007/s11096-006-9061-3.
- Dechanont S., Maphanta S., Butthum B., Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug inter-

- actions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaco-epidemiol. Drug Saf.* 2014; 23 (5): 489–497. DOI: 10.1002/pds.3592.
9. Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (2): 167–171. DOI: 10.1007/s00228-007-0436-8.
  10. Patel P., Zed P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (7): 915–923. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630.
  11. Day R.O., Snowden L., McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (5): 501–512. DOI: 10.1111/imj.13404.
  12. Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.I. [Community-acquired respiratory tract infections: a guide for physicians]. Moscow: Prem'er MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
  13. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kuzovatova E.A. et al. [The cost and effectiveness of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in a typical hospital practice]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2016; 3 (25): 89–95 (in Russian).
  14. Zhukova O.V., Ruina O.V., Khazov M.V., Romanov S.V. [Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in a hospital setting (clinical and economic aspects)]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2018; 11 (1): 37–44 (in Russian).
  15. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kononova S.V. [Pharmaco-economic analysis of hospital antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia using DDD and DU90% methods]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 430–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435 (in Russian).
  16. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V. [The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2014; 7 (3): 3–11 (in Russian).
  17. Oleynikov V.E., Eliseeva I.V., Tomashevskaya Yu.A. et al. [The efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients and treatment compliance analysis]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10 (4): 391–396 (in Russian).
  18. Avksent'eva M.V., Omel'yanovskiy V.V. [Health technology assessment: international experience]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2010; (1): 52–58 (in Russian).
  19. Atella V., Bhattacharya J., Carbonari L. Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy. *Health Serv. Res.* 2012; 47 (1, Pt 1): 293–308. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2011.01333.x.
  20. Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. [Classification of defects pharmacotherapy as the basis of quality assessment of drug therapy in healthcare]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2013; 12 (3): 82–91 (in Russian).

Received: June 24, 2019

## Информация об авторах / Authors information

**Жукова Ольга Вячеславовна** – к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

**O'lga V. Zhukova**, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

**Хорошавина Елена Сергеевна** – студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-27; e-mail: elenakhoroshavina@mail.ru

**Elena S. Khoroshavina** – student, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 465-09-27; e-mail: elenakhoroshavina@mail.ru

**Руина Ольга Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клинический фармаколог Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

**O'lga V. Ruina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation, clinical pharmacologist, Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

**Хазов Михаил Владимирович** – к. м. н., заместитель директора по медицинской части Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (831) 421-69-69; e-mail: glvrach@pomc.ru

**Mikhail V. Khazov**, Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Affairs, Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (831) 421-69-69; e-mail: glvrach@pomc.ru

# Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

А.Ю.Конищева<sup>1</sup>✉, В.Б.Гервазиева<sup>1</sup>, Г.Л.Осипова<sup>2</sup>, Т.П.Оспельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

Современная концепция формирования бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) предполагает ведущую роль иммуноопосредованных реакций с вовлечением как истинного воспалительного, так и аутоиммунного компонентов патогенеза. **Целью** исследования явилась оценка процессов аутореактивности у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (БА и ХОБЛ), а также при сочетании указанных патологий (*Asthma-COPD Overlap* – АСО). **Материалы и методы.** В исследование принимали участие пациенты ( $n = 155$ ; средний возраст пациентов –  $49 \pm 17$  лет) с БА, ХОБЛ и АСО. Исследование проводилось модифицированным методом количественного иммуноферментного анализа для детекции иммуноглобулина (Ig) E-, IgG4-аутоантител (ААТ) с использованием коммерческих тканевых антигенов (ТАГ) эпителиального кератина, коллагена III и VI типов, миозина и эластина (*Sigma*, США), конъюгатов моноклональных анти-IgE или анти-IgG4-антител, IgE- и IgG4-референс-реагентов (*Dr. Fooke*, Германия). **Результаты.** Показано, что при присоединении к БА симптомов ХОБЛ достоверно повышается содержание IgE-ААТ к ТАГ эпителиального кератина, коллагена III и VI типов и миозина, что ассоциировалось с высокой частотой выявления данных антител, особенно при тяжелом течении заболевания (50–80 %). Уровень IgE-ААТ к миозину возрастал у пациентов с АСО в сравнении с таковым при БА и составил максимальные значения у пациентов с ХОБЛ. Напротив, отмечена обратная тенденция снижения частоты встречаемости и концентрации IgG4-ААТ в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, по мере выраженности обструктивных изменений отмечалось значимое снижение уровня IgG4-ААТ к коллагенам III и VI типов и эластину до исчезновения последних при ХОБЛ и АСО. Выявлена обратная корреляция ( $r = -0,38$ ;  $-0,61$ ) IgE- и IgG4-ААТ к коллагену VI и III типов, эластину и миозину. При сравнении спирометрических показателей установлена обратная корреляция между повышенным содержанием IgE-ААТ к ТАГ коллагена III типа и скоростными параметрами легочной вентиляции ( $R = -0,79$ ;  $p = 0,01$ ), что позволяет рассматривать данные IgE-ААТ как фактор прогрессирующего течения БА в сочетании с ХОБЛ, ассоциированного со значимым уровнем снижения бронхиальной проходимости. **Заключение.** Детекция IgE и IgG4-ААТ к ТАГ коллагена, эластина и миозина может быть использована для клинико-иммунологического мониторинга течения БА и ХОБЛ, особенно при сочетанном фенотипе данных заболеваний (АСО). Повышение уровня IgE-ААТ к ТАГ может служить одним из иммунологических маркеров выраженности процессов ремоделирования в бронхиальной стенке, что подтверждается показанным усилением IgE-опосредованного иммунного ответа к ТАГ миозина и эластина у пациентов с тяжелым течением заболевания. Разработанный метод оценки содержания ААТ к ТАГ может быть предложен в качестве одного из прогностических маркеров в ранней диагностике неблагоприятного течения БА, особенно при сочетании БА и ХОБЛ и использован в качестве лабораторного критерия контроля над течением заболевания при принятии индивидуализированных решений о фармакотерапии и тактике ведения пациентов.

**Ключевые слова:** аутореактивность, IgE- и IgG4-аутоантитела, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сочетание БА и ХОБЛ, кератин, коллагены III и VI типов, миозин, эластин.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П. Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 31 (1): 46–56. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-46-56

## The autoreactivity phenomenon in the pathogenesis of asthma-COPD overlap (ACO)

Anna Yu. Konishcheva<sup>1</sup>✉, Valentina B. Gervazieva<sup>1</sup>, Galina L. Osipova<sup>2</sup>, Tat'yana P. Ospel'nikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: 105064, Malyy Kazenny per. 5a, Moscow, 105064, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

The modern concept of formation of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) implies the leading role of immune reactions with the true inflammatory autoimmune pathogenetic components. **Aim** of the study was to evaluate the autoreactivity in patients with chronic immune-mediated respiratory diseases: BA, COPD, and their combination – ACO. **Methods.** The study enrolled 155 patients with the average age of  $49 \pm 17$  years old. We modified quantitative ELISA for detection of IgE and IgG4-autoantibodies using commercial tissue antigens of epithelial keratin, type III and VI collagen, myosin and elastin (*Sigma*, USA), conjugates of monoclonal anti-IgE or anti-IgG4 antibodies and IgE and IgG4 reference reagents (*Dr. Fooke*, Germany). **Results.** Concomitant COPD and BA symptoms were accompanied by significantly higher levels of IgE autoAbs to epithelial keratin, type III and VI collagen and myosin and were associated with a higher detection rate of these Abs, especially in severe forms of the disease (50 – 80%). The IgE-autoAbs to myosin increased in individuals with ACO as compared to BA and reached the maximum values in patients with COPD. There was an opposite trend: the frequency of detection and concentration of IgG4-autoAbs decreased with the disease severity. The levels of IgG4-autoAbs to type III and IV collagens and to elastin as the obstruction worsened and were undetectable in patients with COPD and ACO. IgE and IgG4 autoAbs were inversely correlated to type VI collagen, type III collagen, elastin and myosin

( $r = -0.38; -0.61$ ). The spirometry showed the inverse correlations between the increased IgE-autoAbs to type III collagen and high-speed ventilation parameters ( $R = -0.79; p = 0.01$ ). So, IgE-autoAbs may be considered a factor of the progressive course of BA in combination with COPD associated with a significant bronchial obstruction. **Conclusion.** Thus, the detection of IgE and IgG4-AT to tissue antigens of collagen, elastin and myosin can be further used for clinical and immunological monitoring of BA and COPD, especially with their combined phenotype (ACO). The increased levels of IgE-autoAbs can be considered one of the immunological prognostic markers of intense remodeling processes in the bronchial wall. These processes are also confirmed by an increased IgE-mediated immune response to miosine and elastine EG in patients with the severe disease. The developed assay of the level of autoAbs to tissue antigens can be used in the early diagnostics of adverse course of asthma, especially ACO, and can be used as a laboratory criterion of the control over the disease when making decisions on personalized pharmacotherapy and patient management.

**Key words:** autoreactivity, IgE- and IgG4-autoantibodies, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma-COPD overlap (ACO), keratin, collagens of types III and VI, myosin, elastin.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Osipova G.L., Ospel'nikova T.P. The autoreactivity phenomenon in the pathogenesis of asthma-COPD overlap. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 46–56 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-46-56

Хронические заболевания органов дыхания – бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют одну из самых значимых проблем здравоохранения в мире.

Согласно отчету «Глобальное бремя болезней», в 2016 г. БА явилась самым распространенным хроническим респираторным заболеванием, охватившим > 358 млн заболевших и обусловившим 250 000 ежегодных смертей [1], а число утраченных лет здоровой жизни в связи с этой болезнью составило 24,8 млн [2, 3]. В 51–59 % случаев течение БА не удается контролировать с помощью стандартной терапевтической тактики [4, 5].

Распространенность ХОБЛ также неуклонно возрастает и к 2030 г. предположительно займет 3-ю позицию по смертности, уступив лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы [6, 7]. По оценкам на 2015 г., 3,2 млн человек в мире скончались от ХОБЛ, что составило почти 5 % всех случаев и на 11,6 % превысило показатели смертности по сравнению с 1990 г. (95%-ный интервал неопределенности (*uncertainty interval* – UI) – 5,3–19,8 %) [8].

В 1997 г. сотрудниками Гарвардского университета предложен термин «годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности» (*Disability-adjusted life year* – DALY) – показатель, при помощи которого оценивается суммарное бремя болезни. Это стандартизованная единица, которая представляет собой линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смертности (*years of life lost* – YLL) и лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности (*years lost due to disability* – YLD). В мире на ХОБЛ приходится почти 2,6 %, а на БА – 1,1 % всех стандартизованных по возрасту показателей DALY, что является очень высоким значением, принимая во внимание успехи фармакотерапии и активное внедрение индивидуализированных терапевтических стратегий, и подчеркивает масштабы отрицательного влияния данных заболеваний на здоровье и трудоспособность населения в мире [8, 9].

Патогенез как БА, так и ХОБЛ в большинстве случаев рассматривается с позиций хронического прогрессирующего воспаления, имеющего различные иммунологические механизмы, которые, в свою очередь, отличаются определенной гетерогенностью, отражающейся в отдельных эндо- и фенотипических вариантах данных заболеваний [10, 11].

Согласно многоцентровым исследованиям, у 20–30 % пациентов с ХОБЛ отмечаются нетипичные клинико-лабораторные признаки – частично обратимый характер бронхиальной обструкции с Th2-типом воспалительных изменений на фоне аккумуляции в клеточном составе нейтрофилов, цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов [11, 12]. У некоторых пациентов с ХОБЛ определяется смешанный характер воспаления с эозинофильным компонентом [13, 14]. При БА у курящих и пожилых пациентов, в особенности при тяжелом течении, отмечена нейтрофильная инфильтрация бронхиальной стенки (преимущественно Th1- или Th17-эндотип), а ограничение проходимости дыхательных путей приобретает фиксированный характер с частичной обратимостью [15–17]. Все это может свидетельствовать об общем континууме иммунопатологических процессов, объединяющих механизмы воспаления при прогрессирующем течении БА и ХОБЛ.

Введенное в пульмонологическую практику понятие о перекресте БА и ХОБЛ (*Asthma-COPD overlap* – ACO), предложенное группой экспертов Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) и Глобальной стратегии диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) (2014), позволило выделить отдельную категорию пациентов, которые отличаются особенным, более тяжелым течением заболевания, сочетающего в себе клинико-функциональные признаки как БА, так и ХОБЛ, с худшим ответом на стандартную терапию рекомендаций GINA (2017) из данного определения исключено понятие «синдром», подчеркивая высокую клинико-патогенетическую гетерогенность указанного состояния и необходимость дальнейшего уточнения механизмов его формирования в каждом конкретном случае АСО, который характеризуется стойким ограничением воздушного потока в сочетании с несколькими клинико-лабораторными признаками, связанными с БА и характерными для ХОБЛ [22]. В общей популяции стран центральной Европы и США распространенность сочетания АСО составляет 1,8–4,5 % [23]. Частота выявления составляет 12,1–55,2 % среди пациентов с ХОБЛ и 13,3–61,0 % – при БА [24–26].

Хронический воспалительный процесс бронхиального дерева, составляющий основу как БА, так

и ХОБЛ, характеризуется волнообразным течением, в ходе которого циклично сменяют друг друга процессы альтерации и репарации тканевых структур с последующим изменением их антигенного состава и образованием денатурированных соединительно-тканых коллагеновых волокон и внутриклеточных протеинов, которые под воздействием факторов, предрасполагающих к срыву иммунологической толерантности, в соответствующих условиях способны распознаваться в качестве тканевых антигенов (ТАГ) и приобретать иммуногенность. Концепция аутоиммунной сенсибилизации при хронической бронхолегочной патологии рассматривалась еще в 1960-е годы прошлого столетия, когда в работах Нобелевского лауреата *V. Benacerraf et al.* [27] показана демаскировка антигенных детерминант эластических волокон легочной ткани при БА с потерей толерантности к аутоТАГ на фоне как инфекционного, так и истинно аллергического воспаления.

В России на основе результатов внутрикожных проб с аутолимфоцитами *Г.Б. Федосеевым* (1982) выделен аутоиммунный вариант течения БА у пациентов с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением заболевания [28]. По данным ряда работ показано, что в сыворотке крови у некоторых больных БА и обнаружены s-IgG АТ, способные связываться с хронотропными  $\beta_2$ -адренергическими рецепторами, приводя к нарушению их чувствительности к лигандам и снижению  $\beta$ -адренергической реактивности [29].

Несмотря на то, что наличие низких уровней поликлональных IgG аутоантител (ААТ) к отдельным ТАГ, в частности, цитокератину 18,  $\alpha$ -энолазе, а также эозинофильной пероксидазе и рецептору эпидермального фактора роста- $\beta$  в дальнейшем отмечено как при БА, так и при ХОБЛ [30–32], механизмы, инициирующие иммуногенность бронхиального эпителия и поддерживающие аутореактивность у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, изучены недостаточно. Ранее в лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» разработан метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) для детекции не только IgG-, но и IgE-АТ к ряду ТАГ и определены средние гомеостатические значения данных ААТ у здоровых лиц [33]. По данным сравнительного анализа связи количественного содержания противотканевых IgE-АТ с тяжестью течения атопических заболеваний, таких как атопический дерматит и БА, установлена тенденция к более высокому уровню и частоте выявления IgE-АТ к коллагену III типа, эластину и миозину при тяжелом течении данных заболеваний. Разработанный метод применен для последующего исследования значимости патофизиологического феномена аутореактивности у пациентов с БА, ХОБЛ и АСО.

Целью работы явилось изучение уровней IgE и IgG4-ААТ к ТАГ и цитокинового профиля у пациентов с БА, ХОБЛ и АСО.

## Материалы и методы

В одномоментное описательное кросс-секционное многовыборочное исследование включены пациенты ( $n = 155$ : 50 женщин и 105 мужчин; средний возраст –  $49 \pm 17$  лет), получавших амбулаторное лечение в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства с подтвержденными диагнозами в соответствии с критериями GINA и GOLD.

*Критерии включения в исследование:*

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании до начала любых исследований, процедур и изменений в режиме лечения;
- наличие подтвержденных заболеваний (БА, ХОБЛ, АСО);
- отсутствие обострений заболевания на момент включения в исследования;
- отсутствие применения системной антибактериальной терапии в течение предшествующих 3 нед.

*Критерии исключения:*

- заболевания и состояния, сопровождающиеся декомпенсацией жизненно-важных функций организма;
- обострение заболевания в течение 4 нед. до исследования;
- диагностированная недостаточность  $\alpha_1$ -анти-трипсина;
- терапия моноклональными антителами (АТ);
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- беременность.

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц в возрасте от 21 до 37 лет. Критериями включения в группу контроля явилось отсутствие неврологических и аутоиммунных заболеваний, а также хронических заболеваний в стадии обострения. Все обследованные пациенты из группы контроля были ранжированы по полу, возрасту, параметрам функции внешнего дыхания и индексу массы тела (ИМТ) ( $\text{кг} / \text{м}^2$ ).

Кровь забиралась из локтевой вены в процедурном кабинете с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Сыворотка отделялась центрифугированием и хранилась до использования при температуре  $-20^\circ\text{C} \leq 6$  мес. Сбор и обработка индуцированной мокроты выполнялись в соответствии с правилами, представленными в клинических рекомендациях. Предварительная обработка материала позволяла избежать контаминации образцов содержимым верхних дыхательных путей.

В ходе исследования проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, выявлялись наличие дневных и ночных симптомов, ограничения активности, частота обострений заболевания, оценивалась частота применения  $\beta_2$ -агонистов за последние 7 дней; данные компьютерной томографии органов грудной клетки и спирометрии получены из меди-

цинских карт. ИМТ и весовые категории (нормальная, избыточная масса тела и ожирение) определялись в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения.

**Иммунологические методы.** В сыворотке крови методом ИФА определялось содержание общего IgE в коммерческом наборе НПО «Иммунотекс» (Ставрополь, Россия). В сыворотке крови и образцах индуцированной мокроты методом ИФА определялся также уровень цитокинов – интерлейкинов (IL)-8, IL-6, IL-4, IL-10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) при использовании соответствующих коммерческих наборов (ЗАО «Вектор-Бест Европа», Новосибирск, Россия) согласно инструкции по применению. При цитологическом анализе мокроты производилась окраска образцов по методу Романовского–Гимзе и оценивалось количественное содержание основных морфологических элементов – эозинофилов, нейтрофилов и тканевых макрофагов.

Определение IgE-ААТ и IgG4-ААТ к ТАГ проводилось многокомпонентным унифицированным методом количественного ИФА с использованием коммерческих ТАГ эпителиального кератина, коллагена III и VI типов, миозина и эластина (*Sigma*, США), конъюгатов моноклональных анти-IgE или анти-IgG4-антител (ООО «Полигност») и IgE- и IgG4-референс-реагентов (*Dr. Fooke*, Германия) [33].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Выборки полученных данных проверялись на нормальность распределения с применением критерия Колмогорова–Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака

в исследуемых выборках вычислялись средняя арифметическая  $M$  и значения среднеквадратического отклонения  $S$ . В этом случае для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних в 2 сравниваемых группах использовался  $t$ -критерий Стьюдента.

Для оценки показателей выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводилось вычисление медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25; 75 %), достоверность различий средних значений оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни ( $U$ -тест). Исследование взаимосвязи количественных признаков оценивалось посредством корреляционного анализа с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), достоверность межгрупповых различий по частоте обнаружения признака оценивалась по критерию согласия Пирсона ( $\chi^2$ ).

## Результаты

Сформированные методом свободной выборки группы исследования и сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. У больных отмечены аллергический ( $n = 64$ ) и неаллергический ( $n = 38$ ) фенотипы БА. Из 42 пациентов с АСО выявлена персистирующая форма БА ( $n = 24$ ), ХОБЛ диагностирована через  $13,3 \pm 2,03$  года после дебюта БА (БА + ХОБЛ); у пациентов с предшествующей ХОБЛ II–III стадии (GOLD) ( $n = 18$ ) через  $4,50 \pm 2,56$  года диагностирована БА, установленная в соответствии с подтвержденной функциональными исследованиями бронхиальной гиперчувствительностью и / или наличием обратимой бронхиальной обструкции в со-

**Таблица 1**  
*Клинико-функциональная характеристика пациентов основных групп*  
**Table 1**  
*Clinical and functional characteristics of the main patient groups*

Показатель	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое	среднетяжелое	тяжелое	БА + ХОБЛ	ХОБЛ + БА	
Число пациентов, $n$	30	28	41	33	24	18	11
Мужчины, %	69,7	72,8	52	70,8	83	70	88
Возраст, годы	41,9 (25; 43)	43,9 (35; 46,3)	48,3 (43; 41,2)	45,1 (43; 49)	57,4 (52; 59)	62 (58,5; 59)	62 (58,5; 67)
Общий IgE, ME / мл	55 (43; 115)	335 (90; 560)	247 (52; 560)	518 (110; 520)	165 (14; 460)	46 (16; 457)	108 (18; 330)
Статус курения:							
• продолжают курить, %	36	63	31	78	62,5	77	82
• никогда не курили, $n$	19	10	28	7	9	4	2
• бывшие курильщики, $n$	11	18	13	26	15	14	9
ОФВ <sub>1</sub> , %	112,6 $\pm$ 20,6	107,9 $\pm$ 23,3	74,9 $\pm$ 7,6	54,9 $\pm$ 19,3*	35,6 $\pm$ 21,3*	39,2 $\pm$ 11,6*	41,9 $\pm$ 17,2*
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	81,7 $\pm$ 5,1	87,4 $\pm$ 6,2	85,9 $\pm$ 9,1	59,4 $\pm$ 8,2*	39,1 $\pm$ 6,8*	36,1 $\pm$ 7,1*	49,1 $\pm$ 7,4*
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	26,1 (20,8; 27)	28,2 (21; 29,9)	27,2 (28; 33,4)	31,1 (27; 34)*	29,9 (24,5; 33,5)*	29,7 (25,7; 33,8)*	25,0 $\pm$ 4,3
Масса тела, $n$ :							
• нормальная	14	9	14	8	7	5	4
• избыточная	10	11	18	15	5	6	4
Ожирение I-II степени, $n$	6	8	9	10	12	7	3

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; АСО (*Asthma-COPD Overlap*) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; \* – различия достоверны при  $p < 0,005$ .

Note: \*, differences are significant at  $p < 0.005$ .

ответствии с постбронходилатационной пробой, оцененной по показателю прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) или форсированной жизненной емкости легких  $\geq 200$  мл (12 %<sub>долж.</sub>). Следует отметить увеличение доли пациентов, относящихся к категории бывших курильщиков, в выборках больных БА тяжелого течения, ХОБЛ и их сочетанием (78–82 %) в сравнении с группой БА легкого течения, в которой число курящих в анамнезе пациентов не превышало 63 % (табл. 1).

При анализе показателей уровня общего IgE в сыворотке крови отмечено его повышенное содержание у пациентов с БА всех групп, максимально возрастающее при тяжелом течении заболевания (518 (904; 560) МЕ / мл;  $p = 0,03$ ), а также среди пациентов с АСО, у которых диагноз БА предшествовал манифестации симптомов ХОБЛ (БА + ХОБЛ) – 165 (14; 460) МЕ / мл. Важно отметить, что в данной подгруппе повышенное содержание уровня общего IgE находилось в прямой корреляции со стажем заболевания ( $R = +0,96$ ;  $p = 0,02$ ). При этом обращает на себя внимание более низкий уровень общего IgE у пациентов с ХОБЛ (108 (16; 330) МЕ / мл), особенно у лиц с повышенной массой тела. Так, при нормальной массе тела содержание общего IgE составило 472 (90; 560) МЕ / л, а при избыточной массе тела и ожирении – 128 (44; 350) МЕ / л ( $p < 0,005$ ), что согласуется с доминированием не-IgE-опосредованного типа воспаления, формирующего отдельный патофизиологический эндотип БА при ожирении, и по-видимому, в равной степени может быть отнесено и к группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (АСО), среди которых параметры массы тела находились в обратной ассоциации с уровнем общего IgE.

При исследовании мокроты не выявлено статистически достоверных различий общего количества лейкоцитов между пациентами исследуемых групп, а также процентного содержания нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, что находится в соответствии с результатами широкомасштабного популяционного исследования ECLIPSE [34], по дан-

ных которых также не подтвердились более ранние предположения о преимущественном преобладании эозинофилии мокроты при сочетании БА и ХОБЛ.

При АСО в сравнении с БА отмечено увеличение количественного содержания альвеолярных макрофагов (68, 70 и 40 % соответственно), которые, как известно, являются источниками ростовых факторов, цитокинов и металлопротеиназ, активно вовлеченных в каскады процессов легочного фиброза. Вместе с тем частота обострений основного заболевания у пациентов с ХОБЛ и АСО находилась в прямой ассоциативной связи со степенью нейтрофилии мокроты ( $p = 0,008$ ;  $R = 0,42$ ).

Результаты цитоморфологического анализа и параметры цитокинов мокроты у пациентов с ХОБЛ соответствовали провоспалительному профилю с преобладанием макрофагальных клеточных элементов, увеличением содержания IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и одновременным дефицитом регуляторного IL-10. Принимая во внимание значимую иммуносупрессорную роль IL-10, который продуцируется различными популяциями регуляторных Т- и В-лимфоцитов и является одним из ключевых гуморальных факторов контроля толерантности и формирования аутоагрессии, следует особо подчеркнуть достоверное снижение IL-10, которое наблюдалось у пациентов всех исследуемых групп в сравнении со здоровым контролем (5 (0; 31) нг / мл). Количественное содержание IL-10 у пациентов с БА было наиболее приближено к нормативным показателям, составив 1,2 (0; 1,2) нг / мл, снижено при АСО (0,5 (0; 0,3) нг / мл) и не определялось при ХОБЛ (0 нг / мл). При этом количественное содержание альвеолярных макрофагов, как и следовало ожидать, было увеличено при ХОБЛ в сравнении с БА и АСО, а также сопровождалось достоверно более высокой спонтанной индукцией IL-8 (3 585 (6 / 12 500) пг / мл) ключевого цитокина МНК, индуцирующего реакции нейтрофильного воспаления ( $p = 0,006$ ).

Также у пациентов, включенных в исследование, определялись уровни IgE- и IgG4-ААТ к ТАГ. По-

**Таблица 2**  
**Содержание и частота выявления IgE-аутоантител в сыворотке крови у пациентов; МЕ / мл МЕ (25; 75 %)**

**Table 2**  
**Content and frequency of detection of IgE autoantibodies in blood serum in patients; IU (25; 75%) IU / ml**

Частота выявления антигена, %	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое IgE-ААТ	среднтяжелое IgE-ААТ	тяжелое IgE-ААТ	БА + ХОБЛ IgE-ААТ	ХОБЛ + БА IgE-ААТ	IgE-ААТ
Кератин	1,25 (1,2; 1,44)	1,6 (0,01; 1,54)	1,8 (0,2; 2,1)	1,5 (0,37; 1,8)	4,4 (2,84; 4,8)*	2,4 (2,4; 4,45) *	7,6 (2,1; 6,3)*
• частота выявления		38	45	59	67	34	25
Коллаген-6	1,25 (1,2; 1,4)	1,81 (0,01; 1,7)	2,4 (1,1; 2,5)	1,42 (0,1; 1,5)	2,16 (1,6; 3,1)*	1,8 (1,6; 1,92)	2,5 (1,4; 3,7)
• частота выявления		20	40	70	70	78	50
Эластин	1,2 (0,4; 1,3)	1,47 (0,08; 1,5)	1,63 (0,97; 1,8)	1,57 (0,15; 1,8)	1,81 (1,7; 1,9)	1,4 (1,4; 1,52)	2,1 (2; 2,7)
• частота выявления		20	35	75	55	50	50
Коллаген-3	1,2 (1,2; 1,2)	1,44 (0,07; 1,4)	1,77 (0,3; 1,9)	1,43 (0,06; 1,9)	2,5 (1,88; 4)*	1,72 (1,4; 1,64)	–
• частота выявления		38	33	70	75	30	–
Миозин	1,6 (1,36; 1,96)	1,66 (0,46; 1,4)	2,3 (1,1; 2,6)	3,92 (0,7; 3,9)	3,6 (1,84 2,9)*	3,1 (1,6; 3,2)*	4,6 (2,2 10)*
• частота выявления		35	75	70	80	37,5	50

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСО (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; \* – различия достоверны при  $p < 0,005$ .  
Note: \*, the differences are significant at  $p < 0,005$ .

лученные данные, отражающие количественное содержание и частоту выявления IgE-ААТ, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, содержание IgE-ААТ ко всем ТАГ при БА существенно не отличалось от таковых в сравнении со здоровыми пациентами, за исключением показателей IgE-ААТ к ТАГ миозина, возрастающих при тяжелом течении заболевания. Обращает на себя внимание выраженность IgE-ответа к фибриллярному гладкомышечному белку бронхиального дерева – миозину, которая возрастала при изменении клинического фенотипа БА и присоединении симптомов ХОБЛ, что может отражать нарушения архитектоники эластического каркаса воздухоносных путей. Так, у пациентов при формировании фенотипа АСО содержание IgE-ААТ к миозину было более высоким (3,6 (1,84 2,9) МЕ / мл) и при ХОБЛ составило максимальные значения (4,6 (2,2 10) МЕ / мл).

По данным корреляционного анализа выявлено наличие прямых достоверных ассоциаций между количественным уровнем общего IgE и содержанием IgE-ААТ к кератину ( $r = +0,4$ ), коллагену III типа ( $r = +0,3$ ), эластину ( $r = +0,43$ ) и миозину ( $r = +0,39$ ) у всех обследованных. Важно отметить, что повышенный уровень IgE ААТ к ТАГ кератина был ассоциирован с фенотипом БА в сочетании с ожирением, при этом количественное содержание IgE-ААТ к кератину в сыворотке крови находилось в прямой корреляции с показателем ИМТ у больных БА ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,005$ ).

Интересно, что при детекции IgG4-ААТ у 50–83 % пациентов с БА в сыворотке крови обнаружено увеличение количественного содержания IgG4-ААТ ко всем исследуемым ТАГ (табл. 3).

Следует отметить, что частота встречаемости и концентрация IgG4-ААТ к различным ТАГ по мере изменения степени тяжести и фенотипа заболевания отмечены некоторые особенности. Так, у пациентов с наиболее тяжелыми формами заболевания (ХОБЛ и АСО) уровень этих АТ достоверно

снижался. При этом увеличение степени обструктивных изменений сопровождалось значимым снижением уровней IgG4-ААТ к коллагенам VI и III типов и эластину до полного исчезновения последних. Выявлены достоверные отрицательные корреляции между IgE- и IgG4-ААТ к коллагену VI ( $r = -0,5$ ), III ( $r = -0,38$ ) типов, эластину ( $r = -0,55$ ) и миозину ( $r = -0,61$ ) у больных БА и сочетанным состоянием АСО. Вместе с тем содержание IgG4-ААТ находилось в прямой корреляции с сывороточным уровнем регуляторного цитокина – IL-10 ( $r = +0,7$ ).

У 57 пациентов с БА, ХОБЛ и сочетанной патологией в образцах индуцированной мокроты определялось содержание цитокинов в зависимости от наличия IgG4-ААТ в сыворотке крови (табл. 4).

В табл. 4 продемонстрировано, что у пациентов с БА и высоким содержанием IgG4-ААТ в образцах мокроты выявлен повышенный уровень цитокинов TGF- $\beta_1$  (8,9 (6,7 / 21) пг / мл) и IL-4 (240 (115 / 580) пг / мл) в сравнении с таковыми у пациентов, негативных по IgG4-ААТ (5 (0 / 10) и 110 (50 / 165) пг / мл соответственно). Известно, что TGF- $\beta_1$ , являясь цитокином системного действия, синтезируется в эпителиальных клетках, активирует фибробласты к продукции различных типов коллагена и фибронектина и играет значимую роль на ранних стадиях тканевой репарации и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [35]. Полученные данные, свидетельствующие о повышении содержания TGF- $\beta_1$  в мокроте у пациентов с БА, которое ассоциировано с присутствием ААТ класса IgG4, возможно, могут свидетельствовать об активации регуляторных механизмов и большей эффективности репаративных процессов *in situ* при БА, в отличие от ХОБЛ и АСО.

У 32 (65 %) пациентов в группе АСО и ХОБЛ II–III степени тяжести отмечены более выраженные показатели IgE-аутореактивности с преобладанием IgE-ААТ к коллагену III типа и миозину ( $p = 0,006$ ) на фоне сниженных IgG4-ААТ к указанным ТАГ (табл. 5).

**Таблица 3**  
**Содержание и частота выявления IgG4-аутоантител в сыворотке крови у пациентов; нг / мл**  
**Table 3**  
**Content and frequency of detection of IgG4 autoantibodies in the blood serum; ng/ml**

Частота выявления антигена, %	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое	среднтяжелое	тяжелое	БА + ХОБЛ	ХОБЛ + БА	
Кератин	3 150 (2 725; 4 070)	4 780 (3 540; 6 420)*	4 380 (2 840; 6 260)	4 150 (2 090; 5 650)	1 486 (400; 2 100)*	2 030 (500; 2 450)	–
• частота выявления		61	54	60	24*	11	–
Коллаген-6	3 040 (2 000; 4 100)	5 087 (2 640; 5 770)*	3 840 (2 940; 5 940)	3 200 (2 540; 4 500)	1 450 (250; 1 900)*	1 780 (1 150; 1 679)	1 800 (1 170; 1 950)
• частота выявления		50	52	43	15,3*	11	11
Эластин	3 020 (2 000; 3 960)	4 420 (2 260; 6 240)*	4 380 (2 980; 7 320)	3 820 (2 720; 5 980)	680*	–	–
• частота выявления		66	50	50	4*	–	–
Коллаген-3	2 540 (2 360; 4 100)	3 620 (2 420; 5 310)*	3 620 (2 420; 5 130)	3 720 (2 960; 7 140)	–	–	–
• частота выявления		68	60	54	–	–	–
Миозин	2 700 (2 460; 4 460)	4 708 (2 900; 6 020)*	4 708 (2 900; 6 020)	3 750 (2 960; 5 100)	2 400 (1 200; 2 800)	1 275	1 500 (1 200; 1 550)
• частота выявления		83	60	58	20	22	11

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; АСО (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; \* – различия достоверны при  $p < 0,005$ .

Note: \*, the differences are significant at  $p < 0.005$ .

Таблица 4

Содержание цитокинов в образцах индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; нг / мл (Ме (25; 75 %))

*Cytokine levels in the samples of induced sputum from patients with bronchial asthma and with Asthma-COPD Overlap; ng/ml (Me (25; 75%))*

Цитокины	БА (n = 15)		ACO (n = 42)	
	IgG4-AAT <sup>+</sup>	IgG4-AAT <sup>-</sup>	IgG4-AAT <sup>+</sup>	IgG4-AAT <sup>-</sup>
	n = 9	n = 6	n = 10	n = 32
IL-10	57 (0; 72)	69 (14; 90)	46 (5; 76)	50 (5; 87)
IL-8	1 120 (500; 1900)	1 650 (480; 1000)	1 300 (673; 1580)	950 (560; 1350)
TGF-β1	8,9* (6,7; 21)	5* (0; 10)	2,5 (1; 10)	3 (0; 8)
IL-4	240* (115; 580)	110* (50; 165)	60 (15; 97)	87 (028; 107)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ACO (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; Ig – иммуноглобулин; AAT – аутоантитела; IL – интерлейкин; TGF (Transforming growth factor) – трансформирующий ростовой фактор; \* – различия достоверны при  $p < 0,005$ .  
Note: \*, the differences are significant at  $p < 0,005$ .

При сравнении показателей спирометрии установлена значимая обратная корреляция между повышенным содержанием IgE-AAT к ТАГ коллагена III типа и скоростными параметрами легочной вентиляции ( $R = -0,79$ ;  $p = 0,01$ ), такими как снижение ОФВ<sub>1</sub>. Это позволяет рассматривать выявление данных IgE-AAT как показатель прогрессирующего течения БА в сочетании с ХОБЛ (см. рисунок).

## Обсуждение

Данные как эпидемиологических исследований, так и экспериментальных работ, выполненных с использованием моделей *in vivo* и *in vitro*, свидетельствуют о возможном участии аутоиммунного компонента в патогенезе БА. В литературе обнаружены сообщения о наличии IgG-AAT к различным тканевым белкам, таким как α-катенин, рецептор эпителиального фактора роста, рецептор активина А 1-го типа, описанные в качестве иммуногенных ТАГ у лиц с тяжелой формой БА [29–32].

При высокой распространенности БА, ХОБЛ и АСО, сопровождающейся нарастанием тяжести течения, трудностях дифференциальной диагностики и лечения требуется расширение диагностических возможностей и поиск средств мониторинга эффективности терапии данных заболеваний.

Согласно полученным данным, можно сделать предварительные выводы об участии аутореактивно-

сти в формировании сочетания БА и ХОБЛ, патологического состояния, основу патогенеза которого составляют хроническое воспаление бронхиального дерева и дефект гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса.

Присоединение к БА симптомов ХОБЛ ассоциировано с достоверно более высоким содержанием IgE-AAT к ТАГ эпителиального кератина, миозина и коллагена III и VI типов, что сопровождалось высокой частотой выявления данных АТ при тяжелых формах заболевания (50–80 %). Показатели IgE-AAT к кератину и миозину были увеличены у пациентов в группе ХОБЛ + БА и достигали наивысших значений у пациентов с ХОБЛ II–III стадии.

По-видимому, IgE-AAT к миозину и кератину можно рассматривать в качестве биомаркеров, отражающих изменение архитектоники бронхолегочного дерева и связанных с развитием прогрессирующих стойких обструктивных изменений дыхательных путей.

Динамика содержания IgE-AAT к данным ТАГ может отражать характер изменения спектра протеинов, экспрессируемых в бронхиальном дереве на фоне тканевого ремоделирования, и являться одним из предикторов прогрессии воспалительного процесса и формирования более тяжелой клинической формы заболевания – сочетания БА и ХОБЛ. Выявленные закономерности напрямую отражают вовлеченность IgE-опосредованного аутоиммуните-

Таблица 5

Содержание IgE- и IgG4-аутоантител у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, осложненном легочной эмфиземой

*The levels of IgE- and IgG4-autoantibodies in patients with overlap bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary emphysema*

Антиген	IgE-AAT, МЕ / мл			IgG4-AAT, нг / мл		
	эмфизема <sup>+</sup>	<i>p</i>	эмфизема <sup>-</sup>	эмфизема <sup>+</sup>	<i>p</i>	эмфизема <sup>-</sup>
Кератин	1,30 ± 0,08	0,09	1,7 ± 0,2	837 (600; 1 352)	0,2	1 200 (580; 1 500)
Коллаген III типа	6,20 ± 0,33*	0,03*	2,17 ± 0,10*	880* (275; 1 560)	0,02*	2 100* (467; 3 675)
Миозин	4,28 ± 0,20*	0,01*	2,10 ± 0,03*	990* (610; 1 900)	0,01*	1 600* (880; 2 960)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; AAT – аутоантитела; \* – различия достоверны при  $p < 0,005$ .  
Note: \*, the differences are significant at  $p < 0,005$ .

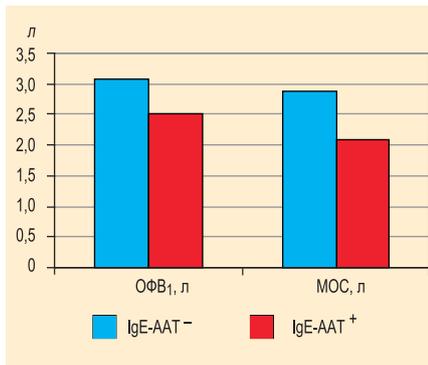


Figure. Changes in the respiratory function (forced expiratory volume in 1 second and the minute volume of resistance, L) in patients with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, depending on the level of IgE-antibodies to tissue antigens of type III collagen ( $M \pm m$ )

Рисунок. Изменения параметров функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % форсированной жизненной емкости легких, л) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня IgE-аутоантител к тканевым антигенам коллагена III типа ( $M \pm m$ )

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС – минутный объем сопротивления.

та в патоморфологические процессы тканевого воспаления, ремоделирования и изменения архитектуры межклеточного матрикса в патогенезе данных форм хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. При этом обнаруженный IgE-опосредованный иммунный ответ к ТАГ кератина при ХОБЛ может быть обусловлен особенностями данного ТАГ и согласуется с концепцией патогенеза ХОБЛ как системного воспалительного заболевания с аутоиммунными реакциями, имеющими направленность на более широкий спектр тканеспецифических ТАГ.

Полученные данные о выраженной IgG4 аутореактивности у больных с легким течением БА позволили предположить, что уровень АТ данного субкласса может изменяться на фоне терапии, в частности, при применении ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Действительно, количественное содержание IgG4-ААТ увеличивалось на фоне базисной терапии иГКС и достоверно превышало показатели IgG4-ААТ к эластину (7 090 (7 022; 2 260) нг / мл), миозину (7 280 (5 000; 1 396) нг / мл) и коллагену III (9 180 (4 540; 1 602) нг / мл) и VI (4 860 (3 720; 7 000) нг / мл) типов в образцах сыворотки крови у пациентов ( $n = 21$ ), получавших комбинации иГКС и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов в средних и высоких дозах, в сравнении с больными ( $n = 18$ ), не принимавшими иГКС. В данной группе количественное содержание IgG4-ААТ к исследуемым ТАГ составило 6 100 (2 840; 4 320), 4 520 (1 020; 4 920), 3 420 (2 500; 4 180) и 2 940 (2 640; 4 480) нг / мл соответственно. Содержание исследуемых IgE-ААТ к ТАГ отличалось обратной тенденцией и снижалось у больных, получающих иГКС.

Следует упомянуть, что один из механизмов терапевтического эффекта иГКС связывают не только с противовоспалительным действием, но и с их способностью влиять на функциональную активность IL-10-продуцирующих Treg-1 лимфоцитов [28], свидетельством этому является усиление экспрессии Foxp3<sup>+</sup> и содержания IL-10 у больных БА под дей-

ствием иГКС. В то же время известно, что цитокины IL-10 и TGF- $\beta$ , продуцируемые Treg-клетками, индуцируют синтез АТ преимущественно IgG4-изотипов.

Полученные результаты, отражающие закономерности в изменении содержания IgE-, IgG4-ААТ к коллагену III типа и миозину в сыворотке крови у пациентов с АСО и ХОБЛ II–III степени тяжести, могут дополнять данные работ [36, 37] по изучению IgE-ААТ у больных ХОБЛ. Так, IgG-ААТ к эластину, обнаруженные в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, ассоциированы с фиброзными изменениями и формированием легочной эмфиземы при ХОБЛ [38]. Однако впервые обнаружено, что и ХОБЛ, и варианты его сочетания с БА сопровождаются повышением IgE-ААТ к ТАГ эпителиального кератина и компонентам эластического каркаса паренхимы – коллагену III типа и эластину.

IgE-ААТ к ТАГ, детектируемые в сыворотке крови, могут служить специфическим иммунологическим маркером выраженности процессов ремоделирования в бронхиальной стенке, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания.

## Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания, таких как БА, ХОБЛ и АСО, формируется аутореактивность к структурным элементам бронхиальной стенки, которые приобретают иммуногенность при хроническом течении воспалительного процесса. При этом содержание IgE- и IgG4-ААТ отражает тяжесть течения данных заболеваний и ассоциировано со степенью выраженности локальных патоморфологических изменений. Формирование пула IgE-АТ, специфичных к структурным компонентам органа-мишени, в связи с этим представляется механизмом не только потенцирования воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева, но и важным индикатором состояния иммунорегуляторных механизмов у пациентов с хронической обструктивной патологией органов дыхания.

Крайне важными для оптимизации стратегии ведения пациентов данной категории являются доступные в практическом применении биомаркеры раннего формирования АСО и точные критерии, которые позволили бы своевременно прогнозировать модификацию течения БА и ХОБЛ. Определение ААТ, содержание которых ассоциировано с выраженностью морфологических изменений дыхательных путей и деструкций альвеолярного каркаса, может явиться одним из таких параметров. Разработанный метод оценки уровня ААТ к ТАГ может быть предложен в качестве одного из прогностических маркеров в ранней диагностике неблагоприятного течения БА, особенно при ее сочетании с ХОБЛ и может иметь перспективы при принятии индивидуализированных решений о фармакотерапии и оптимизации тактики ведения пациентов.

## Литература

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
4. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
5. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125 (3): 600–608.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 331–346.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2018. Available at: <http://goldcopd.org/>
8. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. 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 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
10. Agache I., Strasser D.S., Pierlot G.M. et al. Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 141 (1): 442–445. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.027.
11. Hollander Z., DeMarco M.L., Sadatsafavi M. et al. Biomarker development in COPD: moving from *p* values to products to impact patient care. *Chest*. 2017; 151 (2): 455–467. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.012.
12. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R. et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (2): 1702146. DOI: 10.1183/13993003.02146-2017.
13. Suzuki M., Makita H., Konno S. et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 194 (11): 1358–1365. DOI: 10.1164/rccm.201602-0353OC.
14. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M.A. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med*. 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
16. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
17. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
18. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
19. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on Global Strategy for Asthma Management and Prevention and Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA\\_GOLD\\_ACOS\\_2014-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA_GOLD_ACOS_2014-wms.pdf)
20. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2013; 6 (2): 197–219. DOI: 10.1586/ecp.13.2.
21. Sin D.D., Miravittles M., Mannino D.M. et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J*. 2016; 48 (3): 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
22. Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/obstructive pulmonary disease overlap: update on definition, biomarkers, and therapeutics. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 20 (1): 43–47. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000596.
23. Inoue H., Nagase T., Morita S. et al. Prevalence and characteristics of asthma–COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 1803–1810. DOI: 10.2147/COPD.S133859.
24. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L. et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest*. 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
25. Putcha N., Wise R.A. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: nothing new under the sun. *Immunol. Allergy Clin. North. Am*. 2016; 36 (3): 515–528. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.003.
26. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res*. 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
27. Benacerraf B. The antigen city of altered autologous proteins a mechanism of autoimmune reactions. *Ann. N. J. Acad. Sci*. 1965; 124: 126.
28. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А., ред. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмед-Издаг; 2011.
29. Mukherjee M., Nair P. Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2018; 10 (5): 428–447. DOI: 10.4168/air.2018.10.5.428.
30. Nahm D.H., Lee Y.E., Yim E.J. et al. Identification of cytok-eratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (11): 1536–1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
31. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., Geerlings M. et al. The search for autoantibodies against elastin, collagen and decorin in COPD. *Eur. Respir. J*. 2011; 37 (5): 1289–1292. DOI: 10.1183/09031936.00116710.

32. Kariyawasam H.H., Semitekolou M., Robinson D.S., Xanthou G. Activin-A: a novel critical regulator of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (11): 1505–1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
33. Гервазијева В.Б., Самойликов П.В., Свєрановская В.В. IgE-аутоантитела у больных атопическим дерматитом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; (1): 19–22.
34. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 636–646. DOI: 10.1183/09031936.00195212.
35. Ierodiakonou D., Postma D.S., Koppelman G.H. et al. TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and asthma severity, airway inflammation, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 582–585. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.013.
36. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (6): 1425–1433. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.014.
37. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55 (1–3): 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
38. Low T.B., Greene C.M., O'Neill S.J., McElvanev G.M. Quantification and evaluation of the role of antielastin autoantibodies in the emphysematous lung. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 826160. DOI: 10.1155/2011/826160.
- 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 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
10. Agache I., Strasser D.S., Pierlot G.M. et al. Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 442–445. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.027.
11. Hollander Z., DeMarco M.L., Sadatsafavi M. et al. Biomarker development in COPD: moving from p values to products to impact patient care. *Chest*. 2017; 151 (2): 455–467. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.012.
12. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R. et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2): 1702146. DOI: 10.1183/13993003.02146-2017.
13. Suzuki M., Makita H., Konno S. et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (11): 1358–1365. DOI: 10.1164/rccm.201602-0353OC.
14. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M.A. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
16. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
17. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
18. [Chronic obstructive pulmonary disease associated with asthma. Consensus document of Spanish Society of Pulmonologists and Thoracic Surgeons (SEPAR)]. *Pulmonologiya*. 2013; (1): 13–19 (in Russian).
19. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on Global Strategy for Asthma Management and Prevention and Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA\\_GOLD\\_ACOS\\_2014-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA_GOLD_ACOS_2014-wms.pdf)
20. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219. DOI: 10.1586/ecp.13.2.
21. Sin D.D., Miravittles M., Mannino D.M. et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (3): 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
22. Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/obstructive pulmonary disease overlap: update on definition, biomarkers, and therapeutics. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20 (1): 43–47. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000596.
23. Inoue H., Nagase T., Morita S. et al. Prevalence and characteristics of asthma–COPD overlap syndrome identified

Поступила 27.02.20

## References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
4. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
5. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
6. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 331–346 (in Russian).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2018. Available at: <http://goldcopd.org/>
8. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-

- by a stepwise approach. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1803–1810. DOI: 10.2147/COPD.S133859.
24. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L. et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
  25. Putcha N., Wise R.A. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: nothing new under the sun. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2016; 36 (3): 515–528. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.003.
  26. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
  27. Benacerraf B. The antigen city of altered autologous proteins a mechanism of autoimmune reactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 124: 126.
  28. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A., eds. [The many-sided bronchial asthma: diagnosis, treatment and prevention]. St. Petersburg: Nordmed-Izdat; 2011 (in Russian).
  29. Mukherjee M., Nair P. Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 428–447. DOI: 10.4168/aair.2018.10.5.428.
  30. Nahm D.H., Lee Y.E., Yim E.J. et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1536–1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
  31. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., Geerlings M. et al. The search for autoantibodies against elastin, collagen and decorin in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1289–1292. DOI: 10.1183/09031936.00116710.
  32. Kariyawasam H.H., Semitekolou M., Robinson D.S., Xanthou G. Activin-A: a novel critical regulator of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41 (11): 1505–1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
  33. Gervazieva V.B., Samoylikov P.V., Sveranovskaya V.V. [IgE-autoantibodies in patients with atopic dermatitis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2009; (1): 19–22 (in Russian).
  34. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 636–646. DOI: 10.1183/09031936.00195212.
  35. Ierodiakonou D., Postma D.S., Koppelman G.H. et al. TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and asthma severity, airway inflammation, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 582–585. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.013.
  36. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (6): 1425–1433. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.014.
  37. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55 (1–3): 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
  38. Low T.B., Greene C.M., O'Neill S.J., McElvanev G.M. Quantification and evaluation of the role of antielastin autoantibodies in the emphysematous lung. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 826160. DOI: 10.1155/2011/826160.

Received: February 27, 2020

**Информация об авторах / Author information**

**Конищева Анна Юрьевна** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru

**Anna Yu. Konishcheva**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Allergy Diagnosis Department, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-86-51; e-mail ankon81@list.ru

**Гервазиева Валентина Борисовна** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией аллергодиагностики, заведующая отделом аллергологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru

**Valentina B. Gervazieva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Allergy Diagnosis Department, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru

**Осипова Галина Леонидовна**, – д. м. н., профессор, заведующая отделением клинических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

**Galina L. Osipova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

**Оспельникова Татьяна Петровна** – к. м. н., заведующая лабораторией интерферонов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-35-81; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

**Tat'yana P. Ospel'nikova**, Candidate of Medicine, Head of the laboratory of interferons I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-35-81; e-mail: ospelnikovat@mail.ru



# Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков

В.А.Невзорова<sup>1</sup>, Е.А.Кондрашова<sup>1,2</sup>✉, Д.Ю.Богданов<sup>2</sup>, Ж.В.Бондарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, 2

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»: 690078, Россия, Приморский край, Владивосток, ул. Садовая, 22

## Резюме

Табакокурение (ТК) относится к наиболее распространенным и трудно поддающимся контролю факторам риска хронических неинфекционных заболеваний, лидирующих в структуре смертности населения. Существует связь между интенсивностью курения, развитием ограничений воздушного потока и повреждением сосудистого эндотелия с ускоренным развитием атеросклероза. В то же время данные о возможной зависимости между развитием дисфункции миокарда и воздействием продуктов сгорания табака отсутствуют. Представляет интерес изучение встречаемости ограничений воздушного потока, артериальной гипертензии (АГ) и маркеров раннего поражения органов-мишеней — брахиоцефальных артерий (БЦА) и миокарда у условно здоровых курящих лиц. **Целью** исследования явилась оценка скорости воздушного потока, наличия АГ, состояния БЦА и глобальной (ГПД) и локальной (ЛПД) продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) у активно курящих условно здоровых лиц. **Материалы и методы.** Обследованы активно курящие лица ( $n = 100$ ; 55 % — мужчины; средний возраст —  $48,80 \pm 0,68$  года; индекс курения  $> 10$  ( $17 \pm 2$ ) пачко-лет). Диагноз хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) устанавливался по результатам спирометрии до и после пробы с бронхолитическим препаратом (400 мкг салбутамола) (соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 70$  %; прирост ОФВ<sub>1</sub>  $< 12$  %<sub>исх.</sub>). У всех участников исследования измерялось артериальное давление, выполнялись дуплексное сканирование БЦА, трансторакальная эхокардиография с оценкой ГПД и ЛПД ЛЖ с 17 сегментарными делениями методом *Strain*. **Результаты.** ХОБЛ установлена у 35 % обследованных, АГ — у 45 %. При исследовании БЦА показано увеличение толщины комплекса интима-медиа у лиц с АГ ( $p = 0,002$ ) и достоверное увеличение степени стеноза и количества атеросклеротических бляшек при сочетании ХОБЛ и АГ. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа установлена при ХОБЛ, АГ и наиболее часто — при сочетании ХОБЛ и АГ. Показано, что значения ГПД ЛЖ не изменились у всех обследованных, в то время как значения ЛПД ЛЖ зависят от локализации сегментов (базальный, медиальный, апикальный) и были достоверно ниже при сочетании ХОБЛ и АГ. **Заключение.** Продукты сгорания табака являются факторами риска развития ограничения воздушного потока, системной сосудистой дисфункции и вызывают доклиническое поражение миокарда, маркером которого является изменения ЛПД ЛЖ на различных уровнях ЛЖ.

**Ключевые слова:** табакокурение, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, сосудистая дисфункция, продольная деформация левого желудочка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данным исследованием.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинико-фенотипические варианты и молекулярно-генетические особенности старения сосудов у людей разных этнических групп».

Для цитирования: Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Богданов Д.Ю., Бондарева Ж.В. Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 57–65. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-57-65

## Early signs of airflow restriction and cardiovascular damage in conditionally healthy smokers

Vera A. Nevzorova<sup>1</sup>, Elena A. Kondrashova<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Bogdanov<sup>2</sup>, Zhanna V. Bondareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

<sup>2</sup> “Vladivostok Clinical Hospital No.1” Regional Healthcare Institution: ul. Sadovaya 22, Primorsky Territory, Vladivostok, 690078, Russia

## Abstract

Tobacco smoking is one of the most widespread and at the same time difficult to control risk factors for chronic noncommunicable diseases, which make the most significant contribution to the mortality. Smoking intensity, development of airflow restrictions, and damage to vascular endothelium are connected to the accelerated development of atherosclerosis. At the same time, there is no evidence of a possible relationship between the development of myocardial dysfunction and exposure to tobacco combustion products. It is of interest to study the incidence of airflow restrictions, arterial hypertension, and markers of early damage to target organs — the brachiocephalic arteries (BCA) and myocardium, in so-called relatively healthy smoking individuals. **The aim** of the study was to describe the incidence of airflow restrictions, hypertension, the state of the brachiocephalic arteries, and indicators of global and regional longitudinal strain of the left ventricle (GLSLV and RLSLV) in actively smoking conditionally healthy individuals. **Methods.** 100 active smokers were examined (smoking person index or ICH  $> 10$  ( $17 \pm 2$  packs/year)) at the mean age of  $48,80 \pm 0,68$  years. 55% of the patients were male. The diagnosis of COPD was made based on spirometry values before and after the test with bronchodilators (400 mcg of salbutamol) ( $FEV_1/FVC < 70\%$  and  $FEV_1$  increase  $< 12\%$  of the initial values). Blood pressure measurement, duplex scanning of brachiocephalic arteries, transthoracic echocardiography with GLSLV and RLSLV with 17-segment division by Strain method were performed in all patients. **Results.** COPD was diagnosed in 35% of the patients, hypertension — in 45%. Evaluation of BCA showed increased thickness of intima-media complex in the patients with hypertension ( $p = 0.002$ ) and a significantly higher degree of stenosis and number of plaques in patients with con-

comitant COPD and hypertension. Type 1 diastolic dysfunction of LV was detected both in patients with hypertension and in the patients with COPD, but it was most common in the patients with concomitant COPD and hypertension. The GLSLV values did not change in all patients, but the RLSLV values depended on the segment (basal, medial, apical) and were significantly lower in the patients with concomitant COPD and hypertension.

**Conclusion.** Tobacco combustion products not only are risk factors of airflow restriction and systemic vascular dysfunction, but also cause preclinical myocardial damage, a marker of which is a violation of the longitudinal strain of the left ventricle.

**Key words:** smoking, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, vascular dysfunction, longitudinal strain of the left ventricle.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no conflicts of interest related to this study.

**Funding.** This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-29-01077 and is part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation “Clinical-phenotypic variants and molecular-genetic characteristics of vascular aging in people of different ethnic groups”.

For citation: Nevzorova V.A., Kondrashova E.A., Bogdanov D.Yu., Bondareva Z.V. Early signs of airflow restriction and cardiovascular damage in conditionally healthy smokers. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 57–65 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-57-65

Доказанным подходом к снижению смертности населения и увеличению продолжительности активной жизни относится борьба с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) человека, лидирующих в структуре смертности населения. Наиболее распространенным и одновременно трудно поддающимся контролю фактором риска ХНИЗ является табакокурение (ТК). К активной борьбе с ТК прежде всего относится организация профилактических мероприятий на законодательном уровне (Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 03.02.13 № 15-ФЗ (последняя редакция)). В то же время эффективное ограничение потребления табака невозможно без четкого представления о его повреждающем действии на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Ярким примером неудачной организации мер по борьбе с ТК является создание электронных сигарет или вейпов. К настоящему времени установлено, что их использование может привести к повреждению легких в виде разнообразных паттернов пневмонита в т. ч. с летальным исходом [1]. Доказано, что при ТК увеличивается риск развития заболеваний органов дыхания (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного фиброза, эмфиземы легких и др.) и сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом [2].

Объединяющим патогенетическим механизмом раннего развития коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является повреждение продуктами табачного дыма сосудистого эндотелия с потерей целостности эндотелиальной выстилки, разобщенностью эндотелиоцитов, инфильтрацией мышечной стенки сосудов Т-лимфоцитами, преимущественно CD-8 субпопуляции, накоплением в сосудистой стенке и ее окружении воспалительного пула цитокинов, факторов роста, изменением баланса в состоянии синтеза оксида азота в результате депрессии конститутивной и повышения активности индуцибельной NO-синтазы [3]. Обсуждается вопрос о развитии системного сосудистого ремоделирования при ТК или избирательного действия табачного дыма, например, преимущественно на сосуды малого круга [4]. Одновременно высказываются мысли о преимущественном поражении мелких сосудов (диаметром < 500 μm), ремоделиро-

вание которых и дальнейшая утрата может участвовать в т. ч. в развитии легочной эмфиземы и ограничении воздушного потока при ХОБЛ [5]. Установлено, что при ХОБЛ поражаются артерии эластического типа с ускоренным развитием атеросклероза сонных артерий, степень стеноза которых и количество атеросклеротических бляшек (АСБ) зависит от снижения скорости воздушного потока и частоты обострений заболевания [6]. Вопросы ранней диагностики как самой ХОБЛ, так и возможных ССЗ у условно здоровых курильщиков изучены недостаточно. Если ошибки измерения артериального давления (АД) на приеме у терапевта могут достигать 60 %, то проведение спирометрии у пациентов старше 40 лет без респираторных симптомов вовсе не является рутинной практикой. В то же время согласно данным поперечного популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России (в рамках программы GARD) ( $n = 7\ 164$ ; средний возраст – 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составляет 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 % [7].

Учитывая раннее вовлечение в патологический процесс у лиц с факторами риска ССЗ органов-мишеней и недостаточную изученность начальных изменений в сосудах и сердце, в настоящее время актуальным является поиск возможностей их ранней визуализации [8].

Отмечено, что известные доклинические признаки, такие как гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), изменение спектра трансмитрального и транстрикуспидального потоков выявляются далеко не на ранних стадиях заболеваний [9]. В настоящее время появилась возможность оценки начальных признаков поражения миокарда путем изучения показателей глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ. Спекл-трекинг эхокардиография (ЭхоКГ) – метод, основанный на определении скорости движения миокарда с помощью отслеживания спекл-фрагментов серошкалевой изображения миокарда размером 0–40 пикселей с последующей компьютерной обработкой изображения по специальному алгоритму, имеет преимущество при оценке степени укорочения миокардиальных волокон в 3 плоскостях [10].

Наиболее частым параметром, используемым для оценки глобальной и локальной сократимости ЛЖ,

является продольная деформация миокарда ЛЖ с 17 сегментарными графическими изображениями. Учитывая различия нормативных значений показателей ГПД, и в большей степени – локальной продольной деформации (ЛПД) ЛЖ, между производителями ультразвуковых сканеров нормальными для здорового человека могут быть приняты показатели выше –18 % [11, 12], соответственно исследование функции внешнего дыхания, поиск поражения органов-мишеней с помощью визуализации брахиоцефальных артерий (БЦА) и оценки доклинического поражения миокарда у условно здоровых лиц позволит уточнить наличие ХНИЗ, ассоциированных с ТК, степень сердечно-сосудистого риска и объем мероприятий первичной и вторичной профилактики в когорте обследованных.

Целью исследования явилось изучение наличия ограничений воздушного потока, артериальной гипертензии (АГ), состояния БЦА и показателей ГПД и ЛПД ЛЖ у активно курящих условно здоровых лиц.

## Материалы и методы

В исследование включены активно курящие условно здоровые лица ( $n = 100$ ; 55 % – мужчины; средний возраст –  $48,8 \pm 0,68$  года; индекс курения (ИК)  $> 10$  ( $17 \pm 2$ ) пачко-лет). Исследование одобрено независимым Междисциплинарным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия. *Критериями исключения* из исследования являлись документированные ССЗ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ожирение, системные, онкологические заболевания, в т. ч. в анамнезе. Все пациенты были разделены на 4 группы:

- 1-я ( $n = 37$ ) – условно здоровые курильщики без АГ и ХОБЛ;
- 2-я ( $n = 28$ ) – лица с АГ;
- 3-я ( $n = 18$ ) – больные ХОБЛ без АГ;
- 4-я ( $n = 17$ ) – лица с сочетанием ХОБЛ и АГ.

У всех обследованных АД измерялось согласно ГОСТ 52623.1-2008 Федерального агентства Российской Федерации по техническому регулированию и метрологии «Технология выполнения простой медицинской услуги. Измерение артериального давления на периферических артериях А 02.12.002». Диагноз ХОБЛ устанавливался после выполнения спирометрического исследования на аппарате Spirolab III до и после пробы с бронхолитическими препаратами (400 мкг салбутамола) (отношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 70$  %; прирост ОФВ<sub>1</sub>  $< 12$  %<sub>исх.</sub>).

У всех пациентов выполнялись дуплексное сканирование БЦА и трансторакальная ЭхоКГ с оценкой ГПД и ЛПД ЛЖ с 17 сегментарными делениями

методом *Strain* при помощи прибора *Vivid E9 GE* (США) линейным датчиком с частотой 9 мГц, секторным датчиком M5S с частотой 1,5–4,6 мГц. Признаком АСБ в БЦА принята толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ)  $> 1,5$  мм или на 50 % по сравнению с таковым в прилежащих участках сонной артерии. Расчет степени стеноза сонных артерий выполнялся согласно методике *European Carotid Surgery Method* (ECST) как отношение разности величины максимального и свободного просвета сосуда к величине максимального диаметра сосуда (%). Тяжесть атеросклеротического поражения БЦА оценивалась по количеству АСБ и сумме всех обнаруженных стенозов (%). Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ 1-го типа определена при оценке трансмитрального потока и экскурсии межжелудочковой перегородки (МЖП) (соотношение показателей максимальной скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ  $< 0,8$ ; соотношение показателей Е и диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в области МЖП ( $e'$ )  $> 15$ ).

Для повышения степени достоверности полученных результатов ГПД и ЛПД ЛЖ все пациенты обследованы одним специалистом. С целью установления региональных паттернов деформации миокарда ЛЖ проводилась оценка параметров средних значений деформации в базальных, медиальных (средних) и апикальных сегментах. Для уточнения полученных данных в сравнительном аспекте использовалась методика *D. Phelan et al.* [13] для расчета относительной деформации в базальных, средних и апикальных сегментах и рассчитывался показатель относительной региональной деформации в соответствии с методикой *A. Senapati et al.* [14]. Дополнительно оценивались простые соотношения средних значений деформации базальных и средних сегментов (базально-медиальный паттерн), базальных и апикальных (базально-апикальный паттерн), средних и апикальных (медиально-апикальный паттерн).

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Проверка нормальности распределения признаков осуществлялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение во всех наблюдениях отличалось от нормального, для демонстрации характеристик выборки использовались медиана и межквартильный размах (*Me* (Q25; Q75) в случае количественных данных, процентное выражение – в случае категориальных (качественных) данных). Проверка нулевой гипотезы проводилась с использованием  $z$ -критерия Манна–Уитни в случае сравнения 2 групп количественных данных,  $H$ -критерия Краскела–Уоллиса – при сравнении  $> 2$  групп количественных данных, критерий  $\chi^2$  – в случаях качественных признаков при сравнении 2 групп, для сопоставления качественных признаков более чем в 3 группах использовался медианный тест  $\chi^2$ . Связи изучаемых признаков проводились с использованием корреляционного анализа по  $r$ -критерию Спирмена. Нулевая гипотеза подтверждалась при  $p > 0,05$ .

## Результаты

При выполнении спирометрии ХОБЛ впервые выявлена у 35 (35 %) обследованных. Степень ограничения воздушного потока, или показатели ОФВ<sub>1</sub> составили  $\geq 80$  % ( $86,4 \pm 3,3$  %<sub>долж.</sub>), т. е. под наблюдением оказались лица с начальными нарушениями ограничений воздушного потока (1-я степень) и отсутствием обострений заболевания в анамнезе (низкий риск обострений). АГ при измерении АД выявлена у 45 (45 %) обследованных. Уровень систолического АД при АГ составил  $145,23 \pm 1,1$  мм рт. ст., диастолического АД –  $80,88 \pm 0,63$  мм рт. ст. (достоверно выше такового в группе лиц без АГ;  $p < 0,05$ ). Большая часть пациентов с установленной АГ – 41 (91 %) – были осведомлены о наличии у них АГ, но антигипертензивную терапию принимали в эпизодическом режиме при более высоких цифрах АД, т. е. не получали постоянного антигипертензивного лечения. АГ установлена у 17 (49 %) из 35 пациентов с ХОБЛ.

При оценке атеросклеротических изменений БЦА (табл. 2) выявлено, что ТКИМ различается при сравнении групп согласно Н-критерию Краскела–Уоллиса и достоверно выше только у лиц с АГ, независимо от наличия ХОБЛ ( $p = 0,002$  без указания в табл. 2). Полученный результат можно связать с общепризнанным вкладом АГ в развитие системного сосудистого ремоделирования в силу повышения напряжения сдвига на эндотелии одновременно с истощением вазодилатационного резерва и изменением механических свойств артерий [15]. По результатам исследования [6] продемонстрирована определенная зависимость между степенью нарушения бронхиальной обструкции и выраженностью атеросклероза в БЦА. При расчете степени стеноза

сонных артерий согласно методике ECST, АСБ при 1-й степени ХОБЛ наблюдаются у 33,3 % пациентов без значимой степени стеноза, т. е. ни у одного пациента не установлено наличие гемодинамически значимых бляшек со стенозом  $> 50$  % [6]. При использованном в исследовании методе оценки выраженности атеросклероза как суммарной степени стенозов и количества АСБ (распространенность) установлено, что распространенность и суммарный процент АСБ в группе здоровых курильщиков составили наименьшие значения – 1,0 (0,0; 2,0) и 0 % (0,0; 30,0) соответственно. При АГ и ХОБЛ происходит достоверное увеличение как распространенности (2,0 (1,0; 3,5)), так и суммарной степени стеноза АСБ в среднем до 50 % (5,0; 85,0) по отношению к 1-й группе ( $z = 2,51$ ;  $p = 0,01$ ;  $z = 2,53$ ;  $p = 0,01$ ). Известно, что табачный дым является интегральным фактором, связывающим системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию, которые принимают участие в каскаде сосудистого ремоделирования [16]. Активация матриксных металлопротеиназ, локальных медиаторов воспаления, хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов вызывают системную дегградацию коллагена в сосудистой стенке, облегчая возникновение и прогрессирование атеросклероза [17]. Соответственно поиск атеросклероза в БЦА даже при ранних нарушениях воздушного потока и АГ 1-й степени у курящих лиц следует признать рекомендованным мероприятием, поскольку позволяет уточнить необходимость коррекции липидного обмена с целью первичной профилактики риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф.

Согласно данным ЭхоКГ, ни у одного из обследованных не выявлено признаков гипертрофии миокарда ЛЖ, увеличения размеров камер сердца либо

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов, включенных в исследование**  
**Table 1**  
**Characteristics of patients included in the study**

Параметр	Группа				Среднее значение по группе
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)	
Пол:					
• мужской	24	17	14	10	66
• женский	13	11	4	7	33
Возраст, годы	48,0 [43,0; 52,0]	49,5 [44,5; 52,5]	52,0 [42,0; 52,0]	52,5 [48,0; 58,5]	49,0 [44,0; 53,0]

**Таблица 2**  
**Характеристика атеросклеротических изменений у пациентов, включенных в исследование**  
**Table 2**  
**Characterization of atherosclerotic changes in patients included in the study**

Параметр	Группа				Среднее значение по группе
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)	
ТКИМ, мм	0,7 (0,6; 0,7)	0,8 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,7; 1,0)	0,7 (0,6; 0,8)*
Суммарный стеноз БЦА, %	20,0 (0,0; 30,0)	20,0 (0,0; 60,0)	25,0 (0,0; 60,0)	50,0 (15,0; 85,0)**	20,0 (0,0; 50,0)
Количество АСБ	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,5 (0,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,5)**	1,0 (0,0; 2,0)

Примечание: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; БЦА – брахиоцефальные артерии; АСБ – атеросклеротическая бляшка; различия статистически значимы: \* – при сравнении всех групп пациентов по Н-критерию Краскела–Уоллиса ( $p < 0,05$ ), \*\* – по z-критерию Манна–Уитни по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).  
Note: the differences are statistically significant: \*, when comparing all groups of patients according to the Kruskal–Wallis H-test ( $p < 0,05$ ), \*\*, according to the Mann–Whitney z-test in comparison with the 1<sup>st</sup> group ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3  
Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа у пациентов, включенных в исследование; n (%)

Table 3  
The incidence of type 1 left ventricular diastolic dysfunction in patients included in the study; n (%)

Параметр	Группа				Среднее значение по группе
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)	
Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа	6 (16)	10 (35,7)	5 (27,7)	10 (62,5)	31 (31,3)*

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; \* – различия статистически значимы при сравнении всех групп пациентов по H-критерию Краскела–Уоллиса ( $p < 0,05$ ).  
Note: \*, the differences are statistically significant when comparing all groups of patients according to the Kruskal–Wallis H-test ( $p < 0,05$ )

Таблица 4  
Среднее значение продольной деформации по уровням левого желудочка

Table 4  
Mean longitudinal deformity at the levels of the left ventricle

Параметр	Группа				H-критерий Краскела–Уоллиса	p
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)		
Средние значения показателей локальной продольной деформации ЛЖ в сегментах:						
• базальных	-18,0 (-19,8; -16,8)	-16,4 (-17,5; -14,6)*	-17,6 (-19,8; -14,7)	-14,7 (-17,9; -12,2)*	7,9	0,04
• медиальных	-20,7 (-23,0; -19,3)	-20,0 (-20,7; -17,7)	-19,5 (-22,5; -19,0)	-19,3 (-21,0; -16,7)*	5,4	0,1
• апикальных	-24,2 (-26,4; -21,0)	-23,4 (-25,3; -21,6)	-23,9 (-25,8; -22,8)	-24,1 (-26,4; -24,1)	1,1	0,8

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; \* – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).  
Note: \*, the differences are statistically significant compared to the first group ( $p < 0,05$ ).

снижения фракции выброса как правого, так и левого желудочков. Данные о наличии признаков гипертрофии миокарда ЛЖ и увеличении размеров левого предсердия у пациентов с ХОБЛ без ССЗ описаны по данным ряда работ [9], в т. ч. более ранних [18]. Однако пациенты обследуемой когорты оказались более молодого возраста, у них отмечены невысокий уровень повышения АД и незначительное ограничение воздушного потока, что, очевидно, оказывает влияние на отсутствие признаков гипертрофии миокарда ЛЖ и изменение размеров камер сердца. Тем не менее во всех группах обследованных присутствуют лица с признаками ДД ЛЖ 1-го типа, определенной при оценке трансмитрального потока и экскурсии МЖП ( $E/a < 0,8$ ;  $E/e' > 15$ ). Частота встречаемости ДД ЛЖ 1-го типа различается в выделенных группах обследованных (табл. 3) согласно H-критерию Краскела–Уоллиса. Так, в 1-й группе она установлена в 16 %, во 2–4-й – в 35, 27,7 и 62,5 % случаев соответственно. При сочетании ХОБЛ и АГ частота встречаемости ДД ЛЖ 1-го типа достоверно выше ( $\chi^2 = 11,5$ ;  $p = 0,009$  без указания в табл. 3) относительно всех прочих групп обследованных. Следует предположить, что у курящих лиц в случае наличия коморбидности ХОБЛ и АГ создаются условия для роста давления наполнения в полости ЛЖ вследствие снижения эластичности миокарда, сочетаемой с избыточным фиброобразованием. Существуют различные гипотезы процессов ремоделирования сосудов малого диаметра в ответ на воздействие табачного дыма, которые можно транслировать и на процессы избыточного фиброобразования в миокарде.

Одной из наиболее изучаемых является теория трансдифференцировки гладких миоцитов из эндоте-

лиоцитов в результате процессов эндотелиально-мезенхимального перехода, накопления мезенхимальных клеток-предшественников миофибробластов, рекрутмента и дедифференцировки циркулирующих прогениторных клеток и др. [19].

По данным ЭхоКГ, выполненной методом *Strain*, показатели ГПД ЛЖ составили нормативные значения во всех группах (выше  $-19$  %), достоверные различия в группах в зависимости от наличия АГ и ХОБЛ по сравнению с 1-й группой отсутствовали (табл. 4), свидетельствуя о достаточной компенсаторной способности миокардиальных волокон в ответ на незначительные сегментарные изменения. Также отсутствовали изменения в показателях ЛПД ЛЖ как в среднем по группе, так и у пациентов выделенных 4 групп.

Представляется интересным оценить средние показатели ЛПД ЛЖ на различных уровнях ЛЖ – базальном, медиальном и апикальном. Установлено отсутствие достоверных различий средних значений деформации ЛЖ в апикальных сегментах у лиц всех обследованных групп, в медиальных сегментах также оказались достоверно ниже в группе лиц с сочетанием ХОБЛ и АГ по отношению к 1-й группе ( $z = 2,0$ ;  $p = 0,04$ ) а в базальных – ниже у пациентов с АГ как во 2-й (без ХОБЛ), так и в 4-й (при сочетании ХОБЛ и АГ) группах относительно обследованных 1-й группы ( $z = 2,0$ ;  $p = 0,04$ ;  $z = 2,3$ ;  $p = 0,02$ ).

Очевидна уязвимость контрактильной способности кардиомиоцитов у курящих лиц при АГ, которая проявляется прежде всего в базальных и медиальных отделах ЛЖ. Указанные изменения не отражаются на показателях как глобальной, так и в локальной сократимости ЛЖ, при этом требуется детализация

оценки в различных отделах с акцентом прежде всего на базальные отделы.

Принимая во внимание отсутствие четких нормативных значений для показателей ЛПД ЛЖ, связанных с особенностями его кинетики, необходимо сравнить примененные в исследовании расчеты с иными методиками, в частности с оценкой относительных показателей ЛПД ЛЖ в базальных, медиальных, апикальных сегментах, описанной *D.Phelan et al.* (2012) [13] и *A.Senapati et al.* (2016) [14] (табл. 5). Как следует из представленных данных, показатели относительной деформации базальных сегментов были достоверно ниже по отношению к обследованным 1-й группы (ХОБЛ) и при сочетании ХОБЛ и АГ ( $z = -2,0; p = 0,04; z = -2,5; p = 0,01$ ). Показатели относительной деформации средних и апикальных сегментов были достоверно ниже по сравнению с условно здоровыми курильщиками только в 4-й группе ( $z = -2,3; p = 0,02$ ). Результаты исследования, рассчитанные согласно методике *A.Senapati et al.* [14], в частности, относительная региональная деформация, в т. ч. отражающая поражение миокарда ЛЖ на различных уровнях, были достоверно выше в 4-й группе или при сочетании ХОБЛ и АГ ( $z = 2,6; p = 0,01$ ) (см. табл. 5). Иными словами, использование различных методов оценки доклинического поражения миокарда свидетельствует о наличии патологического паттерна сократительной активности кардиомиоцитов прежде всего на базальном уровне ЛЖ у курящих лиц при АГ и ранней степени ограничения воздушного потока. Изменение ткане-

вой архитектуры миокарда на ранних доклинических уровнях в виде изменения контрактильной активности волокон затрагивает прежде всего базальный отдел с переходом в медиальный, от места наибольшей представленности фиброза к наибольшей выраженности мышечной массы миокарда ЛЖ (область верхушки).

Для оценки соотношения показателей ЛПД ЛЖ между различными уровнями были рассчитаны значения паттернов (базально-медиального, базально-апикального, медиально-апикального) по методу *A.Senapati et al.* [14] (табл. 6). Согласно полученным данным, во всех группах обследованных отсутствуют изменения в показателях базально-медиального паттерна. Наиболее существенные различия, касающиеся изменения показателей базально-апикального паттерна относительно данных 1-й группы и медиально-апикального – относительно всех обследованных прочих групп, установлены у лиц 4-й группы.

## Обсуждение

Таким образом, оценку показателей ГПД и ЛПД для выяснения доклинического нарушения сократимости кардиомиоцитов на ранних стадиях ХОБЛ, АГ и при их сочетании у курящих лиц следует признать недостаточной. Необходимо более детальное изучение патологических паттернов сократительной активности на различных уровнях ЛЖ, прежде всего – его базального отдела.

**Таблица 5**  
**Показатели относительной продольной деформации по уровням левого желудочка (базальных, средних, апикальных) (*D.Phelan et al., 2012*) и относительной региональной деформации (*A.Senapati et al., 2016*)**

**Table 5**  
**Indicators of relative longitudinal deformity at the levels of the left ventricle (basal, middle, apical) (*D.Phelan et al., 2012*) and relative regional deformity (*A.Senapati et al., 2016*)**

Параметр	Группа				Н-критерий Краскала-Уоллиса	p
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)		
Относительная деформация миокарда ЛЖ в сегментах:						
• базальных	0,41 (0,36; 0,45)	0,38 (0,34; 0,41)	0,37 (0,34; 0,42)*	0,36 (0,30; 0,41)*	8,0	0,04
• медиальных	0,49 (0,47; 0,51)	0,48 (0,47; 0,51)	0,49 (0,47; 0,51)	0,47 (0,46; 0,49)* (z = -2,3; p = 0,02)	5,1	0,1
• апикальных	0,62 (0,54; 0,63)	0,67 (0,62; 0,72)	0,65 (0,61; 0,73)	0,71 (0,63; 0,81)*	7,9	0,04
Относительная региональная деформация	0,51 (0,45; 0,57)	0,56 (0,52; 0,60)	0,54 (0,50; 0,60)	0,59 (0,57; 0,68)*	8,1	0,04

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).  
Note: \*, the differences are statistically significant compared to the 1st group ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 6**  
**Показатели регионарных паттернов деформации левого желудочка**

**Table 6**  
**Indicators of regional patterns of left ventricular deformity**

Паттерн	Группа				Н-критерий Краскала-Уоллиса	p
	1-я (n = 37)	2-я (n = 28)	3-я (n = 18)	4-я (n = 17)		
Базально-медиальный	0,86 (0,81; 0,91)	0,84 (0,77; 0,90)	0,82 (0,80; 0,89)	0,83 (0,73; 0,88)	3,1	0,4
Медиально-апикальный	0,86 (0,78; 0,94)	0,80 (0,77; 0,94)	0,83 (0,76; 0,89)	0,77 (0,71; 0,80)**	8,1	0,04
Базально-апикальный	0,72 (0,65; 0,86)	0,69 (0,60; 0,76)	0,68 (0,61; 0,78)	0,64 (0,51; 0,74)*	5,8	0,1

Примечание: различия статистически значимы по сравнению с: \* – 1-й ( $p < 0,05$ ); \*\* – 2-й ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – 3-й ( $p < 0,05$ ) группами.  
Note: the differences are statistically significant compared to: \*, 1<sup>st</sup> ( $p < 0,05$ ); \*\*, 2<sup>nd</sup> ( $p < 0,05$ ); \*\*\*, 3<sup>rd</sup> ( $p < 0,05$ ) groups.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений показателей ТКИМ и ГПД в целом по группе у курящих лиц, установлена обратная корреляционная связь ТКИМ и ГПД ЛЖ у курильщиков с АГ, независимо от наличия ХОБЛ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,0008$ ), и при ХОБЛ независимо от наличия АГ ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,03$ ). Также выявлена прямая зависимость между значениями сниженной ЛПД ЛЖ в базальных и средних сегментах с показателями ТКИМ у лиц с АГ ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,01$ ). Полученные взаимосвязи косвенно подтверждают концепцию вклада сосудистой дисфункции в качестве ведущего патогенетического механизма дедифференцировки и утраты контрактильной активности кардиомиоцитов на доклинических этапах визуализации.

Несмотря на установленные в ходе исследования сходные изменения в состоянии сосудистой стенки и контрактильной активности кардиомиоцитов у лиц с практически идентичным ИК, очевидны индивидуальные различия в ответ на действие табачного дыма. Только у 35 % больных установлены ограничения воздушного потока, у 45 % – АГ, у 17 % наблюдалась комбинация ХОБЛ и АГ. Процессы гипоксии на клеточном и тканевом уровне в ответ на действие продуктов табачного дыма следует признать ведущими в утрате вазодилатационного резерва в результате изменения баланса в состоянии конститутивной и индуцибельной NO-синтазы, активации факторов роста, экспрессии клеток воспалительного ответа, поражении микрососудистого русла [20]. Индивидуализация восприятия продуктов сгорания табака определяется генетическими факторами, изучение которых пока не позволяет выработать единое мнение. Согласно данным предыдущих исследований, присутствие минорных аллелей *1051/V* и *114A/V* гена глутатионтрансферазы *P1i 113T/H* гена микросомальной эпоксидгидролазы *EPHX1* увеличивает риск развития ХОБЛ у условно здоровых курильщиков [21], в то время как одновременное присутствие минорных аллелей в генах глутатионтрансфераз *GSTM1* и *GSTT1* у курильщиков увеличивает относительный риск возникновения как ХОБЛ, так и ССЗ [22]. В исследовании *L.Llinàs et al.* [23] установлен идентичный генетический профиль у здоровых курильщиков и пациентов с ранними стадиями ХОБЛ, однако обнаружены существенные различия между указанными группами и пациентами с тяжелым течением заболевания. Также следует признать, что в целом исследование, указывая на поражение сосудов эластического типа и присутствие патологического сократительного паттерна ЛЖ у курящих лиц в зависимости от наличия ограничений воздушного потока и АГ, носит в большей степени описательный характер, при этом требуется детализация механизмов возникновения указанных изменений при дальнейших исследованиях.

## Заключение

В ходе исследования у 35 % условно здоровых курильщиков (ИК –  $17 \pm 2$  пачко-лет) в возрасте 48,8 ±

0,68 года установлено наличие ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> –  $86,4 \pm 3,3$  % или ограничения воздушного потока), в 45 % случаев определена АГ (1-я степень повышения АД –  $145,23 \pm 1,1$  мм рт. ст.). При обследовании БЦА показано увеличение ТКИМ в группе лиц с АГ ( $p = 0,002$ ) и достоверное увеличение степени стеноза и количества АСБ при сочетании ХОБЛ и АГ (в указанной когорте требуется пересмотр степени сердечно-сосудистого риска и назначения гиполипидемической терапии). В ходе обследования признаков гипертрофии и изменения размеров камер сердца не установлено. Несмотря на начальные изменения воздушного потока и невысокую степень повышения АД, в указанных группах установлены признаки ДД ЛЖ 1-го типа и достоверно более высокая частота встречаемости при сочетании ХОБЛ и АГ. При спекл-трекинг ЭхоКГ с использованием расчетов оценки сократительной активности миокарда на различных уровнях показано наличие патологических паттернов на уровне базальных и медиальных отделов ЛЖ, наиболее выраженных при сочетании ХОБЛ и АГ. Установленные обратные корреляционные зависимости между показателями ТКИМ и ГПД у курильщиков с АГ, независимо от наличия ХОБЛ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,0008$ ), и при ХОБЛ независимо от наличия АГ ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,03$ ), а также прямые корреляционные зависимости между значениями сниженной ЛПД ЛЖ в базальных и средних сегментах с показателями ТКИМ у лиц с АГ ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,01$ ) косвенно подтверждают значение системной сосудистой дисфункции при развитии доклинического поражения миокарда при ТК.

## Литература

1. Christiani D.C. Vaping-Induced Lung Injury. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 960–962. DOI: 10.1056/NEJMe1912032.
2. Богданов Д.Ю., Кондрашова Е.А., Кулакова Н.В. и др. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2017; (4): 45–50.
3. Seimetz M., Parajuli N., Pichl A. et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell.* 2011; 147 (2): 293–305. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.035.
4. Peinado V.I., Pizarro S., Barbera J.A. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest.* 2008; 134 (4): 808–814. DOI: 10.1378/chest.08-0820.
5. Barberà J.A., Riverola A., Roca J. et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 1): 423–429. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306040.
6. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; (2): 18–24.
7. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.

8. Чевпьянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22 (3): 282–290. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290.
9. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. и др. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (3): 379–386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386.
10. Collier P., Phelan D., Klein A. A test in context: Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (8): 1043–1056. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
11. Несукай Е.Г., Даниленко А.А. Роль спекл-трекинг эхокардиографии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2018; (2): 33–43. DOI: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131064.
12. Edvardsen T., Haugaa K.H. Strain echocardiography: from variability to predictability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 11 (1): 35–37. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.03.012.
13. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012; 98 (19):1442–1448. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
14. Senapati A., Sperry B.W., Grodin J.L. et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016; 102 (10): 748–754. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308657.
15. Маянская С.Д., Гребенкина И.А., Ощепкова О.Б., Михопарова О.Ю. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии как ранний предиктор развития артериальной гипертензии у пациентов с наследственной отягощенностью. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (6): 67–72.
16. Agusti A. Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (6): 478–481. DOI: 10.1513/pats.200603-058MS.
17. Agustí A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
18. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Артериальная и миокардиальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (5): 642–647.
19. Arciniegas E., Frid M.G., Douglas I.S., Stenmark K.R. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): L1–8. DOI: 10.1152/ajplung.00378.2006.
20. Voelkel N.F., Mizuno S., Bogaard H.J. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013; 304 (7): L457–465. DOI: 10.1152/ajplung.00335.2012.
21. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; (1): 32–37. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37.
22. Тилик Т.В., Невзорова В.А., Вахрушева С.Е. и др. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; (1): 13–15.
23. Llinàs L., Peinado V.I., Ramon Goñi J. et al. Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.010.

Поступила 22.04.20

## References

1. Christiani D.C. Vaping-Induced Lung Injury. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 960–962. DOI: 10.1056/NEJMe1912032.
2. Bogdanov D.Ju., Kondrashova E.A., Kulakova N.V. et al. [Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of Primorsk Region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF)]. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal*. 2017; (4): 45–50 (in Russian).
3. Seimetz M., Parajuli N., Pichl A. et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell*. 2011; 147 (2): 293–305. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.035.
4. Peinado V.I., Pizarro S., Barbera J.A. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134 (4): 808–814. DOI: 10.1378/chest.08-0820.
5. Barberà J.A., Riverola A., Roca J. et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 1): 423–429. DOI: 10.1164/ajrcm.149.2.8306040.
6. Nevzorova V.A., Zaharchuk N.V., Brodskaya T.A. et al. [Evaluation of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease using spirometry indices]. *Sibirskoe medicinskoie obozrenie*. 2018; (2): 18–24 (in Russian).
7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
8. Chevplyanskaya O.N., Dudarev M.V., Mel'nikov A.V. [Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016; 22 (3): 282–290. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290 (in Russian).
9. Li V.V., Timofeeva N.Yu., Zadiionchenko V.S. et al. [Recent aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14 (3): 379–386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386 (in Russian).
10. Collier P., Phelan D., Klein A. A test in context: Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (8): 1043–1056. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
11. Nesukay E.G., Danilenko A.A. [Role of speckle tracking echocardiography in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; (2): 33–43. DOI: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131064 (in Russian).
12. Edvardsen T., Haugaa K.H. Strain echocardiography: from variability to predictability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 11 (1): 35–37. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.03.012.
13. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012; 98 (19): 1442–1448. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302353.

14. Senapati A., Sperry B.W., Grodin J.L. et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016; 102 (10): 748–754. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308657.
15. Mayanskaya S.D., Grebenkina I.A., Oshchepkova O.B., Mikhoparova O.Yu. [Intima-media thickness of common carotid artery as an early predictor of arterial hypertension in patients with hereditary load]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (6): 67–72 (in Russian).
16. Agusti A. Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (6): 478–481. DOI: 10.1513/pats.200603-058MS.
17. Agustí A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
18. Brodskaya T.A., Gel'tser B.I., Nevzorova V.A., Motkina E.V. [Arterial and myocardial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 89 (5): 642–647 (in Russian).
19. Arciniegas E., Frid M.G., Douglas I.S., Stenmark K.R. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): L1–8. DOI: 10.1152/ajplung.00378.2006.
20. Voelkel N.F., Mizuno S., Bogaard H.J. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013; 304 (7): L457–465. DOI: 10.1152/ajplung.00335.2012.
21. Nevzorova V.A., Vakhrusheva S.E., Tilik T.V., Isaeva M.P. [Polymorphism of GSTP1 and EPHX1 genes in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease stages I and II]. *Pul'monologiya*. 2013; (1): 32–37. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37 (in Russian).
22. Tilik T.V., Nevzorova V.A., Vakhrusheva S.E. et al. [Polymorphism of glutathione transferase genes in case of chronic obstructive lung disease associated with ischemic heart disease]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; (1): 13–15 (in Russian).
23. Llinàs L., Peinado V.I., Ramon Goñi J. et al. Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.010.

Received: April 22, 2020

## Информация об авторах / Author information

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 40-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru

**Vera A. Nevzorova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 40-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru

**Кондрашова Елена Анатольевна** – аспирант Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач ультразвуковой диагностики Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: eak912@list.ru

**Elena A. Kondrashova**, Postgraduate student, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Rus-

sia, ultrasound doctor, “Vladivostok Clinical Hospital No.1” Regional Healthcare Institution; tel.: (423) 45-26-38; e-mail: eak912@list.ru

**Богданов Дмитрий Юрьевич** – врач-кардиолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 45-27-13; e-mail: mity03@mail.ru

**Dmitriy Yu. Bogdanov**, cardiologist, “Vladivostok Clinical Hospital No.1” Regional Healthcare Institution; tel.: (423) 45-27-13; e-mail: mity03@mail.ru

**Бондарева Жанна Викторовна** – к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 40-23-63; e-mail: bondareva.zhv@tgmu.ru

**Zhanna V. Bondareva**, Candidate of Medicine, Associate professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 40-23-63; e-mail: bondareva.zhv@tgmu.ru

# Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

З.Р.Айсанов<sup>1</sup>✉, С.Н.Авдеев<sup>2,3</sup>, А.С.Белевский<sup>1</sup>, А.А.Визель<sup>4</sup>, А.В.Емельянов<sup>5</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>6</sup>, О.М.Курбачева<sup>7</sup>, И.В.Лещенко<sup>8</sup>, Н.М.Ненашева<sup>9</sup>, С.И.Овчаренко<sup>2</sup>, А.И.Синопальников<sup>9</sup>, О.Н.Титова<sup>10</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49
- <sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Резюме

Достижение контроля над бронхиальной астмой (БА) в реальной клинической практике остается нерешенной проблемой, несмотря на существенное расширение терапевтических возможностей в этом направлении. Рекомендации о том, когда и для кого должны использоваться те или иные методы лечения, продолжают расширяться. При увеличении дозы ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) в комбинации с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом (ДДБА) далеко не всегда достигается желаемый результат, хотя при использовании единого ингалятора иГКС / ДДБА может улучшиться течение БА и повыситься приверженность терапии. При добавлении тиотропия бромида к иГКС / ДДБА требуется использование 2 ингаляторов, а назначение таргетной биологической терапии связано со сложностью фенотипирования и возможно только в специализированных медицинских центрах. Мометазона фууроат, индакатерола ацетат и гликопиррония бромид объединены в фиксированную комбинацию, доставляемую с помощью ингалятора Бризхалер® 1 раз в день для поддерживающей терапии БА. Этот способ лечения помогает реализовать потенциал базисной ингаляционной терапии БА и упростить достижение контроля над заболеванием в повседневной клинической практике.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль, обострение, индакатерола ацетат, гликопирроний, мометазона фууроат, Бризхалер®, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты / ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие антихолинэргические препараты, IRIDIUM, ARGON.

**Благодарности.** Совет экспертов Российского респираторного общества проведен при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма». В написании настоящей статьи представители Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма» не принимали участия, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные, относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель А.А., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Титова О.Н. Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 66–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-66-74

# The position of the fixed combination of indacaterol, glycopyrronium, and mometasone furoate in the management of bronchial asthma. The Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society

Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>✉, Sergey N. Avdeev<sup>2,3</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>1</sup>, Aleksandr A. Vizel<sup>4</sup>, Aleksandr V. Emel'yanov<sup>5</sup>, Galina L. Ignatova<sup>6</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>7</sup>, Igor' V. Leshchenko<sup>8</sup>, Natal'ya M. Nenasheva<sup>9</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>2</sup>, Aleksandr I. Sinopal'nikov<sup>9</sup>, Ol'ga N. Titova<sup>10</sup>

<sup>1</sup> N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>4</sup> Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

<sup>5</sup> I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

<sup>6</sup> South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>7</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia

<sup>8</sup> Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>9</sup> Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>10</sup> Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

## Abstract

Achieving the control of bronchial asthma (BA) in real clinical practice remains an unresolved problem, despite the expansion of therapeutic options in this area. Guidelines about when and for whom should a particular treatment be used continue to develop. Increasing of inhaled corticosteroid dose (ICS) in combination with a long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) does not always lead to the desired result, although a combined LABA-ICS inhaler could improve the course of asthma and increase adherence. The addition of tiotropium bromide to LABA-ICS requires the use of two inhalers. The targeted biological therapy is associated with the complexity of phenotyping and is possible only in specialized medical centers. Mometasone furoate, indacaterol acetate, and glycopyrronium bromide in fixed doses were combined in Breezhaler<sup>®</sup> inhaler for asthma maintenance therapy once per day. This way of treatment helps to realize full potential of maintenance inhalation therapy of bronchial asthma and to simplify the achievement of control over the disease in routine clinical practice.

**Key words:** bronchial asthma, control, exacerbation, indacaterol, glycopyrronium, mometasone, Breezhaler<sup>®</sup>, long-acting  $\beta_2$ -agonist/inhaled corticosteroid, long-acting anticholinergics, IRIDIUM, ARGON.

**Acknowledgements.** The Expert Council of the Russian Respiratory Society was held with the support of Novartis Pharma LLC. The representatives of Novartis Pharma LLC did not participate in the writing of this article, are not responsible for the content of the article, and are not responsible for any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from the opinion of the author of the article and the editorial board.

For citation: Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Emel'yanov A.V., Ignatova G.L., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Titova O.N. The position of the fixed combination of indacaterol, glycopyrronium, and mometasone furoate in the management of bronchial asthma. The Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 66–74 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-66-74

В настоящее время в мире зарегистрированы 358 млн больных бронхиальной астмой (БА), при этом к 2025 г. прогнозируется увеличение числа страдающих этой патологией еще как минимум на 100 млн [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране в 2016 г. зарегистрированы 1 млн 515 тыс. пациентов, страдающих БА, т. е. примерно 1 больной на 100 человек. По данным эпидемиологических исследований в 12 регионах Российской Федерации показано, что распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, что соответствует приблизительно 5,7 млн больных [2]. Несмотря на существующий разнообразный арсенал медикаментозной терапии, проблема достижения и поддержания контроля над БА в реальной практике сохраняется. Согласно международному руководству Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2020), критериями недостаточного контроля над БА является наличие хотя бы одного из следую-

щих признаков: дневные симптомы или потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) > 2 раз в неделю, любые ночные симптомы или нарушение активности, связанные с БА [3]. В реальной практике зачастую недооценивается сохраняющаяся потребность в КДБА > 2 раз в неделю, хотя этот простой клинический признак должен нацелить врача на критическую оценку приверженности пациента лечению и техники ингаляции, а также необходимость своевременного пересмотра степени тяжести БА с увеличением ступени терапии. В случае недооценки уровня контроля и тяжести БА как врачами, так и пациентами назначается неадекватная медикаментозная базисная терапия.

В качестве предпочтительного варианта поддерживающей терапии для пациентов с БА на 4-й ступени терапии по классификации GINA (2020) к применению рекомендуются средние дозы ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) в комбинации с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом (ДДБА) и высо-

кие дозы иГКС / ДДБА – на 5-й ступени [3]. Практически у 50 % пациентов при такой терапии сохраняются симптомы БА, снижено качество жизни (КЖ) и регулярно возникают обострения заболевания [4]. В 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного анализа статуса контроля над БА у пациентов, начавших и продолжавших лечение в течение 1 года средними или высокими дозами иГКС / ДДБА в условиях первичной медицинской помощи в Великобритании. В 35 % случаев при терапии средними дозами и в 46 % случаев – при назначении высоких доз иГКС / ДДБА контроль над БА не достигался [5]. Недостаточная приверженность не являлась основным фактором неудачи лечения, т. к. среди приверженных пациентов доля неконтролируемой БА была выше по сравнению с недостаточно приверженными. Несмотря на отсутствие контроля, терапия БА никак не менялась у 31 % больных, получавших средние дозы иГКС / ДДБА и в 41 % случаев – при получении высоких доз. Если же терапия пересматривалась, то подходы к увеличению объема лечения были достаточно разнообразны, что отражает отсутствие единого понимания пути эскалации терапии в клинической практике. Наиболее часто дополнительно назначались антагонисты лейкотриеновых рецепторов, длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или увеличивались дозы иГКС (в случае недостижения контроля при получении средних доз иГКС / ДДБА) [5].

Таким образом, по результатам данного наблюдения подтверждено, что многие пациенты остаются неконтролируемыми при получении как средней, так и высокой доз иГКС / ДДБА, при этом само восприятие контроля над БА и врачами первичного звена, и пациентами оставляет желать лучшего. Это подчеркивает необходимость своевременной корректной оценки контроля над БА и увеличения интенсивности лечения на основании данных доказательной медицины.

**Как же можно улучшить контроль над БА?** При использовании традиционного пути увеличения дозы иГКС не показано достаточной эффективности – основной терапевтический эффект иГКС достигается, как правило, на низких и средних дозах, увеличение же дозы иГКС до максимальной не приводит к желаемому результату, т. к. почти у 1/3 части пациентов симптомы и обострения БА сохраняются [6]. Однако перед добавлением дорогостоящей биологической таргетной терапии необходимо использовать весь потенциал ингаляционной базисной терапии. Улучшению результатов лечения могут способствовать также правильная техника ингаляции и приверженность пациента [3].

В настоящее время общепризнан значительный вклад дисфункции холинергической нервной системы в патофизиологию БА. Базальный холинергический тонус нарастает с утяжелением течения заболевания, повышая гиперреактивность бронхов, секрецию слизи и способствуя развитию необратимого ремоделирования бронхов [7, 8]. Через сигна-

лизацию ацетилхолином повышается парасимпатическая активность не только нейронов дыхательных путей, но и активность т. н. ненейрональной холинергической системы, основные компоненты которой присутствуют во многих воспалительных клетках [9]. Это клетки, принимающие участие в физиологических и патофизиологических процессах, происходящих в легких, – лимфоциты, моноциты, тучные клетки, фибробласты, миоциты и клетки дыхательного эпителия. Оптимизация базисной ингаляционной терапии БА на основе иГКС путем добавления к привычному ДДБА холинолитического компонента – это не только дополнительная бронходилатация, но и потенциальная возможность улучшить контроль над заболеванием без увеличения дозы иГКС за счет снижения гиперреактивности и стабилизации дыхательных путей, долгосрочной бронхопротекции, профилактики ремоделирования, улучшения функции легких и снижения риска обострений за счет нормализации холинергического дисбаланса. Значение ДДАХП в терапии БА подтверждено по результатам клинических исследований тиотропия бромида (ТИО) [10, 11]. С появлением фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС открываются новые возможности в улучшении контроля над БА и КЖ пациентов.

Ингаляционная фиксированная комбинация индакатерола ацетата (ИНД) / гликопиррония бромида (ГЛИ) / мометазона фууроата (МФ) в системе доставки Бризхалер® разработана для однократного приема в терапии БА. Исследованы комбинации с неизменными дозами ИНД 150 мкг и ГЛИ 50 мкг и МФ в 2 дозировках – 80 и 160 мкг, соответствующими в данной фиксированной комбинации средней и высокой дозе иГКС.

В 2020 г. опубликованы результаты регистрационных рандомизированных клинических исследований III фазы IRIDIUM и ARGON, включенных в исследовательскую программу PLATINUM [12, 13]. В исследованиях принимали участие взрослые пациенты не моложе 18 лет с БА, недостаточно контролируемой при терапии средними или высокими дозами иГКС / ДДБА с сохраняющейся симптоматикой на основании данных опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-7)  $\geq 1,5$  балла и наличием  $\geq 1$  тяжелого обострения (при котором потребовалось применение системных ГКС в предшествующем году). В ходе 52-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования IRIDIUM ( $n = 3\,092$ ; 415 центров в 41 стране, включая Россию) проведена оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах по сравнению с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (ИНД / МФ) в средних или высоких дозах и салметерола (САЛ) / флутиказона пропионата (ФП) в высоких дозах. IRIDIUM – первое исследование, где фиксированная тройная комбинация сравнивалась не только с одноименной комбинацией ДДБА и иГКС, но и с хорошо зарекомендовавшей себя в реальной клинической практике комбинацией

САЛ / ФП, высокие дозы которой (50 / 500 мкг 2 раза в день) традиционно используются в терапии тяжелой БА [12]. В исследовании ARGON ( $n = 1\,426$ ; 24 нед.; частично заслепленное по дозам МФ, 180 центров в 21 стране, включая Россию) фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ (средние и высокие дозы) изучалась в сравнении со «свободной» тройной комбинацией высоких доз САЛ / ФП + ТИО [13].

По данным исследования IRIDIUM показано достоверное преимущество ИНД / ГЛИ / МФ в отношении улучшения функции легких по сравнению с комбинацией ИНД / МФ на 26-й неделе терапии (первичная конечная точка) – разница между минимальными значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) составила 76 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 41–111;  $p < 0,001$ ) для средних доз МФ и 65 мл (95%-ный ДИ – 31–99;  $p < 0,001$ ) – для высоких. По сравнению с традиционной текущей стандартной терапией тяжелой БА САЛ / ФП в высоких дозах при применении ИНД / ГЛИ / МФ на 26-й неделе лечения достоверно улучшился показатель  $ОФВ_1$  на 99 мл (95%-ный ДИ – 64–133;  $p < 0,001$ ) при использовании средних доз МФ и на 119 мл (95%-ный ДИ – 85–154;  $p < 0,001$ ) – высоких доз. Само значение минимального  $ОФВ_1$  при терапии ИНД / ГЛИ / МФ увеличилось более чем на 300 мл от исходного. Важным фактором приверженности пациента с БА терапии является быстрота действия ингаляционного препарата. Продemonстрирован клинически значимый прирост  $ОФВ_1$  на  $> 100$  мл от исходного уже через 5 мин после ингаляции ИНД / ГЛИ / МФ (179 и 176 мл – для средней и высокой доз МФ соответственно). У пациентов всех групп терапии показано одинаково высокое и клинически значимое улучшение контроля над БА по АСQ-7 по сравнению с исходным значением, а при использовании обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшился контроль над БА по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах.

Что касается обострений БА, то через 52 нед. при использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно снизился уровень всех обострений по сравнению с высокими дозами иГКС / ДДБА – на 21 % по сравнению с ИНД / МФ (относительный риск (ОР) – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,66–0,96;  $p = 0,016$ ) и на 40 % – по сравнению с САЛ / ФП (ОР – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,50–0,72;  $p < 0,001$ ). При терапии ИНД / ГЛИ / МФ в средних дозах по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах достоверно снизился уровень средних / тяжелых обострений на 19 % (ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,66–0,99;  $p = 0,041$ ), а всех обострений – на 30 % (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,58–0,84;  $p < 0,001$ ); указанная терапия была сопоставима с высокими дозами ИНД / МФ (данные субанализа) по уровню как всех обострений, так и средних / тяжелых и тяжелых обострений [14]. Это позволяет предположить, что оптимальная фиксированная комбинация монокомпонентов ИНД, ГЛИ и МФ со средней дозой иГКС имеет больший потенциал в улучшении контроля над БА, чем высокие

дозы иГКС / ДДБА. Еще более выраженное преимущество перед высокими дозами САЛ / ФП продемонстрировано в случае применения высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ, при этом уровень среднетяжелых / тяжелых обострений снизился на 36 % (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,52–0,78), а тяжелых обострений – на 42 % (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,45–0,73;  $p < 0,001$  для всех сравнений) [12].

Полученные результаты следует расценивать как крайне значимые. На примере ТИО известно, что добавление ДДАХП к иГКС / ДДБА приводило лишь к умеренному снижению уровня тяжелых обострений на 21 % по сравнению с иГКС / ДДБА [10]. Применение высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ позволяет достичь более выраженного снижения уровня тяжелых обострений БА. Таким образом, при ингаляционной терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах 1 раз в день по сравнению со стандартной терапией тяжелой БА с использованием САЛ / ФП в высоких дозах достоверно улучшаются функция легких и контроль над БА, снижается частота обострений [12]. Увеличение функции легких и снижение уровня обострений уже на средней дозе ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с высокими дозами САЛ / ФП позволяет улучшить контроль над заболеванием без увеличения нагрузки иГКС.

При проведении исследования ARGON поставлена и решена более сложная задача – сравнить эффективность средней и высокой доз фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с таковой «свободной» комбинации 2 ингаляторов – САЛ / ФП в высокой дозе + ТИО 5 мкг. Первичная конечная точка была ориентирована на пациента – это оценка КЖ по специальной шкале опросника КЖ при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*). Через 24 нед. лечения показана сопоставимая или лучшая эффективность обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день по сравнению с высокой дозой САЛ / ФП 2 раза в день + ТИО 5 мкг в отношении улучшения КЖ пациентов с БА по опроснику AQLQ. Эффективность применения комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в средней дозе по улучшению функции легких и контролю над БА была сопоставима с таковой при назначении высокой дозы САЛ / ФП + ТИО, что свидетельствует о возможности схожего контроля над заболеванием при уменьшении нагрузки ГКС. При использовании комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в высокой дозе продемонстрировано достоверное улучшение функции легких ( $\Delta ОФВ_1$  – 96 мл; 95%-ный ДИ – 46–14;  $p < 0,001$ ) и контроля над БА ( $\Delta АСQ-7$  – (–0,124) балла; 95%-ный ДИ – (–0,216) – (–0,032);  $p = 0,004$ ) по сравнению с комбинацией САЛ / ФП + ТИО. По сравнению со свободной тройной комбинацией 2 ингаляторов применение высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ позволило снизить уровень среднетяжелых обострений БА на 43 % (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,33–0,98;  $p = 0,042$ ) [13]. Таким образом, очевидны преимущества фиксированного режима терапии ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с общепринятой свободной комбинацией САЛ /

ФП + ТИО в лечении БА. Следует отметить, что в исследованиях IRIDIUM и ARGON лечение ИНД / ГЛИ / МФ хорошо переносилось больными, а безопасность и общее количество нежелательных явлений во всех группах терапии были сопоставимы [12, 13]. **Фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ с одной стороны, новый, а с другой – усовершенствованный существующий подход к базисной ингаляционной терапии БА.** Терапия комбинацией иГКС / ДДБА + ДДАХП уже присутствует как в международных [3], так и в национальных рекомендациях по БА [15], но фиксированная комбинация иГКС и 2 длительно действующих бронходилататоров разных классов в терапии БА появляется впервые. Новизна состоит не только в удобстве для пациентов с возможностью повысить их приверженность лечению. Использование оптимальной двойной бронходилатации позволяет более эффективно контролировать БА, чем увеличение дозы иГКС / ДДБА. Появление фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС открывает новую страницу терапевтических возможностей в ведении этих пациентов. Если ранее при добавлении ТИО к иГКС / ДДБА требовались размышления о фенотипировании БА, поиске характерных признаков, позволяющих прогнозировать эффективность холинолитического препарата, то в настоящее время профиль пациента для назначения фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС следует обсуждать не со стороны фенотипа, а с позиции тяжести БА и статуса текущего контроля. При оптимальной бронходилатации за счет дополнительных свойств холинолитического препарата улучшается контроль над БА вне зависимости от фенотипа, позволяя снизить неоправданную нагрузку ГКС. Это дает возможность достаточно универсального подхода к эскалации объема терапии в направлении тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, т. к. достижение и поддержание контроля при минимальной дозе ГКС является целью длительной базисной терапии БА. Фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС следует отдавать предпочтение при использовании стратегии увеличения дозы ГКС в составе иГКС / ДДБА у неконтролируемых пациентов с БА. Применение высоких доз иГКС в составе тройной комбинации может стать следующим шагом в реализации полного потенциала ингаляционной базисной терапии до назначения биологических препаратов. Логика такой этапности терапии очевидна и проста для реализации в клинической практике.

Преимущества фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ складываются в значительной степени из составляющих ее монокомпонентов. МФ хорошо известен в клинической практике ведения БА как топический иГКС с благоприятным профилем безопасности и длительным периодом полураспада, что важно для однократного дозирования, а его высокое сродство с ГКС-рецепторами позволяет уве-

личить и пролонгировать противовоспалительное действие [16, 17].

При ХОБЛ имеется большой положительный опыт применения ИНД, который превзошел другие ДДБА в улучшении функции легких [18]. ГЛИ получил признание в терапии ХОБЛ за счет быстрого начала действия и длительного (> 24 ч) бронходилатационного эффекта\*. Кроме того, по данным клинических исследований у пациентов с БА продемонстрирована стойкая 48-часовая бронхопротекция с помощью ГЛИ при проведении провокационных тестов с метахолином [19].

Таким образом, получена новая фиксированная комбинация достаточно хорошо известных и зарекомендовавших себя в клинической практике монокомпонентов.

**Большое значение в эффективности ингаляционной терапии БА имеет система доставки,** в разной степени оказывая влияние на приверженность пациента назначенному лечению. Средством доставки для фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ является Бризхалер® – капсульный однодозовый ингалятор с самым низким сопротивлением среди всех широкоприменяемых дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) [20]. Низкое сопротивление позволяет развить высокую скорость инспираторного потока, необходимую для эффективной доставки дозы, независимо от возраста и степени тяжести бронхиальной обструкции, что продемонстрировано в исследованиях с ингалятором Бризхалер® у пациентов с ХОБЛ [21].

Основными клиническими преимуществами капсульного ингалятора Бризхалер® являются способность обеспечить стабильность дозирования и сопоставимость легочной депозиции при различной скорости инспираторного потока (от 30 до 120 л / мин), а также независимость успеха ингаляции от угла наклона ингалятора при использовании и наличие простой системы полной обратной связи [22, 23]. Многодозовые ДПИ лишены возможности коррекции ингаляционного маневра и не дают пациенту понимания полноты и правильности полученной дозы. В случае использования ингалятора Бризхалер®, если капсула после ингаляции не опустошена, пациент может повторить маневр и добиться таким образом полноты дозирования. Уверенность в корректности полученной дозы и возможность контроля над ингаляцией способствует повышению приверженности лечению [24]. Бризхалер® применяется > 10 лет в ингаляционной терапии ХОБЛ. В отечественной реальной практике проведена оценка способности людей разных возрастов, пола и при любой степени тяжести заболевания использовать Бризхалер®. Интуитивно сразу правильно ингалировали из этого устройства 34,3 % участников исследования, после прочтения инструкции – 73,3 %, после беседы с врачом – 91,4 %. Лица старше 50 лет и медработники в 100 % случаев дости-

\* Инструкция Сибри® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг на дозу). РУ ЛП-002244 (Изменение № 7 от 30.03.17). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>

гали верной техники ингаляции [25]. Интересен тот факт, что с применением Бризхалер® в качестве средства доставки для фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ удалось добиться снижения номинальной дозы ГКС как за счет повышения доли мелкодисперсных частиц МФ в Бризхалер®, так и за счет синергизма монокомпонентов [26, 27]. Фиксированная тройная комбинация, доставляемая с помощью Бризхалер®, предусматривает использование 80 или 160 мкг МФ 1 раз в сутки, что соответствует суточной дозе 400 или 800 мкг, если бы МФ доставлялся с использованием ингалятора Твистхалер® [13]. Эти дозы по эффективности сопоставимы и расцениваются как средние или высокие.

Повышению приверженности регулярной базисной терапии также может способствовать однократный прием препарата [28]. Что касается времени применения, то можно рекомендовать пациентам как утро, так и вечер, т. к. эффективность ИНД / ГЛИ / МФ не зависит от времени ингаляции [29].

#### **Каким больным БА может быть рекомендована терапия фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ?**

С учетом характеристики пациентов, вошедших в регистрационные исследования, это могут быть прежде всего взрослые пациенты не моложе 18 лет, не достигшие контроля над БА при лечении средними или высокими дозами иГКС / ДДБА, т. е. лица, у которых сохраняются симптоматика или обострения БА. Фенотипирования и поиска специфических критериев для назначения фиксированной терапии ИНД / ГЛИ / МФ пациентам с неконтролируемой БА не требуется, т. к. в исследованиях продемонстрированы клинические преимущества комбинации на «классической» популяции пациентов с БА, средние значения обратимости ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронходилататором составили 27–28 % [12, 13].

Добавление ДДАХП к комбинации иГКС / ДДБА согласно рекомендациям Российского респираторного общества [15] возможно уже с 3-й ступени терапии. Только эскалация дозы иГКС без использования дополнительных возможностей двойной бронходилатации далеко не всегда приводит к улучшению контроля над заболеванием. Пациентам с БА, которым показано увеличение объема базисной терапии, важно не только наращивать дозу иГКС, но и включать в терапию ДДАХП. Наличие средней и высокой дозы иГКС в комбинации ИНД / ГЛИ / МФ дает возможность ступенчатого увеличения или уменьшения объема терапии и титрования оптимальной дозы иГКС без смены системы доставки при сохранении эффекта двойной бронходилатации. Таким образом, среднюю дозировку ИНД / ГЛИ / МФ можно рассмотреть у пациентов с неконтролируемым течением среднетяжелой БА. По сути, если пациент не контролируется на 3-й ступени терапии, которая соответствует средней тяжести течения заболевания, то следует переоценить и степень тяжести БА, и ступень терапии, при этом первым вариантом выбора должна стать фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ с иГКС в средней дозе.

Что касается применения **других фиксированных тройных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС при терапии БА**, то следует рассмотреть результаты исследований TRIMARAN ( $n = 1\,155$ , 52 нед.) и TRIGGER ( $n = 1\,437$ ; 52 нед.) молекулы формотерол (ФОРМ) / ГЛИ / беклометазона дипропионат (БДП) в дозированном экстрамелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день [30] и исследования CAPTAIN ( $n = 2\,456$ ; 52 нед.) с комбинацией вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕ) / флутиказона фураат (ФФ) в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием [31]. По данным указанных работ продемонстрировано статистически значимое улучшение функции легких по минимальному ОФВ<sub>1</sub> при использовании обеих тройных фиксированных комбинаций по сравнению с одноименными комбинациями иГКС / ДДБА [30, 31], однако достоверной разницы показателей ОФВ<sub>1</sub> при сравнении применения ФОРМ / ГЛИ / БДП со «свободной» тройной комбинацией [30] не отмечено.

При использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с одноименной комбинацией ФОРМ / БДП по данным исследования TRIMARAN уровень средних / тяжелых обострений БА (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99;  $p = 0,033$ ) снижался на 15 %, но не достиг статистической достоверности по аналогичному показателю в исследовании TRIGGER (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,75–1,03;  $p = 0,11$ ). Достоверной разницы по уровню средних / тяжелых обострений между группами терапии ФОРМ / ГЛИ / БДП и «свободной» комбинацией ФОРМ / БДП + ТИО не отмечено. По результатам дополнительного общего субанализа 2 исследований, при использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП уровень средних / тяжелых обострений БА снижался на 14 % ( $p = 0,0083$ ), а тяжелых – на 23 % ( $p = 0,0076$ ) [30]. Что касается 3-й фиксированной комбинации – ВИЛ / УМЕ / ФФ, то по сравнению с применением одноименной комбинации ВИЛ / ФФ уровень средних и тяжелых обострений снижался на 13 %, но не достиг статистической достоверности (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,72–1,05;  $p = 0,15$ ) [31].

Таким образом, на сегодняшний день между 3 фиксированными комбинациями ДДБА / ДДАХП / иГКС в лечении БА наблюдается определенная терапевтическая разница, полученная по результатам не прямых сравнительных исследований влияния применения различных комбинаций на снижение уровня обострений БА.

#### **Заключение Совета экспертов**

1. В реальной клинической практике существует нерешенная проблема достижения контроля над БА. Основными причинами недостаточного контроля над БА являются недооценка степени тяжести, несвоевременный пересмотр базисной терапии, низкая приверженность лечению и ошибки ингаляционной техники.
2. В случае отсутствия контроля над БА при терапии иГКС / ДДБА следует рассмотреть переход

- к единой фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в качестве альтернативы увеличения дозы иГКС. Возможно титрование дозы иГКС в составе единой тройной комбинации.
3. Использование фиксированной терапии ДДБА / ДДАХП / иГКС может принести пользу пациентам с БА не только тяжелого, но и более умеренного течения. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших клинических исследований.
  4. Продемонстрировано преимущество применения фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с однократным дозированием по влиянию на функцию легких, КЖ и частоту обострений по сравнению со стандартной терапией высокими дозами САЛ / ФП. Комбинация ИНД / ГЛИ / МФ может быть рекомендована пациентам при отсутствии контроля над БА в случае применения иГКС / ДДБА.
  5. При применении фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день в средних дозах эффективность не уступает, а в высоких дозах — превосходит таковую при использовании свободной комбинации 2 ингаляторов (иГКС / ДДБА (высокие дозы) + ТИО) в отношении улучшения КЖ, функции легких и достижения контроля над БА.
  6. Применение фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с однократным режимом дозирования позволяет говорить о новом подходе к ингаляционной базисной терапии БА. Концепция оптимальной двойной бронходилатации в сочетании с противовоспалительной активностью иГКС раскрывает максимальный потенциал ингаляционной терапии при достижении контроля над заболеванием и улучшении КЖ пациентов с БА.
- Литература / References**
1. 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 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
  2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
  3. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: July 17, 2020].
  4. Stanford R.H., Gilsenan A.W., Ziemiecki R. et al. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: Analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). *J. Asthma.* 2010; 47 (3): 257–262. DOI: 10.3109/02770900903584019.
  5. Buhl R., Heaney L.G., Loeffroth E. et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting  $\beta_2$ -agonist in UK primary care settings. *Respir. Med.* 2020; 162: 105859. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105859.
  6. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-0330C.
  7. Price D., Fromer L., Kaplan A. et al. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
  8. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: Novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003.
  9. Alagha K., Palot A., Sofalvi T. et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014; 5 (2): 85–98. DOI: 10.1177/2040622313518227.
  10. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606.
  11. Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (5): CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Papi A., Humbert M., Kostikas K. et al. Medium-dose indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate fixed-dose combination improves lung function compared with high-dose indacaterol/mometasone furoate and salmeterol/fluticasone and reduces exacerbation rates versus high-dose salmeterol/fluticasone in moderate-to-severe asthma: The IRIDIUM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A3008. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_Meeting Abstracts.A3008.
  15. Российское респираторное общество. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации. 2019. Доступно на: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) [Дата обращения 17.07.20]. / Russian Respiratory Society. [Bronchial asthma]: Federal clinical guidelines. 2019. Available at: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) [Accessed: July 17, 2020] (in Russian).
  16. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00074905.
  17. Cowie R.L., Giembycz M.A., Leigh R. Mometasone furoate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10 (12): 2009–2014. DOI: 10.1517/14656560903078428.

18. Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
19. Blais C.M., Davis B.E., Cockcroft D.W. The effect of glycopyrronium and indacaterol, as monotherapy and in combination, on the methacholine dose-response curve of mild asthmatics: a randomized three-way crossover study. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 146. DOI: 10.1186/s12931-017-0628-4.
20. Sanders M.J. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm. Med.* 2017; 2017: 1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867.
21. Altman P., Wehbe L., Dederichs J. et al. Comparison of peak inspiratory flow rate via the Breezhaler®, Ellipta® and HandiHaler® dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 100. DOI: 10.1186/s12890-018-0662-0.
22. Dolovich M.A., Kuttler A., Dimke T.J., Usmani O.S. Biophysical model to predict lung delivery from a dual bronchodilator dry-powder inhaler. *Int. J. Pharm.* 2019; 1: 100018. DOI: 10.1016/j.ijpx.2019.100018.
23. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 60. DOI: 10.1186/2049-6958-9-60.
24. Price D., Keininger D.L., Viswanad B. et al. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD – lessons from the REAL survey [Erratum]. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2253–2254. DOI: 10.2147/COPD.S178410.
25. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки лекарственных веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания: наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13 (2): 22–30. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).22-30. / Vizeľ A.A., Rezyapova A.I., Vizeľ I.Yu., Amirov N.B. [The search of the “ideal” drug delivery means in obstructive respiratory diseases: an observational study in comparison with the literature data]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2020; 13 (2): 22–30. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).22-30 (in Russian).
26. Vaidya S.S., Khindri S., Robinson J. et al. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 2145. Available at: [https://erj.ersjournals.com/content/erj/40/Suppl\\_56/P2145.full.pdf](https://erj.ersjournals.com/content/erj/40/Suppl_56/P2145.full.pdf)
27. Buhl R., Tanase A.M., Hosoe M. et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 62: 101919. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101919.
28. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care.* 2009; 15 (6): e22–33.
29. Beier J., Watz H., Scholz V. The efficacy of the combination indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate is independent of time of dosing in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: A1277. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A1277.
30. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
31. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.

Поступила 30.11.20  
Received: November 30, 2020

#### Информация об авторах / Author information

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Визель Александр Андреевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447)

**Aleksandr A. Vizeľ**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Phthisio-pulmonology Department, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447)

**Емельянов Александр Викторович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

**Игнатова Галина Львовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

**Курбачева Оксана Михайловна** — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Лещенко Игорь Викторович** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Ненашева Наталья Михайловна** — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

**Natal'ya M. Nenasheva**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

**Овчаренко Светлана Ивановна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor, Faculty Therapy Department No.1, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 406-67-78; e-mail: svetfk@mail.ru

**Синоपालников Александр Игоревич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

**Титова Ольга Николаевна** — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Ol'ga N. Titova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>

# Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.В.Лещенко<sup>1,2</sup>, А.С.Мещерякова<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 123112, Россия, Москва, 1-й Красногвардейский пр. 21, стр. 1

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является лидирующей причиной смерти в структуре болезней органов дыхания. Проблема рациональной фармакотерапии ХОБЛ привлекает к себе внимание медицинской научной общественности в течение многих лет. С течением времени понимание патогенеза болезни меняется, корректируются и подходы к терапии. С целью профилактики обострений и снижения выраженности симптомов заболевания некоторые пациенты с ХОБЛ нуждаются в регулярной комбинированной терапии длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). При выборе регулярной терапии одним из критериев является уровень эозинофилов в периферической крови. С появлением фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБД повышается эффективность лекарственной терапии у больных ХОБЛ, а новая ингаляционная форма доставки фиксированной комбинации будесонид / формотерол позволяет успешно применять иГКС у пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие бронходилататоры, эффективность, ингаляционное устройство.

**Благодарности.** Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Лещенко И.В., Мещерякова А.С. Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 75–87. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-75–87

# Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Igor' V. Leshchenko<sup>1,2</sup>, Anastasiya S. Meshcheryakova<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup> Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthisiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22<sup>nd</sup> Parts'ezda 50, Sverdlovskaya obl., Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>3</sup> “AstraZeneca Pharmaceuticals” Limited Liability Company: 1<sup>st</sup> Krasnogvardeyskiy pr. 21, build. 1, Moscow, 123112, Russia

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of death in the structure of respiratory diseases. The problem of rational pharmacotherapy of COPD have attracted attention of the medical scientific society for many years. The understanding of the pathogenesis of the disease has deepened and approaches to the therapy have changed. Some COPD patients need regular fixed-combination therapy: long-acting bronchodilators (LABD) and inhaled corticosteroids (ICS) in order to prevent exacerbations and reduce the severity of symptoms of the disease. Blood eosinophils count is one of criteria for choosing regular therapy. The appearance of fixed triple combinations of ICS/LABD increased the effectiveness of COPD therapy, and a new delivery device for fixed combination of budesonide/formoterol makes it possible to use ICS successfully in the most severe patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, efficacy, inhalation device.

**Acknowledgements:** This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

For citation: Leshchenko I.V., Meshcheryakova A.S. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 75–87 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-75–87

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является лидирующей причиной смерти в структуре пульмонологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. ХОБЛ заняла 3–4-ю позицию среди всех причин

смерти в мире и наряду с респираторными инфекциями нижних дыхательных путей унесла жизни 3 млн человек (рис. 1) [1].

Со времени публикации в 2001 г. 1-го доклада «Глобальная стратегия диагностики лечения и про-

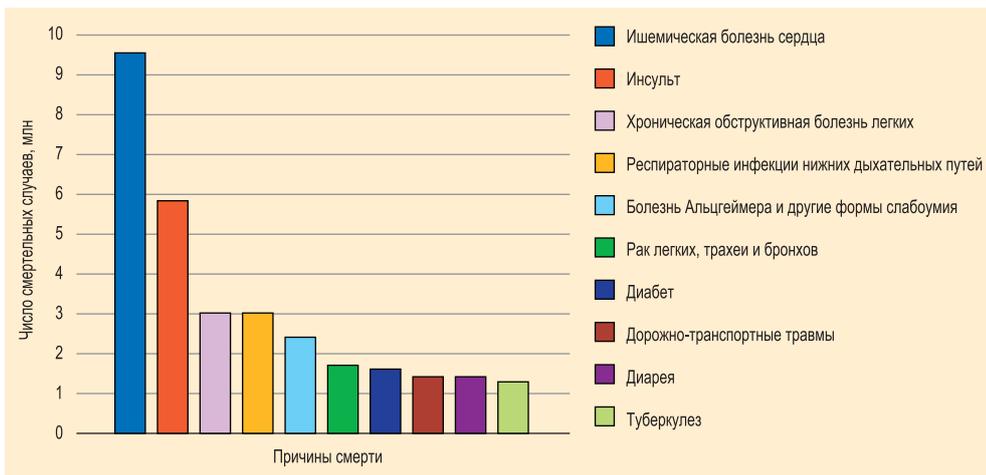


Рис. 1. Десять ведущих причин смерти в мире (2016)  
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НДП – нижние дыхательные пути.  
Figure 1. Ten leading causes of death in the world in 2016

филактики ХОБЛ» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) активно обсуждаются вопросы регулярной терапии больных ХОБЛ, эта дискуссия продолжена и в очередном документе GOLD (2021) [2].

Обращаясь к истории вопроса о выборе лекарственных препаратов для регулярной терапии ХОБЛ, следует отметить, что еще в 2017 г. опубликовано одно из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ) SUPPORT, в котором показано, что у 29,5 % пациентов с ХОБЛ использовались тройные комбинации – ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) [3]. По результатам, полученным при локальном исследовании (Екатеринбург, 2017–2018), показано, что 54,5 % пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD III–IV) назначается тройная комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП [4].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ и новейшей редакции программы GOLD (2021), иГКС в составе комбинаций иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / ДДАХП рассматриваются в качестве препаратов 2-го ряда для терапии ХОБЛ [2, 5].

Вопросы необходимости оценки уровня эозинофилов в периферической крови при выборе терапии

при ХОБЛ активно обсуждается экспертами. Для решения вопроса о включении иГКС в регулярную терапию ХОБЛ значимым является число эозинофилов в периферической крови  $\geq 300$  кл / мкл [2, 6]. Однако все чаще высказываются гипотезы о том, что эозинофилия – суррогатный признак, который не дает полноценной картины патогенеза болезни у пациентов с ХОБЛ определенных групп. Чаше это связано с физиологией эозинофилов. Эозинофилы – лейкоцитарные клетки, которые вырабатываются костным мозгом в течение 7–8 суток, циркулируют в крови до 12 ч. Уровень эозинофилов в крови подвержен влиянию кортизола и является величиной непостоянной [7]. Определять содержание эозинофилов в крови необходимо в период ремиссии заболевания, т. к. на фоне обострения ХОБЛ возможны колебания числа эозинофилов в периферической крови и снижение под воздействием системных ГКС (сГКС) [6, 8]. Также уровень эозинофилов в периферической крови может быть весьма вариабелен и дополнительно зависеть от расовой принадлежности [9].

В 2020 г. корейскими экспертами опубликованы результаты анализа динамики уровня эозинофилов периферической крови у пациентов с ХОБЛ [9]. Вариабельность эозинофилов и влияние иГКС на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений показано на рис. 2.

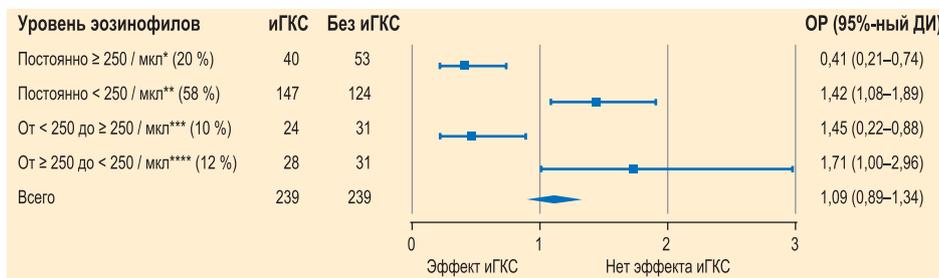


Рис. 2. Вариабельность эозинофилов и влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 1 года наблюдения ( $n = 618$ )  
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; \* – 1-я группа – стабильно высокий уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 250$  кл / мкл на старте исследования и в течение 1 года наблюдения; 93 (20 %); \*\* – 2-я группа – стабильно низкий уровень эозинофилов периферической крови  $\leq 250$  кл / мкл на старте исследования и в течение 1 года наблюдения; 271 (58 %); \*\*\* – 3-я группа – увеличивающийся уровень эозинофилов периферической крови  $\leq 250$  кл / мкл на старте исследования и  $\geq 250$  кл / мкл в течение 1 года наблюдения; 55 (10 %); \*\*\*\* – 4-я группа – изменчиво снижающийся уровень эозинофилов периферической крови –  $\geq 250$  кл / мкл на старте исследования и  $\leq 250$  кл / мкл в течение 1 года наблюдения; 59 (12 %).

Figure 2. Variability of eosinophils and the effect of inhaled corticosteroids on the frequency of moderate and severe exacerbations during the 1-year follow-up ( $n = 618$ )

Note: \*, 1<sup>st</sup> group – consistently high level of peripheral blood eosinophils  $\geq 250$  cells/ $\mu$ L at baseline and during the 1-year follow-up; 93 (20 %); \*\*, 2<sup>nd</sup> group – consistently low level of peripheral blood eosinophils  $\leq 250$  cells/ $\mu$ L at baseline and during the 1-year follow-up; 271 (58 %); \*\*\*, 3<sup>rd</sup> group – increasing level of peripheral blood eosinophils  $\leq 250$  cells/ $\mu$ L at baseline and  $\geq 250$  cells/ $\mu$ L during the 1-year follow-up; 55 (10 %); \*\*\*\*, 4<sup>th</sup> group – variably decreasing level of peripheral blood eosinophils –  $\geq 250$  cells/ $\mu$ L at baseline and  $\leq 250$  cells/ $\mu$ L during the 1-year follow-up; 59 (12 %).

В 1-годичном исследовании приняли участие пациенты ( $n = 618$ ), 478 из которых завершили лечение. Больные распределены в 2 равные группы (получавшие лечение иГКС и не получавшие такового). В зависимости от уровня эозинофилов периферической крови на старте исследования и в течение 1 года наблюдения определены 4 группы.

Показано, что у пациентов с эозинофилией крови, получавших терапию иГКС и на старте ( $\geq 250$  кл / мкл), и в течение 1 года наблюдения, равно как и у больных с низким уровнем эозинофилов периферической крови на старте ( $< 250$  кл / мкл) и увеличением числа эозинофилов  $\geq 250$  кл / мкл в течение 1 года наблюдения получен положительный эффект в отношении достоверного снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с группой больных, не получавших иГКС. Напротив, достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений достигнуто у лиц, не получавших иГКС-терапию, по сравнению с больными, получавшими иГКС-терапию и числом эозинофилов на старте  $\geq 250$  кл / мкл, снижавшимся в течение 1 года, так же, как и у пациентов с низким уровнем эозинофилов в течение всего срока наблюдения [9]. У пациентов, принимавших иГКС, частота развития нежелательных явлений была несколько выше, без статистически значимой разницы с больными, не получавшими иГКС (относительный риск (ОР) – 1,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,89–1,34) [9].

Применение иГКС является мерой профилактики обострений у пациентов с ХОБЛ со стабильно высоким уровнем эозинофилов в периферической крови и при повышении уровня эозинофилов крови на фоне лечения иГКС [9]. Однократное измерение уровня эозинофилов в периферической крови не может быть маркером при выборе тактики ингаляционной терапии с применением иГКС. При решении вопроса о регулярности измерения уровня эозинофилов в периферической крови требуется дополнительные исследования и обсуждения. По результатам анализа РКИ IMPACT показано, что 2-недельная разница измерений данного показателя не дает дополнительной информации для прогнозирования ответа на лечение иГКС [10]. С уверенностью можно сказать, что пациенты с ХОБЛ нуждаются в регулярном исследовании уровня эозинофилов периферической крови с учетом анамнеза обострений и применения сГКС. Поэтому при определении подходов к оценке уровня эозинофилии крови и интерпретации полученных данных требуются дополнительные исследования и изучение у пациентов с ХОБЛ разных категорий.

Согласно GOLD (2021), применение иГКС / ДДБА рекомендуется в качестве стартовой терапии пациентам с ХОБЛ, соответствующей группе D, с эозинофилией крови  $\geq 300$  кл / мкл [2]. Известно, что иГКС оказывают угнетающее действие на все фазы воспаления в бронхах, при этом снижается гиперсекреция трахеобронхиального секрета, потенцируется действие  $\beta_2$ -агонистов, снижается гиперре-

активность бронхов [11]. Указанные эффекты позволяют считать иГКС одной из базисных групп препаратов для лечения ХОБЛ [11]. В табл. 1 представлены результаты исследований эффективности иГКС при терапии ХОБЛ.

Обострения – один из показателей, который учитывается при оценке терапии ХОБЛ. Именно обострения оказывают влияние на падение функции легких, приводят к прогрессированию заболевания [6, 24]. Развитие даже 1 обострения приводит к ухудшению качества жизни пациента с ХОБЛ [25]. Установлено, что у больных ХОБЛ, перенесших 1 обострение в течение 1 года, на 37 % быстрее происходит снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по сравнению с таковым без обострений [26]. Существенным фактом является указания на то, что у пациентов, перенесших обострение ХОБЛ более чем в 2 раза чаще увеличивается риск развития инфаркта миокарда в течение 5 дней после обострения [27]. Проанализированы данные пациентов с ХОБЛ ( $n = 25\,857$ ) из 277 лечебных учреждений, включенных в базу данных *The Health Improvement Network* (THIN) (Великобритания) за период с 25.02.03 по 24.02.05. В течение 5 дней после обострения отмечалось повышение риска развития инфаркта миокарда в 2,27 раза (95%-ный ДИ – 1,1–4,7;  $p = 0,03$ ) [27].

**Насколько эффективной может быть профилактика обострения ХОБЛ?** По данным анализа показателей когорты пациентов с ХОБЛ ( $n = 63\,900$ ) из электронной базы клинических данных *Clinical Practice Research Datalink* (Великобритания), у которых начато лечение ДДАХП, ДДБА, комбинацией ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА, показано, что у 43 % больных обострения развиваются повторно, у 36,0 % зарегистрировано  $\geq 2$  обострений ХОБЛ без последующей госпитализации, у 12,5 % – как минимум 1 обострение с госпитализацией [28]. По результатам цитируемого исследования показано, что нередко при любой регулярной ингаляционной терапии, содержащей 1 или 2 длительно действующих препарата, независимо от их комбинации, не гарантирован успех в отношении предотвращения обострений у больных ХОБЛ.

Перед практикующим врачом возникает вопрос: «На чем основана диагностика обострений?». Наиболее достоверным фактором прогнозирования риска обострений является наличие факта обострения, при котором требовалось назначение антибактериальных препаратов и / или сГКС в предшествующие 12 мес. [29]. Ухудшение качества жизни, в т. ч. усиление симптомов (кашель, отделение мокроты, одышка), сопряжено с повышением риска обострений [29].

GOLD (2021) указывает на преимущества тройных комбинаций иГКС, ДДБА и ДДАХП в отношении улучшения функции легких и состояния здоровья пациентов с ХОБЛ наряду со снижением числа обострений по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДАХП / ДДБА и монотерапией ДДАХП (уровень доказательств А) [2]. Эксперты GOLD (2021) отмечают пре-

имущества иГКС / ДДБА / ДДАХП по сравнению с фиксированными комбинациями ДДБА / ДДАХП по влиянию на смертность среди пациентов с выраженными симптомами и историей частых и / или тяжелых обострений [2].

В настоящее время для лечения ХОБЛ известны 3 следующих тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП:

- беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) / гликопиррония бромид (ГЛИ);
- флутиказона фуоат (ФФ) / вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕК);
- будесонид (БУД) / ФОРМ / ГЛИ.

В табл. 2 представлены данные РКИ, целью которых явилась сравнительная оценка эффективности

**Таблица 1**  
**Результаты исследований эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких [12–23]**  
**Table 1**  
**Results of clinical studies of the inhaled glucocorticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease [12–23]**

Исследование / публикация	Скорость падения ОФВ <sub>1</sub>	Динамика качества жизни	Частота обострений по данным опросников	Побочные эффекты
<b>Плацебо-контролируемые исследования продолжительностью &gt; 1 года</b>				
ISOLDE [12]	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов
EUROSCOP [13]	То же	То же	То же	То же
Copenhagen City Lung Study [14]	– " –	– " –	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	– " –
Lung Health Study [15]	– " –	– " –	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	– " –
TRISTAN [16]	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	– " –	То же	– " –
[16]	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	– " –	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо
[17]	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	То же
<b>Плацебо-контролируемые исследования продолжительностью &lt; 1 года</b>				
[18]	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов
[19]	То же	То же	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Орофарингеальный кандидоз
[20]	– " –	– " –	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов
[21]	– " –	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо	Динамика индекса массы тела
[22]	– " –	Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов	Достоверные замедление скорости падения ОФВ <sub>1</sub> и снижение частоты обострений и побочных эффектов
[23]	– " –	То же	То же	То же

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

иГКС / ДДБА / ДДАХП vs иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА / ДДАХП vs ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ. Производилась оценка влияния на функцию легких, частоту обострения, частоту нежела-

тельных явлений и смертность. В табл. 2 представлены сведения РКИ KRONOS, ETHOS, IMPACT, TRIBUTE и TRILOGY [10, 30, 32].

*Таблица 2  
Данные рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности применения комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов vs длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов [10, 30–33]*

*Table 2  
Data from a randomized controlled study evaluating the efficacy and safety of a combination of inhaled glucocorticosteroids / long-acting  $\beta_2$ -agonists / long-acting anticholinergics vs long-acting  $\beta_2$ -agonists / long-acting anticholinergics [10, 30–33]*

МНН	БУД / ФОР / ГЛИ		ФФ / ВИЛ / УМЕК	БДП / ФОР / ГЛИ	
	РКИ	ETHOS	KRONOS [30]	IMPACT [10]	TRIBUTE [31]
Комбинация для непрямого сравнения	vs ДДБА / ДДАХП	vs ДДБА / ДДАХП	vs ДДБА / ДДАХП	vs ДДБА / ДДАХП	vs иГКС / ДДБА
Число участников всего, л	8 509	1 896	10 355	1 532	1 367
Критерии включения:					
• ХОБЛ с выраженными симптомами (CAT $\geq 10$ )	С анамнезом обострений	С анамнезом обострений и без такового	С анамнезом обострений	С анамнезом обострений	С анамнезом обострений
ПБ ОФВ <sub>1</sub> , %дож.	25–65	25–85	$\leq 80$	$< 50$	$< 50$
Умеренное или тяжелое обострение за последний год	$\geq 1$ (при ПБ ОФВ <sub>1</sub> $< 50$ %) $\geq 2$ умеренных / $\geq 1$ тяжелое (при ПБ ОФВ <sub>1</sub> $\geq 50$ %)	–	$\geq 1$ (при ПБ ОФВ <sub>1</sub> $< 50$ %) $\geq 2$ умеренных / $\geq 1$ тяжелое (при ОФВ <sub>1</sub> $\geq 50$ –80 %)	$\geq 1$	$\geq 1$
Исключение пациентов, ранее получавших тройную терапию	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Терапия ХОБЛ на момент включения в исследование	$\geq 2$ ингаляционных базисных препаратов в течение $\geq 6$ нед.	–	ДДАХП, ДДБА или иГКС  Монотерапия или комбинированная терапия	иГКС / ДДБА  иГКС / ДДАХП, ДДБА / ДДАХП или ДДАХП $\geq 2$ мес.	иГКС / ДДБА  иГКС / ДДАХП, ДДБА / ДДАХП или ДДАХП $\geq 2$ мес.
Первичная конечная точка	Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ	Изменение ОФВ <sub>1</sub> до бронходилатации	Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ	Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ	Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ
Вторичные конечные точки	Частота тяжелых обострений ХОБЛ  Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ  Терапия для купирования приступов  Изменение по шкале SGRQ и суммарный балл  Время до смерти (все причины) TDI баллы  ЕХАСТ суммарный балл	Частота тяжелых обострений ХОБЛ  Изменение по шкале SGRQ и суммарный балл  Влияние на выраженности симптомов	Частота тяжелых обострений ХОБЛ  SGRQ суммарный балл  Изменение ОФВ <sub>1</sub>  Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ  Время до 1-го умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ у пациентов с уровнем эозинофилов крови $\geq 150$ кл. / мкл	Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ  Частота и время до первого тяжелого обострения ХОБЛ  Изменение ОФВ <sub>1</sub>  Изменение по шкале SGRQ  Терапия для купирования приступов  ЕХАСТ суммарный балл  CAT суммарный балл	Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ  Частота и время до первого тяжелого обострения ХОБЛ  Изменение ОФВ <sub>1</sub>  Изменение по шкале SGRQ  Терапия для купирования приступов  ЕХАСТ суммарный балл  CAT суммарный балл

Продолжение табл. 2 см. на стр. 80

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 79

Исследуемая популяция (пациенты)	С анамнезом обострений и без такового ≥ 2 ингаляционных препаратов	С анамнезом обострений и без такового ≥ 2 ингаляционных препаратов	≥ 1 обострения ≥ 2 ингаляционных препаратов	≥ 1 обострения	≥ 1 обострения
<b>Дизайн исследования: терапия</b>					
иГКС / ДДБА / ДДАХП	БУД / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 320 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки 160 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки	БУД / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 320 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки 160 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки	ФФ / ВИЛ / УМЕК ДПИ 100 / 62,5 / 25 мкг 1 раз в сутки	БДП / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 174 / 10 / 18 мкг 2 раза в сутки	БДП / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 174 / 10 / 18 мкг 2 раза в сутки
ДДАХП / ДДБА	ГЛИ / ФОРМ ДАИ 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки	ГЛИ / ФОРМ ДАИ 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки	УМЕК / ВИЛ ДПИ 62,5 / 25 мкг 1 раз в сутки	ИНД / ГЛИ ДПИ 85 / 43 мкг 1 раз в сутки	ИНД / ГЛИ ДПИ 85 / 43 мкг 1 раз в сутки
иГКС / ДДБА	БУД / ФОРМ ДАИ 320 / 10 мкг 2 раза в сутки	БУД / ФОРМ ДАИ 320 / 10 мкг 2 раза в сутки	ФФ / ВИЛ ДПИ 100 / 25 мкг 1 раз в сутки	–	–
Длительность, недели	24	24	52	52	52
<b>Результаты</b>					
<b>Обострения ХОБЛ, %:</b>					
Умеренное или тяжелое	–24*	–52*	–25*	–15*	–23*
Тяжелое	–16**	–64**	–34*	–21**	–
<b>Функция легких:</b>					
Изменение ОФВ <sub>1</sub> , (мл) <sup>#</sup>	55*	22*	54*	20**	81*
<b>Симптомы:</b>					
Изменение по шкале SGRQ	–1,6*	–1,2***	–1,8*	–1,7*	–
Время до (при терапии или без таковой), %	–46***	–	–28**	–	–
Время до (только на терапии), %	–50***	–	–42**	–28**	–

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; БДП – беклометазона дипропионат; БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ФФ – флутиказона фураат; ГЛИ – гликопирроний; ИНД – индакатерол; УМЕК – умеклидиний; ВИЛ – вилантерол, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; EXACT – шкала оценки обострений ХОБЛ; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; TDI (Transition Dyspnea Index) – динамический индекс одышки; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ПБ – пребронходилатационный; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; \* – статистически значимо; \*\* – статистически незначимо; \*\*\* – значимо при нескорректированном р; # – vs ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов; ## – в публикации описано как значимая.  
Note: \*, statistically significant; \*\*, statistically insignificant; \*\*\*, significant for unadjusted p; #, vs inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists/long-acting anticholinergics; ##, The publication is described as significant.

В группы сравнения при проведении РКИ включены пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, обращалось также внимание на уровень эозинофилов в периферической крови и сопутствующую БА.

При анализе результатов РКИ KRONOS, ETHOS, IMPACT, TRIBUTE о влиянии тройной терапии vs ДДБА / ДДАХП на частоту ежегодных обострений ХОБЛ установлено, что представленные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП (БДП / ФОРМ / ГЛИ, ФФ / ВИЛ / УМЕК и БУД / ФОРМ / ГЛИ) обладают преимуществом по сравнению с ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты развития обострений ХОБЛ на 15–52 % у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (рис. 3) [10, 30, 31]. При этом в РКИ KRONOS и ETHOS, в которых исследовалась тройная комбинация БУД / ФОРМ / ГЛИ, продемонстрировано максимальное снижение числа обострений – 52 и 24 % соответственно [30].

Также доказано превосходство применения тройных фиксированных сочетаний иГКС / ДДБА / ДДАХП по отношению к иГКС / ДДБА при анало-

гичных по тяжести случаях ХОБЛ; при этом продемонстрировано снижение частоты обострений от 13 до 23 % [10, 30, 32]. В частности, применение комбинации БУД / ФОРМ / ГЛИ привело к снижению частоты обострений в РКИ KRONOS и ETHOS на 18 и 13 % соответственно (рис. 4) [10, 30, 32].

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения при терапии тройной комбинацией иГКС / ДДБА / ДДАХП снижается частота обострений, улучшается качество жизни, сохраняется функция легких, тем самым демонстрируется благоприятный профиль безопасности. Эффективность тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП в отношении улучшения функции легких и качества жизни по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДБА / ДДАХП и монотерапией ДДАХП нашло подтверждение в последней редакции программы GOLD (2021) (уровень доказательств А) [2].

На практике пациенты с ХОБЛ сталкиваются не только с проблемами выраженности симптомов и возникновения обострения, но и с затруднением

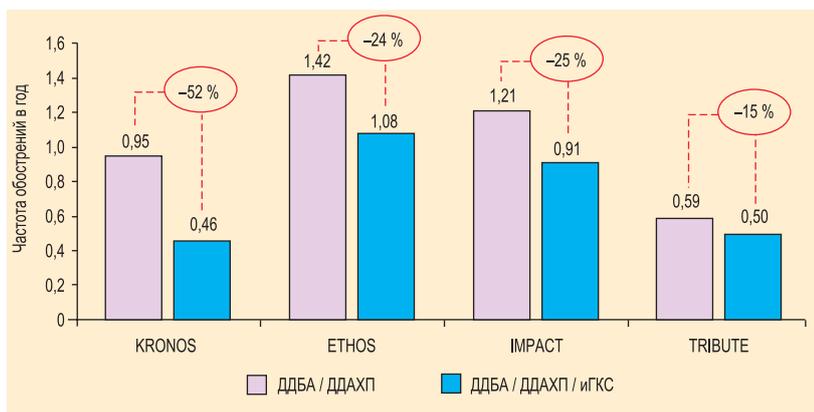


Figure 3. Effect of combination of long-acting  $\beta_2$ -agonists/long-acting anticholinergics vs a combination of long-acting  $\beta_2$ -agonists/long-acting anticholinergics/inhaled corticosteroids on the incidence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Рис. 3. Влияние терапии комбинацией длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов по сравнению с комбинацией длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов / ингаляционных глюкокортикостероидов на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких  
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

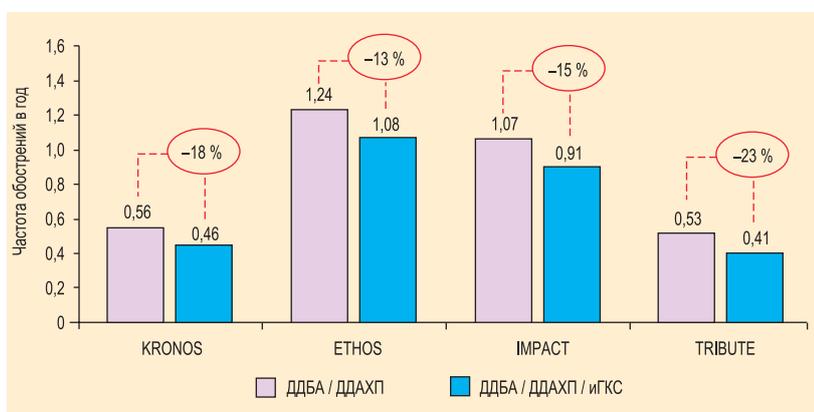


Figure 4. Effect of therapy with a combination of inhaled corticosteroids/long-acting  $\beta_2$ -agonists versus a combination of inhaled corticosteroids/long-acting  $\beta_2$ -agonists/long-acting anticholinergics on the incidence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Рис. 4. Влияние терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких  
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

выполнения ингаляционного маневра из-за малой мощности вдоха и проблемами с устройствами доставки. Исторически первые ингаляционные препараты имели форму доставки в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), поэтому пациенты с большим стажем заболевания умеют правильно пользоваться именно ДАИ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ, у пациентов с тяжелым течением заболевания рекомендуется отдавать предпочтение ДАИ (в т. ч. со спейсером) или жидкостному ингалятору [6].

Одной из ведущих причин неэффективности терапии ХОБЛ является использование ДАИ с закончившимся лекарственным средством в ингаляторе [33]. Кардинально решает данную проблему ДАИ со счетчиком доз. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый и единственный ДАИ, содержащий известную молекулу БУД / ФОРМ, со счетчиком доз – БУД / ФОРМ Рапихалер®<sup>1,2</sup>. БУД /

ФОРМ Рапихалер® ранее зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в т. ч. США, Израиле, Франции, Италии, Австрии, Швеции и др. Важным преимуществом системы доставки Рапихалер® является наличие специального защитного колпачка, прикрепленного гибким фиксатором к корпусу ингалятора, предупреждающего случайное высвобождение дозы<sup>1</sup>.

Исследование эффективности и безопасности БУД / ФОРМ Рапихалер® у пациентов с ХОБЛ проводилось в РКИ SUN и SHINE [34, 35]. Целью этих исследований являлось изучение эффективности препарата БУД / ФОРМ в форме ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг и 80 / 4,5 мкг / доза по сравнению с плацебо и ФОРМ Турбухалер® 4,5 мкг. В исследовании SHINE также проводилось сравнение с БУД ДАИ 160 мкг / доза в сочетании или без ФОРМ Турбухалер® 4,5 мкг [35]. Все препараты применялись по 2 ингаляции 2 раза в день.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер® 80 / 4,5 мкг / доза, в дозировке 160 / 4,5 мкг (аэрозоль для ингаляций дозированной) с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.19 (переоформлено 05.03.20).

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата доступа: 15.10.19].

Таблица 3  
Характеристики рандомизированного контролируемого исследования SUN и SHINE [34, 35]  
Table 3  
Characteristics of randomized controlled trial SUN and SHINE [34, 35]

	РКИ SUN [34]	РКИ SHINE [35]
Число участников, n	1 964	1 704
Исследуемая популяция	ХОБЛ тяжелой степени	ХОБЛ тяжелой степени
Средний возраст пациентов, годы		63
Группы сравнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• БУД / ФОРМ ДАИ 160 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• Плацебо 2 раза в день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• БУД / ФОРМ ДАИ 160 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• БУД ДАИ 160 мкг 2 дозы 2 раза + ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• БУД ДАИ 160 мкг 2 дозы 2 раза в день</li> <li>• Плацебо 2 раза в день</li> </ul>
Продолжительность исследования, месяцы	13	7
Конечные точки	ОФВ <sub>1</sub> до использования бронхолитического препарата, влияние на частоту обострений, опросник SGRQ	
Средний ОФВ <sub>1</sub> до начала терапии	1,04–1,05 л, или 34 % <sub>допж.</sub>	

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; \* – тяжелое обострение определено как ухудшение хронической обструктивной болезни легких, при котором потребовались пероральный прием глюкокортикостероидов и / или госпитализация.

Note: \*, severe exacerbation is defined as worsening of chronic obstructive pulmonary disease, which required oral glucocorticosteroids and/or hospitalization.

Результаты РКИ SUN и SHINE представлены в табл. 3 [34, 35].

Через 12 мес. терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг и БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза (2 дозы 2 раза в день) продемонстрировано улучшение ОФВ<sub>1</sub> через 1 ч после введения дозы

по сравнению с ФОРМ ДПИ ( $p < 0,001$ ) и плацебо ( $p < 0,001$ ) [34].

Максимальное увеличение ОФВ<sub>1</sub> наблюдалось спустя 2 ч после ингаляции, клинически значимое улучшение этого показателя сохранялось на протяжении 12 ч (рис. 5) [34].

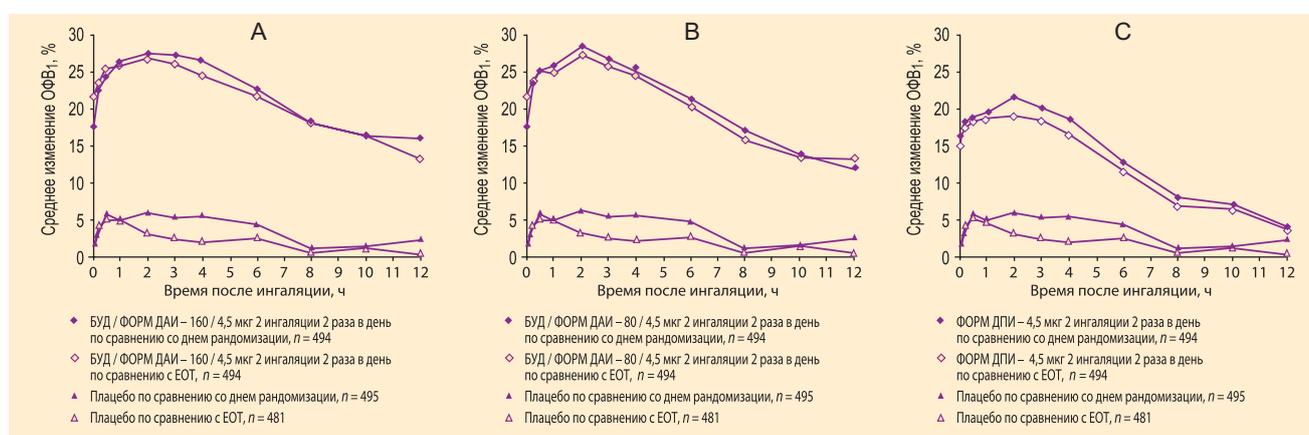


Рис. 5. Результаты исследования SUN: влияние комбинации будесонид / формотерола фумарат и формотерола фумарат на показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после ингаляции исследуемого препарата [37]: А – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 160 / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день по сравнению с исходным уровнем и плацебо; В – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 80 / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день по сравнению с исходным уровнем и плацебо; С – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 160 / 4,5 мкг 1 доза 2 раза в день в конце терапии по сравнению с исходным уровнем и плацебо

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии.

Figure 5. Results of the SUN study: the effect of the combination of budesonide/formoterol fumarate and formoterol fumarate alone on the forced expiratory volume in 1 second 12 hours after inhalation of the study drug [37]: A, the mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for a combination of budesonide/formoterol fumarate 160/4.5 µg 2 doses 2 times a day compared to baseline and placebo; B, the mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for the combination of budesonide/formoterol fumarate 80/4.5 µg 2 doses × 2 times a day compared to baseline and placebo; C, mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for the combination budesonide/formoterol fumarate 160/4.5 µg 1 dose × 2 times a day compared to baseline and placebo

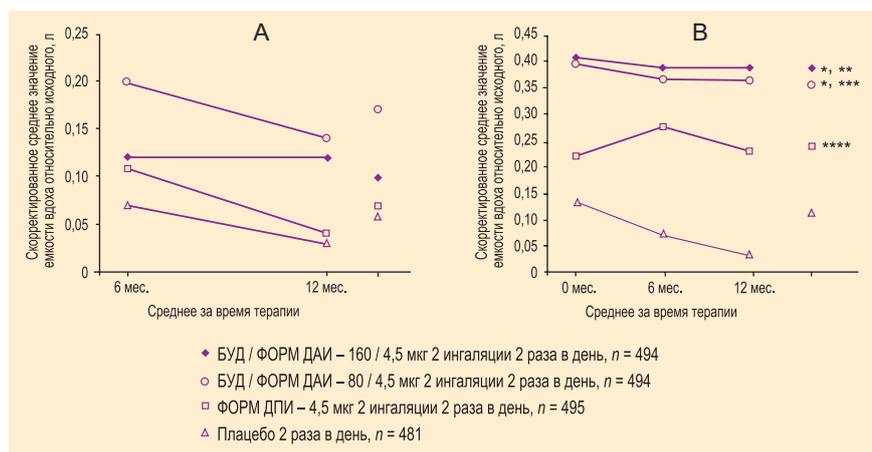


Figure 6. Results of the SUN clinical study: the change in the mean inspiratory capacity during therapy with a combination of budesonide/formoterol fumarate and formoterol fumarate alone: A, before; B, 1 hour after inhalation of the study drug [34]

Note: \*,  $p < 0.001$  compared with placebo; \*\*,  $p = 0.01$  compared with formoterol fumarate; \*\*\*,  $p < 0.05$  compared with formoterol fumarate; \*\*\*\*,  $p < 0.01$  compared with placebo.

Рис. 6. Результаты исследования SUN: изменение среднего значения емкости вдоха на фоне терапии комбинацией будесонид / формотерола фумарат и формотерола фумаратом: А – до, В – через 1 ч после ингаляции исследуемого препарата [34]

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии; \* –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо; \*\* –  $p = 0,01$  по сравнению с формотерола фумаратом; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с формотерола фумаратом; \*\*\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо.

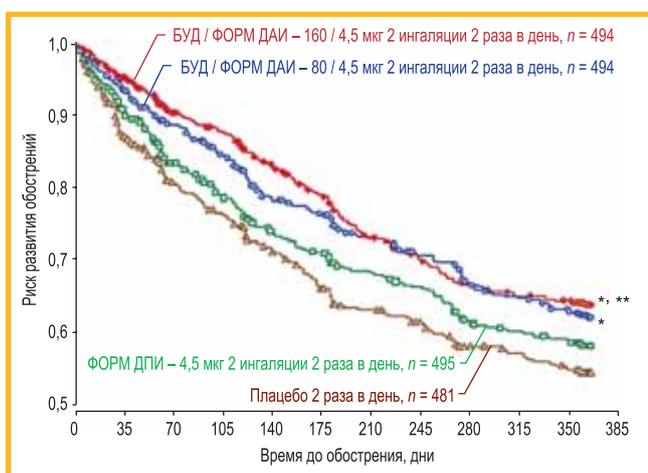


Рис. 7. Результаты исследования SUN: кривая Каплана–Мейера – время до развития первого обострения [34]

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; \* –  $p < 0,004$  по сравнению с плацебо; \*\* –  $p = 0,026$  по сравнению с формотерола фумаратом.

Figure 7. Results of the SUN clinical study: Kaplan–Meier curve, time to the first exacerbation [34]

Note: \*,  $p < 0.004$  compared with placebo; \*\*,  $p = 0.026$  compared with formoterol fumarate.

Что касается влияния на емкость вдоха, то здесь следует отметить, что при терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день продемонстрирован не только рост данного показателя, но и удержание достигнутых значений через 1 ч после ингаляции (рис. 6, 7) [34].

Одной из конечных точек РКИ SHINE является динамика по опроснику качества жизни SGRQ [35]. На фоне терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо, БУД и ФОРМ: плацебо – 3,12 единицы ( $p = 0,003$ ), БУД – 2,42 единицы ( $p = 0,024$ ), ФОРМ – 2,56 единицы ( $p = 0,017$ ) (рис. 8) [35].

По результатам РКИ SUN и SHINE показано, что при использовании БУД / ФОРМ Рапихалер® у пациентов с ХОБЛ достигается рост спирометрических показателей, улучшается качество жизни, увеличивается время до 1-го обострения ХОБЛ [34, 35]. Также продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности БУД / ФОРМ Рапихалер® [34, 35].

С учетом показаний применения иГКС у пациентов с ХОБЛ целесообразно назначение БУД / ФОРМ

Рапихалер® в дозировке 160 / 4,5 мкг в следующих случаях:

- у больных, предпочитающих использовать ДАИ;
- у лиц, которым важны ощущения, «интуитивная обратная связь» от ингалятора (ощущение, звук аэрозольной ингаляции, перемещение счетчика) [2, 9];
- у пациентов со сниженной силой вдоха (слабым инспираторным потоком), например, с ХОБЛ тяжелого течения, пожилых лиц, при ожирении, отсутствии возможности создать нужную силу вдоха, достаточной для дезагрегации препарата из ДПИ [36, 37];
- при сочетании БА и ХОБЛ [36, 37].

## Заключение

Тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП имеют преимущества по сравнению с комбинациями иГКС / ДДБА и ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в отношении снижения риска обострений, регресса симптомов заболевания и улучшения качества жизни. По результатам ряда исследований продемонстрирована целесообразность применения тройных комбинаций

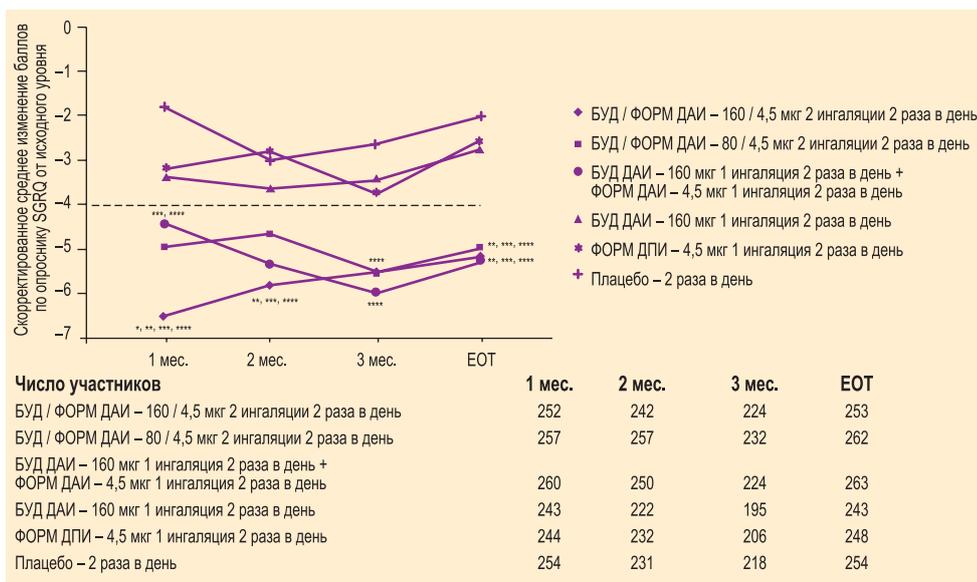


Figure 8. Results of the SHINE clinical study: changes of SGRQ score from baseline to 1, 2, 6 months and the end of therapy. Baseline was defined as the last post-randomisation pre-dose estimate in the study [35]

Note: \*,  $p < 0.05$  compared with budesonide via a metered-dose aerosol inhaler + formoterol fumarate via a metered-dose powder inhaler; \*\*,  $p < 0.05$  compared with budesonide via a metered-dose aerosol inhaler; \*\*\*,  $p < 0.05$  compared with formoterol fumarate via a metered-dose powder inhaler; \*\*\*\*,  $p < 0.05$  compared with placebo.

Рис. 8. Результаты исследования SHINE: динамика изменений по опроснику SGRQ от исходного уровня к 1, 2, 6-му месяцам и окончанию терапии. Исходный уровень определен как последняя оценка перед первой дозой в рамках исследования после рандомизации [35] Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; MID (minimal important difference) – минимальная клинически значимая разница; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор + формотерола фумарат через дозированный порошковый ингалятор; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с формотерола фумаратом через дозированный порошковый ингалятор; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо.

ций иГКС / ДДБА / ДДАХП у больных с выраженными симптомами ХОБЛ и повторяющимися обострениями. Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволит добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов.

## Литература

- World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: July 21, 2020].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: July 21, 2020].
- Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
- Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 603–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Российское респираторное общество. ХОБЛ: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) [Дата обращения: 31.10.20].
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115.
- Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/1399-3003.01586-2018.
- Yoon J.K., Lee J.K., Lee C.H. et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2061–2070. DOI: 10.2147/COPD.S258353.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- Лещенко И.В., Баранова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы). *Consilium Medicum.* 2016; 18 (11): 8–18.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
- Vestbo J., Sørensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.

15. The Lung Health Study Research Group: (Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (26): 1902–1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
16. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
17. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
18. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax.* 2002; 57: 799–803. DOI: 10.1136/thorax.57.9.799.
19. Hanaia N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003; 124 (3): 834–843. DOI: 10.1378/chest.124.3.834.
20. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1592–1596. DOI: 10.1164/rccm.2105025.
21. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091. DOI: 10.1164/rccm.2112055.
22. Paggiaro L.P., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet.* 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)03471-5.
23. Thompson W.H., Carvalho P., Souza J.P., Charan N.B. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD. *Lung.* 2002; 180 (4): 191–201. DOI: 10.1007/s004080000093.
24. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
25. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003; 58 (7): 589–593. DOI: 10.1136/thorax.58.7.589.
26. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
27. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
28. Rebordosa C., Plana E., Aguado J. et al. GOLD assessment of COPD severity in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2019; 28 (2): 126–133. DOI: 10.1002/pds.4448.
29. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015; 147 (4): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.14-0655.
30. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. 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. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
31. 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 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
32. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
33. Sander N., Fusco-Walkert S.J., Harder J.M., Chipps B.E. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 34–38. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61366-x.
34. Rennard S.I., Tashkin D.P., McElhattan J. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs.* 2009; 69 (5): 549–565. DOI: 10.2165/00003495-200969050-00004.
35. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008; 68 (14): 1975–2000. DOI: 10.2165/00003495-200868140-00004.
36. Broeders M.E., Sanchis J., Levy M.L. et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 76–82. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00025.
37. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00010.

Поступила 03.12.20

## References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: July 21, 2020].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: July 21, 2020].
3. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
4. Leshchenko I.V. [Possibilities and limitations of the use of inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2018;

- 28 (5): 603–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612 (in Russian).
5. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
  6. Russian Respiratory Society. [COPD: National clinical guidelines. 2018]. Accessed at: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) [Accessed: 31.10.20].
  7. Anaev E.H., Chuchalin A.G. [Pulmonary eosinophilia: diagnosis, approaches to therapy]. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
  8. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/1399-3003.01586-2018.
  9. Yoon J.K., Lee J.K., Lee C.H. et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2061–2070. DOI: 10.2147/COPD.S258353.
  10. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhale triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
  11. Leshchenko I.V., Baranova I.I. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review)]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 8–18 (in Russian).
  12. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
  13. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
  14. Vestbo J., Sørensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.
  15. The Lung Health Study Research Group: (Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (26): 1902–1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
  16. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
  17. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
  18. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*. 2002; 57: 799–803. DOI: 10.1136/thorax.57.9.799.
  19. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124 (3): 834–843. DOI: 10.1378/chest.124.3.834.
  20. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1592–1596. DOI: 10.1164/rccm.2105025.
  21. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091. DOI: 10.1164/rccm.2112055.
  22. Paggiaro L.P., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)03471-5.
  23. Thompson W.H., Carvalho P., Souza J.P., Charan N.B. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD. *Lung*. 2002; 180 (4): 191–201. DOI: 10.1007/s004080000093.
  24. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
  25. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58 (7): 589–593. DOI: 10.1136/thorax.58.7.589.
  26. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
  27. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
  28. Rebordosa C., Plana E., Aguado J. et al. GOLD assessment of COPD severity in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2019; 28 (2): 126–133. DOI: 10.1002/pds.4448.
  29. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015; 147 (4): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.14-0655.
  30. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. 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. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
  31. 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 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
  32. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting

- $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
33. Sander N., Fusco-Walkert S.J., Harder J.M., Chipps B.E. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 34–38. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61366-x.
34. Rennard S.I., Tashkin D.P., McElhattan J. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs*. 2009; 69 (5): 549–565. DOI: 10.2165/00003495-200969050-00004.
35. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs*. 2008; 68 (14): 1975–2000. DOI: 10.2165/00003495-200868140-00004.
36. Broeders M.E., Sanchis J., Levy M.L. et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 76–82. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00025.
37. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00010.

Received: December 03, 2020

#### Информация об авторах / Authors Information

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry

of Russia, Chief Researcher, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthisiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Мещерякова Анастасия Сергеевна** – региональный медицинский советник по пульмонологии Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (904) 985-26-44; e-mail: kas\_ekb@mail.ru

**Anastasiya S. Meshcheryakova**, Medical Scientific Liaison, Respiratory & Immunology Ural, “AstraZeneca Pharmaceuticals” Limited Liability Company; tel.: (904) 985-26-44; e-mail: kas\_ekb@mail.ru

# Гиперчувствительный пневмонит

С.Н.Авдеев<sup>1, 2</sup> ✉

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является воспалительным заболеванием легких и дыхательных путей, которое развивается в ответ на повторные ингаляции аэрозольных антигенов широкого спектра. Клиническая картина и течение очень вариабельны и зависят от таких факторов, как природа «виновного» антигена, интенсивность и длительность экспозиции с антигеном, а также от особенностей иммунного ответа пациента. Заболеваемость ГП составляет 1,28–1,94 случая на 100 тыс. населения в год. В настоящее время диагноз ГП обычно основан на наличии характерной клинической картины, данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), бронхоскопии, биопсии легких и данных о возможном «виновном» антигене. КТВР играет центральную роль в диагностике ГП. Наиболее частой находкой по данным КТВР при ГП является признак «матового стекла», который может сочетаться с централобулярными узелками и воздушными ловушками. В некоторых случаях картина при фибротическом ГП очень сильно схожа с таковой при идиопатическом легочном фиброзе – изменения преобладают в нижних отделах и субплеврально. Терапия ГП обычно включает в себя исключение контакта с «виновным» антигеном, рассмотрение назначения глюкокортикостероидов и / или иммуносупрессантов, направленного на подавление активного воспалительного / иммунного ответа и лечение сопутствующих заболеваний. Терапия нинтеданибом у пациентов с прогрессирующими фиброзными интерстициальными заболеваниями легких приводит к замедлению скорости снижения легочной функции по сравнению с плацебо.

**Ключевые слова:** гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

**Благодарности:** Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99

# Hypersensitivity pneumonitis

Sergey N. Avdeev<sup>1, 2</sup> ✉

<sup>1</sup> I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an inflammatory disease of the lungs and airways that develops in response to repeated inhalation of a wide range of aerosol antigens. The clinical picture and course of HP are highly variable and depend on such factors as the nature of the antigen, the intensity and duration of exposure to the antigen, as well as on the characteristics of the patient's immune response. The annual incidence of HAP is 1.28 – 1.94 cases per 100 000. Currently, the diagnosis of HP is usually based on the characteristic clinical picture, high-resolution computed tomography (HRCT) data, bronchoscopy, lung biopsy, and evidence on the antigen. HRCT plays a central role in the diagnosis of HP. The most common finding on HRCT in HP is ground-glass opacities, which can be associated with centrilobular nodules and air trapping. In some cases, the fibrotic HP signs are very similar to those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and most changes are found in the lower regions and subpleurally. Therapy for HP usually includes avoiding exposure to the antigen, considering corticosteroids (CS) and/or immunosuppressive therapy to suppress the active inflammatory/immune response, and treating comorbidities. Nintedanib therapy in patients with progressive fibrotic HP results in a slower decline of lung function compared to placebo.

**Key words:** hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis.

**Acknowledgments:** This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

For citation: Avdeev S.N. Hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 88–99 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) (синоним – экзогенный аллергический альвеолит) – воспалительное заболевание легких и дыхательных путей, которое развивается в ответ на повторные ингаляции широкого спектра аэрозольных антигенов [1]. Клиническая картина и течение ГП весьма вариабельны и зависят от таких факторов, как природа «виновного» антигена, интенсивность и длитель-

ность экспозиции с антигеном, а также особенностей иммунного ответа пациента [2]. Иммунопатогенез ГП изучен недостаточно, хотя известно, что большое значение имеют Т-клеточная гиперреактивность, формирование и депозиция иммунных комплексов [3]. ГП развивается лишь у небольшой доли индивидуумов, у которых выявлены контакты с потенциальными «виновными» антигенами (т. е.

у большинства лиц с той же экспозицией заболевание не развивается), что отражает наличие генетической предрасположенности к ГП [3].

Согласно данным регистров интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) 3 европейских стран, доля ГП среди всех ИЗЛ составляет 4–15 % [4], а по данным популяционного исследования в Новой Мексике – таковая еще ниже (около 2 %) [5]. Заболеваемость ГП в Великобритании составляет 0,9 случая на 100 тыс. в год [6], а в Дании – 1,16 случая на 100 тыс. в год [7]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в США, распространенность ГП составляет 1,67–2,71 случая на 100 тыс., а заболеваемость – 1,28–1,94 случая на 100 тыс. в год [8]. Распространенность ГП увеличивается с возрастом. Так, среди лиц в возрасте 0–9 лет данный показатель составляет 0,95 случая на 100 тыс., а среди лиц в возрасте старше 65 лет – 11,2 случая на 100 тыс. [8].

Однако распространенность и заболеваемость ГП очень сложно оценить с достаточной точностью, т. к. в большинстве случаев заболевание не диагностируется или диагностируется неправильно, а общепринятые критерии по диагностике ГП все еще отсутствуют. Кроме того, распространенность заболевания сильно различается в зависимости от страны и региона проживания, что связано с географическими, климатическими и сезонными факторами. Например, «легкое фермера» – одна из наиболее частых форм ГП с выраженными сезонными и географическими вариациями – чаще всего регистрируется в конце зимы (когда для корма скота используется заготовленное сено) в регионах с обильными дождями в осеннее время и суровой зимой. По предварительным оценкам, «легкое фермера» развивается у 1–19 % фермеров, имеющих контакт с заплесневелым сеном [9], а «легкое любителей птиц» – у 6–20 % лиц, контактирующих с птицами [10]. Оба заболевания являются наиболее частыми формами ГП и могут встречаться в любом возрасте, в т. ч. у детей.

В настоящее время не существует общепринятого определения ГП [11]. Однако большинство экспертов в области ИЗЛ считают, что ключевыми положениями при ГП являются:

- ГП – заболевание дистальных отделов дыхательных путей и альвеол, при котором могут также выявляться системные проявления (например, лихорадка или потеря массы тела);
- причиной ГП являются повторные ингаляции антигенов, к которым индивидуум имеет сенсибилизацию;
- заболевание связано с экспозицией к «виновному» антигену, чувствительностью к антигену и наличием клинических симптомов. У многих лиц, имеющих контакты с потенциальными антигенами, развивается антиген-специфичный иммунный ответ, связанный с наличием сывороточных антител к иммуноглобулину (Ig) G и повышенным числом лимфоцитов в ткани легких, но не развивается сам ГП [12].

## Причины

К настоящему времени описано > 200 антигенов, способных быть причиной развития ГП [13]. К подавляющему большинству случаев к числу «виновных» антигенов относятся грибковые, бактериальные, животные, либо они являются низкомолекулярными химическими соединениями. Существенная доля ГП принадлежит к профессиональным заболеваниям, т. к. источником антигенов являются факторы внешней среды на рабочем месте («легкое фермера», субероз, «легкое работников сауны», «легкое краснодеревщиков» и др.). Другой важной составляющей всех причин ГП является домашняя среда пациентов, т. е. источником «виновных» антигенов являются жилые помещения.

Очень частой формой ГП является «легкое любителей птиц». Среди голубеводов распространенность ГП колеблется от 0,5–22 % [14]. К развитию «легкого любителей птиц» может привести контакт практически с любым видом птиц, чаще всего данная форма ГП отмечается при контакте с попугаями, голубями, канарейками. Нередко развитие ГП связано с контактом с домашней птицей (куры, гуси, утки, индюки и др.). Наиболее антигенными выделениями птиц являются интестинальный муцин и IgA и -G из птичьих экскрементов и воскообразного покрытия перьев птиц. Наибольшим источником интестинального муцина голубей являются их экскременты и подперьевой пушок. Интенсивность экспозиции к птичьему биоаэрозолю также является очень важным фактором, например, чистка птичьих клеток и даже прохождение через закрытые помещения, где содержатся птицы (например, голубятни), ассоциированы с интенсивной экспозицией к антигену и являются фактором высокого риска развития ГП у чувствительных индивидуумов. Даже после удаления птиц из помещения их антигены могут определяться в течение нескольких месяцев. Перьевые подушки и перины также могут быть причиной острого и хронического ГП [15].

Скрытая экспозиция к птичьим антигенам может привести к развитию хронического фибротического ГП, который довольно сложно отличить от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [16]. В исследовании *F. Morell et al.* включены пациенты ( $n = 60$ ) с первоначальным диагнозом ИЛФ, которые затем наблюдались в течение 6 лет; за это время почти у 50 % пациентов диагноз был изменен на хронический ГП и в большинстве случаев причиной ГП являлась скрытая экспозиция к птичьим антигенам, в основном с пером, которым набиваются подушки [17].

Важной причиной ГП являются плесневые грибы, природа которых значительно различается в зависимости от климата региона, сезонных факторов, стиля жизни, помещений дома и на производстве. Раньше считалось, что плесневые грибы чаще вызывают профессиональный ГП, однако в последнее время они часто являются причиной развития ГП, связанного с домашней средой [18]. В поисках

антигенов в домашних условиях особое внимание необходимо уделять видимому росту плесени на стенах, мебели, кондиционерах или фильтрах, наличию затхлого запаха. Источники влаги, включая увлажнители, испарители, джакузи, бассейны, сауны, являются потенциальными резервуарами роста плесневых грибов и других микроорганизмов [18]. Не так давно описанный ГП – «легкое джакузи» (*hot-tub lung*) связано с ингаляцией *Mycobacterium avium*. Этот микроорганизм также может быть выделен из холодной и горячей воды в душевых и саунах [19].

Другой причиной профессионального ГП является заболевание, связанное с экспозицией к жидкости на металлических поверхностях, в которой могут присутствовать *Mycobacterium chelonae* или *Mycobacterium immunogenum* [18].

«Легкое фермера» является классической формой ГП, связанного с повторными контактами с ингаляционными антигенами из заплесневелого сена или соломы. Источниками антигенов в данном случае чаще всего являются термофильные актиномицеты, такие как *Saccharopolyspora rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*), *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis* и *Thermoactinomyces sacchari*. Данные микроорганизмы развиваются в условиях высокой влажности при температуре 40–60 °С. Заболеваемость «легким фермера» среди работников сельского хозяйства по данным разных исследований очень сильно различается – 8–540 случаев на 100 тыс. [18]. Относительно часто данная форма ГП репортируется в США, Великобритании, Франции и Швеции [18].

Синтетические низкомолекулярные соединения, такие как изоцианаты, инсектициды и эпоксидные смолы, могут связываться с белковыми молекулами и инициировать иммунологический ответ, приводящий к развитию ГП. Среди причин ГП чаще всего выступают диизоцианат толуена и диизоцианат

дифенилметана, которые присутствуют в красителях, пенах и герметиках [20].

Хорошо описаны случаи ГП у музыкантов, играющих на духовых инструментах, что связано с контаминацией внутренней поверхности инструментов бактериями и плесневыми грибами [21]. Также среди известных причин ГП числятся такие профессии, как пекарь (причина – контаминированная мука) [22] и работники колбасных предприятий (основная причина – плесневые грибы) (табл. 1) [23].

## Патогенез

ГП является иммунопатологическим заболеванием, развивающимся у предрасположенных индивидуумов, в котором принимают участие гуморальные и клеточные механизмы [24, 25]. Однако генетическая основа заболевания пока изучена недостаточно. Описаны семейные случаи ГП (до 17,5 % в исследованиях, проведенных в Японии) [26].

При воздействии агентов, способных индуцировать развитие ГП, у большинства людей развивается иммунологическая толерантность, при этом ингаляции антигенов могут привести к умеренному увеличению лимфоцитов в ткани легких, но без развития каких-либо клинических проявлений [3]. Регуляторные Т-клетки могут участвовать в развитии антигенной толерантности у пациентов с бессимптомным течением заболевания. Нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов, потенциально вызванное увеличением выработки интерлейкина (IL)-17, может привести к усиленному иммунному ответу, характерному для ГП [24]. У пациентов с ГП, в отличие от лиц без такового и бессимптомной формой ГП, наблюдаются повышенные уровни IL-17 в сыворотке и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Однако согласно гипотезе «двух попа-

**Таблица 1**  
**Table 1**

**Наиболее частые виды гиперчувствительного пневмонита в соответствии с антигенами основных классов**  
**The most common types of hypersensitive pneumonitis according to antigens of the main classes**

Класс антигенов	«Винновный» антиген	Источник	Вид заболевания
Бактерии	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Заплесневевшее сено, зерно	«Легкое фермера»
Грибы	<i>Aspergillus spp.</i>	То же	То же
	То же	Заплесневевший компост и грибы	«Легкое грибников»
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Плесень в помещениях	«Японский летний ГП»
	<i>Penicillium spp.</i>	Заплесневевшее пробковое дерево	Субероз
	<i>Penicillium casei</i> <i>Alternaria spp.</i>	Сыр с плесенью и сырные оболочки Контаминированная древесина или опилки	«Легкое сыроваров» «Легкое краснодеревщиков»
Микобактерии	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Плесень на потолках, джакузи	«Легкое джакузи»
	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Бассейны, сауна, фонтаны	«Легкое работников сауны»
Протеины животных	Протеины в помете и сыворотке и на перьях птиц	Полугаи, голуби, канарейки, утки, куры	«Легкое любителей попугаев» «Легкое любителей птиц»
	Протеины птиц	Перьевые подушки и перины	«Легкое пользователей перьевых подушек»
	Протеины шелкопряда	Пыль от коконов шелкопрядов	«Легкое производителей шелка»
Химические вещества	Диизоцианаты, тримеллитиковый ангидрид	Полиуретановая пена, герметики, красители, клеи	«Легкое работников химической промышленности»

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит.

даний», сосуществование индуцирующих факторов (например, антигенов) и факторов стимулирования (например, генетические аномалии или дополнительные воздействия окружающей среды) может привести к развитию усиленного иммунного ответа, который приводит к развитию выраженного воспаления в паренхиме легких.

После воздействия антигена происходит увеличение числа нейтрофилов в БАЛЖ, которое достигает пика через 48 ч. Затем следует повышение содержания лимфоцитов. В развитии ГП участвуют и CD4-, и CD8-лимфоциты [27]. Реакции Т-клеток контролируются молекулярным взаимодействием между клонотипически выраженным  $\alpha\beta$ -рецептором Т-клеток и родственными пептидами главного комплекса гистосовместимости [24].

Натуральные киллеры (НК-клетки) – гетерогенная популяция клеток, относящихся одновременно к системам врожденного и адаптивного иммунного ответа, способных к быстрому реагированию на антиген с активацией цитотоксичных НК-клеток и продукцией цитокинов 1-го и 2-го типов. У пациентов с ГП в БАЛЖ наблюдается повышенное содержание НК-клеток [27].

У пациентов с хроническим ГП нередко встречается фенотип с прогрессирующим фиброзом легких, сходным по течению с ИЛФ [24, 25]. Точный механизм такого фибропролиферативного ответа пока изучен недостаточно, известно, что он может включать пути преждевременного старения (*premature senescence*), в результате происходит рекрутирование фиброцитов и активация фибробластов, которые неуправляемо продуцируют экстрацеллюлярный матрикс, и дисбаланс в системе регуляторных цитокинов [28]. Одним из возможных механизмов фиброза при хроническом ГП является увеличение CD4<sup>+</sup>-клеток, изменение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> за счет повышения CD4<sup>+</sup>, меняется дифференциация Т-клеток и профиля цитокинов, а также происходит истощение пула CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов [25]. Нейтрофилы и фиброциты вносят свой вклад в фибропролиферативный ответ посредством гуморального паракринного эффекта [29]. Универсальным маркером преждевременного старения является укорочение теломер, которое может быть обнаружено как при ИЛФ, так и при ГП с прогрессирующим фибротическим фенотипом [30]. Можно предположить, что у пациентов с ГП и укороченными теломерами присутствует иммунодефицит Т-клеточного звена, поэтому у них очень высока вероятность развития нежелательных эффектов при использовании иммуносупрессорных препаратов [30].

## Диагностика

В течение последних 20 лет произошла существенная модификация классификации идиопатических интерстициальных пневмоний, при этом ГП включен в списки дифференциальной диагностики почти всех их форм [31]. При подозрении на ИЗЛ одним из первых диагностических шагов является тщатель-

ный сбор анамнеза для выявления потенциальных причин заболевания, таких как системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), профессиональные факторы, экспозиция к антигенам внешней среды, лекарственная токсичность. При различных ИЗЛ сегодня в качестве наиболее важного метода диагностики рекомендовано проведение мультидисциплинарных обсуждений (консилиумов) с участием пульмонолога, рентгенолога и морфолога, а при отсутствии такой возможности – направление пациентов в экспертный центр, обладающий такими возможностями [32]. К сожалению, ситуация по достижению консенсуса по диагнозу ГП пока далека от желаемой. В недавнем мультицентровом глобальном исследовании показано, что согласованность мультидисциплинарных команд по диагностике ГП очень низкая ( $\kappa = 0,24$ ), в то время как ИЛФ ( $\kappa = 0,60$ ) или ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ ( $\kappa = 0,64$ ), согласованность намного выше [32]. Такая ситуация отражает различия практик в разных центрах и отсутствие принятых рекомендаций по диагностике ГП. В настоящее время диагноз ГП обычно основывается на наличии характерной клинической картины, данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), бронхоскопии, биопсии легких и данных о возможном «виновном» антигене [33].

В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ГП все еще отсутствует. По данным исследования *Y.Lacasse et al.*, к наиболее значимым признакам ГП относятся экспозиция к «виновному» антигену, положительный тест на преципитины, рецидивирующий характер симптомов, инспираторная крепитация, появление симптомов через 4–8 ч после экспозиции и потеря массы тела (табл. 2) [11].

По данным логистической регрессии, наибольшее значение придавалось экспозиции к известному «виновному» антигену и (отношение шансов – 38,8). В отсутствие единого «золотого стандарта», определяющего наличие или отсутствие ГП, финальный диагноз ГП основывается на данных КТВР, цитологического анализа бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), при необходимости – других диагностических процедур. Лимфоцитарный профиль БАЛЖ

**Таблица 2**  
**Клинические предикторы диагноза гиперчувствительный пневмонит**  
**Table 2**  
**Clinical predictors of the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis**

Параметр	ОР	95%-ный ДИ
Экспозиция к известному «виновному» антигену	38,8	11,6–129,6
Наличие преципитирующих антител	5,3	2,7–10,4
Рецидивирующие симптомы	3,3	1,5–7,5
Инспираторная крепитация	4,5	1,8–11,7
Появление симптомов через 4–8 ч после экспозиции	7,2	1,8–28,6
Снижение массы тела	2,0	1,8–28,6

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

**Консенсус по гиперчувствительному пневмониту (диагностические элементы гиперчувствительного пневмонита, ранжированные по важности) (результаты анализа Delphi)**

Table 3

**Hypersensitive pneumonitis consensus (diagnostic elements of hypersensitive pneumonitis, ranked by importance) (Delphi analysis results)**

Диагностические элементы	Средний ранг (СО)*
История экспозиции с внешними факторами, способными вызвать ГП	3,01 (3,11)
Мозаичное уплотнение и воздушные ловушки по данным КТВР	4,80 (2,38)
Временные отношения с экспозицией (между экспозицией и проявлениями заболевания)	6,28 (4,10)
Плохо оформленные ненекротизирующие гранулемы по данным морфологии	6,30 (3,18)
Клиническое улучшение при отсутствии контакта с антигеном	6,95 (4,60)
Центролобулярные узелки по данным КТВР	7,53 (4,01)
Хроническое бронхиоцентричное воспаление по данным морфологии	8,55 (3,78)
Обсуждение случая на мультидисциплинарном консилиуме	8,68 (5,68)
Совместимые клинические признаки (одышка, кашель)	9,95 (5,53)
Бронхиоцентричное распределение по данным КТВР	9,97 (3,94)
Синдром матового стекла по данным КТВР	10,00 (3,43)
Лимфоциты в БАЛЖ, %:	
> 50	10,03 (3,93)
> 40	10,13 (3,96)
Отрицательная серология СЗСТ и отсутствие признаков / симптомов СЗСТ	10,35 (4,67)
Бронхиоцентричный интерстициальный фиброз по данным морфологии	10,78 (4,22)
Гигантские клетки по данным морфологического исследования	11,83 (3,77)
Отсутствие альтернативного диагноза, который мог бы объяснить патологические находки	13,83 (3,79)
Снижение DL <sub>CO</sub>	14,35 (3,51)

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по окиси углерода; \* – потенциальный диапазон – от 1 (наиболее важный) до 18 (наименее важный).

Note: \*, potential range is 1 (most important) to 18 (least important).

и изменения на КТВР в виде признака «матового стекла» и центролобулярных узелковых изменений в большинстве случаев достаточны для постановки диагноза ГП [11]. В некоторых экспертных центрах проводится ингаляционный провокационный тест.

Настоящие критерии лучше подходят для диагностики классического острого ГП, но имеют ограниченное значение при хронических формах ГП. Наличие и выраженность фиброза по данным биопсии легких и КТВР является важнейшим фактором прогноза при ГП. В табл. 3 представлены диагностические элементы диагноза ГП, предложенные ведущими экспертами в области ГП на основе результатов анализа DELPHI (все элементы ранжированы по важности) [34].

## Классификация

После контакта с «виновным» антигеном у некоторых больных могут наблюдаться респираторные симптомы в виде эпизодической одышки, кашля и системные симптомы в виде лихорадки и слабости, которые продолжаются от нескольких часов до нескольких недель. Подобный синдром относится к «острой» форме ГП (табл. 4) [11], особенно когда наблюдается полное разрешение описанных симптомов. У других пациентов респираторные симптомы развиваются постепенно, в течение месяцев или лет, системные симптомы могут отсутствовать, а заболевание связано с постоянными или повторными контактами с антигеном в низких дозах. Усиление симптомов по времени может быть обусловлено с повышением экспозиции с «виновным» фактором. Такую форму ГП принято обозначать как хронический ГП (см. табл. 4) [25].

Несмотря на то, что подобная классификация ГП, где принято выделять хронические формы ГП, общепринята, она не связана с важнейшими исходами заболевания, такими как выживаемость или ответ на терапию [35]. Возможно, что более рациональным подходом к классификации ГП является разделение пациентов по признаку наличия или отсутствия легочного фиброза [33]. Наличие и распространенность легочного фиброза по данным гистологического исследования ассоциировано с повышенной летальностью при ГП [36]. Выраженность фиброза по данным КТВР также является доказанным фактором неблагоприятного прогноза [37]. Таким образом, выделение фибротического ГП имеет основания с точки зрения подходов к диагностике и терапии ГП.

## Клиническая картина

ГП относится к разряду заболеваний, которые либо не диагностируются, либо диагностируются неправильно. Экспозиция к «виновному» антигену является ключевым компонентом клинического обследования. По данным некоторых работ показано, что довольно часто не удается выявить источник экспозиции [18]. Предполагается, что очень часто не удается распознать экспозицию к плесневым грибам в домашних условиях [18]. Невозможность выявления «виновного» антигена может быть связана с худшим прогнозом у таких пациентов [18].

Курение сигарет, возможно, оказывает протективный эффект против развития ГП, однако это не относится к экс-курильщикам. Никотин ингибирует активацию макрофагов и пролиферацию лимфоцитов [38]. С другой стороны, при развитии ГП у курильщиков чаще всего встречается фибротический тип ГП, ассоциированный с худшим прогнозом [39].

ГП чаще встречается у женщин, что, возможно, связано с более высокой экспозицией в домашних условиях. По сравнению с пациентами с ИЛФ, больные ГП обычно моложе. Наиболее частыми симпто-

Таблица 4  
Новая классификация гиперчувствительного пневмонита [25]  
Table 4  
The new classification of hypersensitivity pneumonitis [25]

	Клиническое течение	Изменения КТВР	Морфологические изменения
Острый ГП (длительность симптомов обычно < 6 мес.)	Полностью обратимый	«Матовое стекло» в верхних и средних отделах, нечетко ограниченные центрилобулярные узелки; мозаичное уплотнение, воздушные ловушки, реже – консолидаты	Воспалительный (клеточный) ГП
	Возможно полное разрешение		Лимфоплазмочитарные / мононуклеарные (макрофагальные) инфильтраты Бронхоцентричные лимфоцитарные инфильтраты / перибронхиоларные
	Симптомы связаны с экспозицией, могут разрешиться полностью после элиминации антигена (обычно при профессиональном ГП)		Плохоограниченные гранулемы
Хронический ГП (длительность симптомов обычно > 6 мес.)	Потенциально обратимый (неполностью)	Фиброз в верхних и средних отделах, перибронховаскулярный фиброз, «сотовое» легкое, мозаичное уплотнение, воздушные ловушки, центрилобулярные узелки, относительная сохранность нижних отделов	Фибротический ГП ОИП-подобный НСИП-фибротический Бронхоцентрический фиброз Неклассифицируемый тип На фоне фиброза могут быть признаки воспалительного ГП
	Риск прогрессирования		

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

мами являются одышка и кашель, оба симптома могут улучшаться в период отсутствия экспозиции с антигеном. Относительно часто при ГП обнаруживаются свистящие хрипы – до 33 % (при других ИЗЛ – около 11 %;  $p = 0,001$ ) [11]. При ГП (как и при саркоидозе) достаточно часто при проведении функционального обследования выявляется гиперреактивность дыхательных путей, что может быть связано с повреждением бронхиального эпителия. Некоторые антигены, например, диизоцианаты и споры грибов, способны вызывать развитие профессиональной бронхиальной астмы и профессионального ГП.

У пациентов с хроническим ГП благодаря усилению признаков и симптомов заболевания нередко ошибочно диагностируется внебольничная пневмония. Кроме того, другим частым неправильным диагнозом является ИЛФ (сходные признаки – крепитация в базальных отделах и изменения концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»). Однако иногда при аускультации легких у пациентов с хроническим ГП, кроме аускультации, выслушиваются также короткие инспираторные свистящие хрипы (*squeaks*), что является отражением сосуществующего бронхиолита [1]. При легочных фиброзах, ассоциированных с микроаспирацией и ревматоидным артритом, также могут одновременно присутствовать альвеолит и бронхиолит, а также могут выслушиваться инспираторные свистящие хрипы. Снижение массы тела также нередко встречается при хроническом ГП.

Как и при других ИЗЛ, наиболее частыми функциональными нарушениями при ГП являются рестриктивные изменения, снижение диффузион-

ной способности легких и нарушение газообмена (усиление гипоксемии во время физической нагрузки). У некоторых пациентов также выявляются обструктивные изменения периферических дыхательных путей.

### Имидж-диагностика

При ГП могут отсутствовать изменения на рентгенограмме грудной клетки и даже КТВР [40]. В редких случаях ГП может быть представлен в виде изолированного бронхиолита, в данной ситуации по данным КТВР выявляются признаки гиперинфляции и воздушных ловушек. КТВР играет центральную роль в диагностике ГП. Наиболее частой находкой при КТВР в случае ГП является признак «матового стекла», который может сочетаться с центрилобулярными узелками и воздушными ловушками (рис. 1А).

Симптом «матового стекла» преобладает при острых и подострых формах ГП [41] либо самостоятельно или в сочетании с другими признаками. С точки зрения морфологии, компьютерно-томографический признак «матового стекла» является проявлением либо активного интерстициального воспаления, либо умеренного фиброза, поэтому данный признак может быть как обратимым, так и необратимым [41].

ГП является одним из основных заболеваний, при которых формируются диффузные симметричные центрилобулярные узелки, в основном в сочетании с симптомом «матового стекла» (см. рис. 1В). Это чаще всего встречается при подострой форме, но также может быть связано с фибротическим вариантом хронического ГП [42]. Центрилобулярные узелки и «воздушные ловушки» являются признаками

перибронхиальной инфильтрации и бронхолита. В этих случаях дифференциальный диагноз проводится с респираторным бронхолитом, фолликулярным бронхолитом, острой вирусной инфекцией, иногда – с пневмокониозом (сидерозом) [43].

Для описания зон мозаичного уплотнения при хроническом ГП, причиной формирования которых является сочетание зон легочной паренхимы с низкой, нормальной или высокой плотностью, используется признак «головка сыра» (*headcheese sign*) [44]. Данный признак включает области воздушных ловушек (низкая плотность), нормальной легочной паренхимы (нормальная плотность) и зоны «матового стекла» (повышенная плотность) (см. рис. 1С). Это приводит к тому, что 3 различных плотности легких с достаточно четкими границами между ними создают особый паттерн, похожий на головку сыра [44]. Признак «головка сыра» отражает неоднородность патологического процесса в легких, который является либо инфильтративным (из-за компонента интерстициального воспаления), либо обструктивным (обструкция малых дыхательных путей) [44]. При ГП лобулярные изменения со снижением легочной плотности должны быть двусторонними и присутствовать в  $\geq 3$  долях легких.

Иррегулярные линейные тени, нарушение легочной архитектоники с тракционными бронхоэктаза-

ми и бронхиолоэктазами, уменьшение объема долей легких и «сотовое» легкое указывают на развитие легочного фиброза (см. рис. 1D). «Сотовое» легкое и другие признаки легочного фиброза являются независимыми предикторами летальности [45].

Признаком фибротического ГП являются наибольшие изменения в верхних отделах легких, перибронховаскулярное распределение и относительное сохранение субплевральных зон в дорсальных или нижних отделах [45]. Несмотря на то, что преобладание фиброза в верхних долях предполагает наличие ГП [46], данный признак обнаруживается лишь в 25 % случаев фибротического ГП. В остальных случаях обнаруживаются диффузные фибротические изменения или даже их преобладание в нижних долях. В некоторых случаях картина при фибротическом ГП очень сильно похожа на ИЛФ – изменения преобладают в нижних отделах, «сотовое» легкое расположено субплеврально [46].

У пациентов с ГП иногда на КТВП могут быть выявлены очаговые, двусторонние, периферические или перибронховаскулярные зоны консолидации, которые с точки зрения морфологии соответствуют областям организующейся пневмонии или, возможно, легочной инфекции или обострению. Однако данные изменения не являются типичными для ГП [47].

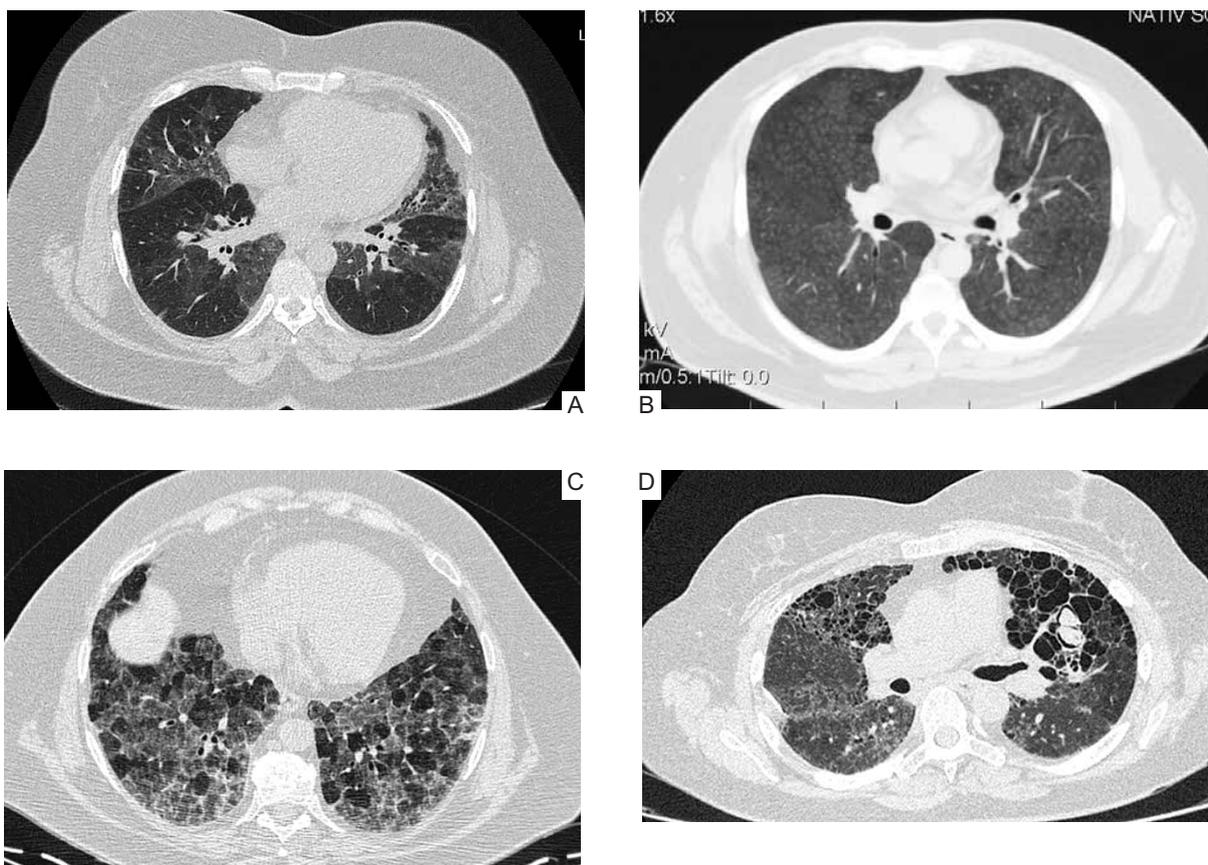


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких: А – пациентка И. 1958 года рождения (зоны «матового стекла»); В – пациент Д. 1970 года рождения (центролобулярные узелки во всех отделах легких); С – пациентка М. 1958 года рождения (признак «головки сыра»); D – пациентка П. 1972 года рождения (кистозные изменения («сотовое легкое») в верхних отделах легких)  
 Figure 1. High resolution computed tomography of the lungs: A, Patient Y., female, born in 1958 (ground-glass opacities); B, patient D., male, born in 1970 (centrilobular nodules in all lung fields); C, patient M., female, born in 1958 (“head cheese” sign); D, patient P, female, born in 1972 (cystic changes (“honeycomb lung”) in the upper lung fields)

Одновременное развитие эмфиземы и фиброза ранее описаны при хроническом ГП, особенно у пациентов, контактирующих с птицами. Комбинация эмфизема / фиброз может встречаться у некурящих пациентов, но патофизиология этого процесса пока неясна.

Тонкостенные кисты также иногда обнаруживаются при ГП и могут быть связаны с частичной обструкцией малых дыхательных путей из-за перибронхиолярного лимфоцитарного инфильтрата. В исследовании, проведенном *C.I.Silva et al.* [42], у 50 % пациентов с хроническим ГП обнаружены от 1 до 3 кист [42]. Кисты могут сочетаться с участками «матового стекла».

### Преципитины сыворотки крови

Наличие специфических IgG сыворотки крови (преципитинов) отражает иммунный ответ на экспозицию с «виновным» антигеном и при наличии характерной клинической картины является методом, с помощью которого подтверждается диагноз ГП, однако отсутствие сывороточных преципитинов не позволяет этот диагноз отвергнуть [3].

Преципитирующие антитела против потенциальных антигенов могут присутствовать в сыворотке и БАЛЖ у пациентов с ГП и субъектов без симптомов заболевания, но при экспозиции к антигену. В исследовании [12] показано, что у 43 фермеров с положительными сывороточными преципитинами к антигенам, способным вызывать «легкое фермера», но без клинических симптомов заболевания, в течение последующих 20 лет наблюдения развития клинического ГП не выявлено.

Разнообразие антигенов и иммунологических тестов, а также время, прошедшее после последнего контакта с «виновным» антигеном, могут объяснить относительно низкую чувствительность и специфичность сывороточных преципитинов [2]. Кроме того, чувствительность специфических IgG значительно снижается при развитии фибротического ГП [2].

В недавно проведенном исследовании изучалось наличие антител к антигенам, полученным из окружающей среды у пациентов с ГП и здоровых лиц [48]. В исследовании приняли участие пациенты с ГП ( $n = 19$ ; 15 из них – с фибротическим ГП). У 7 пациентов выявлены сывороточные преципитины, у 3 – положительный ответ на  $\geq 2$  антигена из окружающей среды. Выявлена значительная ассоциация между результатами обследования среды пациента и способностью изолировать антигены, вызывающие положительный ответ ( $p = 0,001$ ).

### Бронхоальвеолярный лаваж

Для ГП характерно значительное повышение общего числа клеток в БАЛЖ, особенно лимфоцитов [49]. Кроме того, типичными находками в БАЛЖ при ГП являются плазматические, тучные клетки и макрофаги с пенистой цитоплазмой. Лимфоцитарный профиль БАЛЖ является признаком лимфоцитарного

альвеолита – это важнейший диагностический критерий ГП при отсутствии гистологического подтверждения. Критериями лимфоцитоза БАЛЖ является повышение доли лимфоцитов до  $\geq 30$  % от общего числа клеток у некурящих и до  $\geq 20$  % – у курящих [50].

При фибротическом ГП достаточно часто не удается найти лимфоцитоза БАЛЖ. Например, в исследованиях, посвященных фибротическому ГП, повышение лимфоцитов в БАЛЖ выявлено лишь в 43 % случаев [51]. В крупном исследовании, проведенном в Японии, лимфоцитарный профиль БАЛЖ также установлен менее чем в 50 % случаев у пациентов с хроническим ГП, связанным с птичьими и домашними антигенами [26]. При наличии морфологического паттерна «обычная интерстициальная пневмония» (ОИП) можно ожидать наличие не лимфоцитарного, а нейтрофильного профиля БАЛЖ [2].

Обычно среди лимфоцитов БАЛЖ преобладают активированные CD8<sup>+</sup>-супрессорные / цитотоксические лимфоциты, а соотношение CD4 / CD8 составляет  $< 1,0$ . Однако далеко не у всех пациентов ГП удается выявить CD8-альвеолит [50]. Причиной данного факта являются разнообразие типов и доз ингалируемых антигенов, время, прошедшее после последнего контакта с антигеном, статус курения и форма ГП. При фиброзирующем ГП чаще всего отмечается повышенное соотношение CD4 / CD8 [50]. Однако в современных рекомендациях по цитологическому исследованию БАЛЖ подчеркивается, что типирование лимфоцитов не является обязательным (рутинным) видом анализа БАЛЖ.

### Морфология

Если после анализа клинической картины и КТВР не удастся подтвердить диагноз ГП, необходимо рассмотреть возможность проведения инвазивных исследований, которые включают в себя стандартную трансбронхиальную биопсию (ТББ), трансбронхиальную криобиопсию (ТБКБ) и хирургическую биопсию легких (ХБЛ).

Для подтверждения диагноза ГП значение ТББ ограничено. По данным ретроспективного анализа, проведенного у пациентов с острой формой ГП («легкое фермеров»), продемонстрирована невысокая специфичность данных ТББ, характерные признаки ГП выявлены лишь в 11 % случаев [52]. По данным исследования [53] изучалась согласованность данных ТББ и ХБЛ у пациентов ИЗЛ. Показано, что по результатам анализа клинической картины и КТВР данные, полученные при ТББ, хорошо согласуются с таковыми при ХБЛ. К сожалению, в указанном исследовании достоверный диагноз после ТББ подтвержден менее чем у 25 % пациентов.

ТБКБ является относительно новым методом диагностики, который, будучи более безопасной процедурой, по своей значимости сегодня приближается к ХБЛ, однако необходимы дальнейшие исследования по изучению места ТБКБ в диагностике ГП.

При ХБЛ может быть выявлена классическая триада, характерная для ГП, – клеточный бронхолит, клеточная (состоящая из лимфоцитов и плазмочитов) неспецифическая интерстициальная (НСИП)-подобная хроническая интерстициальная пневмония с бронхиолоцентрическим распределением и нечетко оформленными ненекротизирующими гранулемами и / или гигантскими клетками, расположенными в перибронхиолярном интерстиции (рис. 2А) [54]. В крупном исследовании, посвященном изучению ХБЛ у пациентов с активным «легким фермера», лимфоцитарный / плазмочитарный клеточный инфильтрат в интерстиции легких выявлен у всех больных, интерстициальный фиброз – у 65 %, гранулемы и / или гигантские клетки – у 70 % пациентов [54].

При фибротическом ГП морфологическая картина может быть представлена в виде нескольких паттернов – ОИП, фибротическая НСИП или бронхиолоцентрический фиброз, при этом компоненты классической триады ГП могут как присутствовать, так и отсутствовать (см. рис. 2В) [36]. Резидуальные гигантские клетки и кристаллы холестерина могут

быть выявлены даже при терминальных стадиях фибротического ГП, в т. ч. на фоне паттернов ОИП, фибротической НСИП или «сотового» легкого [36]. При ГП также могут быть обнаружены другие морфологические паттерны, такие как клеточный НСИП или организующаяся пневмония, однако они реже ассоциируются с фибротическими изменениями [36]. Бронхиолоцентрические воспалительные или фибротические (т. е. перибронхиолярная метаплазия) изменения также могут быть обнаружены при фибротическом ГП, и, хотя данные изменения не являются специфическими, они также в ряде случаев могут быть «ключом» к установлению диагноза ГП [36].

## Лечение

Терапия ГП, направленная на подавление активного воспалительного / иммунного ответа, обычно состоит в исключении контакта с «виновным» антигеном, включении глюкокортикостероидов (ГКС) и / или иммуносупрессантов и лечении сопутствующих заболеваний.

У пациента с возможным или подтвержденным ГП необходимы поиск «виновного» антигена и при его выявлении – принятие мер по его элиминации. У пациентов с выявленным ГП, возможно, прогноз лучше такового у больных ГП без установленной причины [8], а более длительный контакт с антигеном ассоциирован со сниженной способностью восстановления легочной функции после элиминации антигена. Высокая концентрация птичьих антигенов в домашних условиях ассоциирована с быстрым снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и выживаемости пациентов с хроническим ГП. К сожалению, эффективные мероприятия по удалению антигенов разработаны недостаточно. Сохранение птичьих антигенов в домашних условиях документировано в течение многих месяцев после удаления птицы и профессиональной обработки жилья. Даже в случае, когда «виновный» антиген не выявлен, необходимо избегать наиболее частых причин ГП, включая контакт с птицами, перьевыми подушками, а также помещений с потенциальными источниками плесени, вплоть до смены жилья [48].

Рекомендации по лекарственной терапии ГП пока не имеют значительной доказательной базы, все данные основаны на результатах открытых исследований и мнении экспертов. В рамках единственного на сегодня рандомизированного контролируемого 8-недельного исследования проводилось сравнение уменьшающихся доз преднизолона и плацебо при остром «легком фермера» [18]. Функция легких улучшилась в обеих группах, а через 12 мес. между группами пациентов никаких отличий не выявлено.

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, достаточно часто при фибротическом ГП назначаются ГКС в сочетании с иммуносупрессантами (азатиоприн или микофенолата мофетил) [37]. По данным ретроспектив-

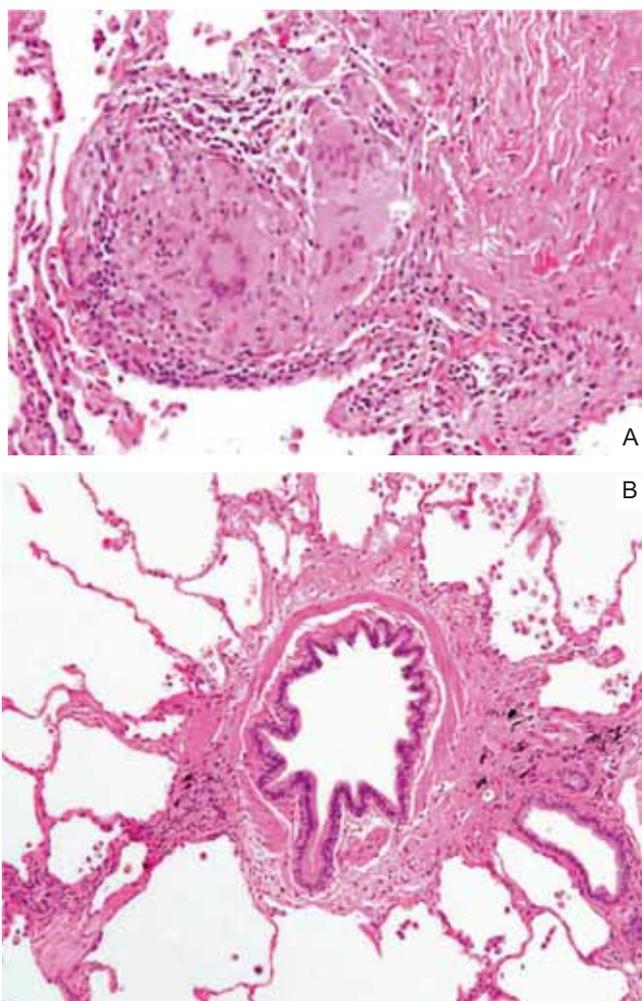


Рис. 2. Гранулема без некроза с плохо очерченными границами (А); перибронхиолярный фиброз вокруг мембранозной бронхиолы (В)  
Figure 2. Granuloma with unclear boundaries and without necrosis (A); peribronchiolar fibrosis around a membranous bronchiole (B)

ного исследования [55] показано, что терапия азатиоприном или микофенолатом в течение 1 года у пациентов с фибротическим ГП приводит к стабилизации ФЖЕЛ и значительному улучшению диффузионной способности легких (ДСЛ). По результатам ретроспективного исследования [56] показано, что при терапии азатиоприном или микофенолатом улучшилась ДСЛ, что позволило уменьшить дозу системных ГКС приблизительно в 2 раза. Кроме того, при терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами снижается число значимых побочных эффектов по сравнению с высокими дозами ГКС [57]. По данным небольшого исследования [58] показана возможность использования ритуксимаба при ГП, рефрактерном к иммуносупрессантам, однако результаты данной терапии не всегда положительные.

При решении вопроса о необходимости терапии важно обсудить проблему активного воспаления, свидетельствами которого могут быть такие КТВР-признаки, как синдром «матового стекла», центролобулярные узелки, лимфоцитарная картина БАЛЖ, морфологическая картина клеточной интерстициальной пневмонии или гранулематозного воспаления. Пациентам с активным воспалением может быть назначен пробный курс терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами, критериями эффективности данной терапии являются положительные изменения легочной функции или картины КТВР. Учитывая отсутствие эффективности и потенциальные повреждающие эффекты комбинированной терапии ГКС в сочетании с иммуносупрессантами у пациентов с ИЛФ, уже сегодня эксперты высказываются против назначения такой терапии у пациентов с фибротическим ГП с минимальным воспалением или отсутствием эффекта на начальную терапию ГКС [33]. По-прежнему недостаточно разработаны критерии ответа на терапию при фибротических ИЗЛ. Улучшение легочной функции, безусловно, трактуется как положительный ответ на терапию. Однако пока неясно, является ли стабильность заболевания во время иммуносупрессивной терапии положительным или отрицательным ответом на терапию [33].

Прогрессирование фибротического ГП, несмотря на иммуносупрессивную терапию, означает отсутствие ответа на терапию, в данной ситуации предлагается ее отмена. Пока нет четкого ответа на вопрос о том, являются ли воспалительные черты заболевания предиктором ответа на иммуносупрессивную терапию. У пациентов, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию (ГКС + микофенолат или азатиоприн) или ГКС в дозе > 20 мг (в перерасчете на преднизолон), необходимо проводить профилактическую терапию против *Pneumocystis* [33].

Интригующим вопросом является возможность использования антифибротических препаратов, при использовании которых доказана способность замедления прогрессирования ИЛФ, при фибротическом ГП, особенно с учетом некоторых сходных механизмов патогенеза легочного фиброза при данных заболеваниях.

В пилотном исследовании *H. Mateos-Toledo et al.* проводилась оценка эффективности безопасности антифибротического препарата пирфенидона, добавленного к ГКС и иммуносупрессивным препаратам у 22 пациентов с хроническим ГП [59]. При дополнительной терапии пирфенидоном в течение 1 года не отмечено влияния на ФЖЕЛ, однако установлено улучшение ДСЛ ( $p = 0,06$ ) и качества жизни пациентов ( $p = 0,02$ ), оцененного с помощью опросника для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ).

Относительно недавно опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы INBIULD, по данным которого изучалась эффективность антифибротического препарата нинтеданиб у пациентов ( $n = 663$ ) с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ (примерно у 25 % пациентов установлен фибротический ГП: у 25,3 % – в группе нинтеданиба, у 26,9 % – в группе плацебо) [60]. Основной конечной точкой исследования явился ежегодный темп снижения ФЖЕЛ. На фоне терапии нинтеданибом отмечено существенное замедление скорости снижения ФЖЕЛ (разница между группами – 107,0 мл в год (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 65,4–148,5 мл;  $p = 0,001$ ), причем у лиц с КТВР-паттерном ОИП эффект был еще более выраженным (разница между группами – 128,2 мл в год (95%-ный ДИ – 70,8–185,6 мл;  $p = 0,001$ ). Наиболее частым неблагоприятным явлением являлась диарея – 66,9 % vs 23,9 % у пациентов, получавших нинтеданиб и плацебо соответственно. Таким образом, при терапии нинтеданибом у пациентов с прогрессирующими фиброзными ИЗЛ замедляется скорость снижения ФЖЕЛ по сравнению с плацебо.

## Заключение

Таким образом, обострения заболевания, не связанные с инфекционными факторами, сердечными заболеваниями или тромбоэмболией легочной артерии, также описаны у пациентов с фибротическим ГП и так же, как и при обострении ИЛФ, обострения ГП ассоциированы с очень высокой летальностью. По результатам экспериментальных исследований показано, что при легочном фиброзе инфекции *Streptococcus pneumoniae* могут быть триггером прогрессирования фиброза, имитируя обострение заболевания, при этом уменьшить данный эффект инфекционного фактора возможно с помощью антибактериальной терапии или вакцинации. У пациентов с фибротическим ГП при остром ухудшении состояния необходимо рассмотреть вопрос о возможности инфекции и назначении антибактериальной терапии.

## Литература / References

1. Costabel U., Bonella F., Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2012; 33 (1): 151–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.12.004.

2. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
3. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A. et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (4): 237–250.
4. Thomeer M.J., Costabe U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2001; 32: 114s–118s.
5. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrcm.150.4.7921471.
6. Bang K.M., Weissman D.N., Pinheiro G.A. et al. Twenty-three years of hypersensitivity pneumonitis mortality surveillance in the United States. *Am. J. Ind. Med.* 2006; 49 (12): 997–1004. DOI: 10.1002/ajim.20405.
7. Rittig A.H., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. *ERJ Open. Res.* 2019; 5 (4): 00259–2018. DOI: 10.1183/23120541.00259-2018.
8. Fernández Pérez E.R., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
9. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D. et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax.* 1988; 43 (6): 429–435. DOI: 10.1136/thx.43.6.429.
10. Rodríguez de Castro F., Carrillo T., Castillo R. et al. Relationships between characteristics of exposure to pigeon antigens: clinical manifestations and humoral immune response. *Chest.* 1993; 103 (4): 1059–1063. DOI: 10.1378/chest.103.4.1059.
11. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (8): 952–958. DOI: 10.1164/rccm.200301-137OC.
12. Cormier Y., Letourneau L., Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 523–525. DOI: 10.1183/09031936.04.00021104.
13. Mohr L.C. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (5): 401–411. DOI: 10.1097/01.mcp.0000135675.95674.29.
14. Cooper C.J., Teleb M., Elhanafi S. et al. Bird fanciers' lung induced by exposure to duck and goose feathers. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 155–158. DOI: 10.12659/AJCR.890184.
15. Chan A.L., Juarez M.M., Leslie K.O. et al. Bird fancier's lung: a state-of-the-art review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 43 (1–2): 69–83. DOI: 10.1007/s12016-011-8282-y.
16. Morell F., Villar A., Ojanguren I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol.* [Preprint. Posted: Feb. 11, 2020]. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
17. Morell F., Villar A., Montero M.Á. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 685–694. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
18. Pereira C.A., Gimenez A., Kuranishi L., Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 171–181. DOI: 10.2147/JAA.S81540.
19. Hankwitz P.E., Cervia J.S., Thomas C.F. et al. Non-tuberculous mycobacterial hypersensitivity pneumonitis related to a home shower: treatment and secondary prevention. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011: bcr0620114360. DOI: 10.1136/bcr.06.2011.4360.
20. Dhar S., Daroowalla F. Hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Pulm. Med.* 2011; 18 (4): 169–174. DOI: 10.1097/CPM.0b013e3182217bbd.
21. Metersky M.L., Bean S.B., Meyer J.D. et al. Trombone player's lung: a probable new cause of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2010; 138 (3): 754–756. DOI: 10.1378/chest.10-0374.
22. Gerfaud-Valentin M., Reboux G., Traclet J. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a baker: a new cause. *Chest.* 2014; 145 (4): 856–858. DOI: 10.1378/chest.13-1734.
23. Morell F., Cruz M.J., Gómez F.P. et al. Chacinero's lung – hypersensitivity pneumonitis due to dry sausage dust. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2011; 37 (4): 349–356. DOI: 10.5271/sjweh.3151.
24. Vasakova M., Selman M., Morell F. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (3): 301–308. DOI: 10.1164/rccm.201903-0541PP.
25. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
26. Okamoto T., Miyazaki Y., Tomita M. et al. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration.* 2013; 85 (5): 384–390. DOI: 10.1159/000338123.
27. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T-cells in pulmonary disorders. *Respir. Med.* 2011; 105 (Suppl. 1): S20–25. DOI: 10.1016/S0954-6111(11)70006-3.
28. Jinta T., Miyazaki Y., Kishi M. et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (4): 613–620. DOI: 10.1309/AJCPK8RPQX7TQRQC.
29. Hasan S.A., Eksteen B., Reid D. et al. Role of IL-17A and neutrophils in fibrosis in experimental hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1663–1673.
30. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
31. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
32. Walsh S.L.F., Wells A.U., Desai S.R. et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 557–565. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9.
33. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A. et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
34. Morisset J., Johannson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: An international modified Delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.

35. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 149 (2): 161–166. DOI: 10.1159/000189200.
36. Churg A., Sin D.D., Everett D. et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1765–1770. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bb2538.
37. Mooney J.J., Elicker B.M., Urbania T.H. et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144 (2): 586–592. DOI: 10.1378/chest.12-2623.
38. Blanchet M.R., Israël-Assayag E., Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (8): 903–909. DOI: 10.1164/rccm.200210-1154OC.
39. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34 (10): 966–971. DOI: 10.2169/internalmedicine.34.966.
40. Lynch D.A., Newell J.D., Logan P.M. et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (4): 807–811. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676971.
41. Tateishi T., Ohtani Y., Takemura T. et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (2): 272–279. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318209c5a6.
42. Silva C.I., Churg A., Müller N.L. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (2): 334–344. Doi: 10.2214/AJR.05.1826.
43. Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (1): 5–13. DOI: 10.1080/17476348.2018.1395282.
44. Chong B.J., Kanne J.P., Chung J.H. Headcheese sign. *J. Thorac. Imaging.* 2014; 29 (1): W13. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000067.
45. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
46. Tateishi T., Johkoh T., Sakai F. et al. High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jpn. J. Radiol.* 2020; 38: 524–532. DOI: 10.1007/s11604-020-00932-6.
47. Adler B.D., Padley S.P., Müller N.L. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology.* 1992; 185 (1): 91–95. DOI: 10.1148/radiology.185.1.1523340.
48. Millerick-May M.L., Mulks M.H., Gerlach J. et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification – An alternate approach. *Respir. Med.* 2016; 112: 97–105. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.001.
49. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
50. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (5, Pt 2): S169–202. DOI: 10.1164/ajrccm/141.5\_Pt\_2.S169.
51. Mooney J.J., Koth L.L. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 371–372. DOI: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
52. Morell F., Roger A., Reyes L. et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87 (2): 110–130. DOI: 10.1097/MD.0b013e31816d1dda.
53. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
54. Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591–598. DOI: 10.1148/radiol.2442060640.
55. Morisset J., Johannson K.A., Vittinghoff E. et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017; 151 (3): 619–625. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
56. Fiddler C.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis – A single-centre experience. *Clin. Respir. J.* 2019; 13 (12): 791–794. DOI: 10.1111/crj.13086.
57. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernández Pérez E.R. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (3): 00016-2017. DOI: 10.1183/23120541.00016-2017.
58. Keir G.J., Maher T.M., Ming D. et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014; 19 (3): 353–359. DOI: 10.1111/resp.12214.
59. Mateos-Toledo H., Mejía-Ávila M., Rodríguez-Barreto Ó. et al. An open-label study with pirfenidone on chronic hypersensitivity pneumonitis. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (3): 163–169. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.08.0199 (in English, Spanish).
60. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.

Поступила 12.07.20  
Received: July 12, 2020

#### Информация об авторе / Author information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

# Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить?

А.Г.Наумов , А.В.Павлунин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

## Резюме

В научном аналитическом обзоре представлена актуальная информация о современном эпидемиологическом статусе по туберкулезу в нашей стране и мире, генетической приспособляемости и эволюционировании *Mycobacterium tuberculosis*. Описаны известные и недавно открытые молекулярные мишени агрессии данного микроорганизма, представлены возможные методические приемы обхода невосприимчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) к существующим и разрабатываемым препаратам. **Целью** обзора явилось формирование представления о принципах развития механизмов лекарственной резистентности МБТ, а также способах, позволяющих их преодолеть, с возможностью дальнейшей проработки выбранного направления с привлечением авторитетных научных групп и практической реализацией. **Материалы и методы.** Научный анализ высокоиндексированных международных докладов, статей и клинических протоколов. **Результаты.** Выделены критические биологические маркеры невосприимчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезной терапии, которые защищают от фармакологического вмешательства со стороны человека и не позволяют адекватно санировать очаги воспаления в организме больного. Предложены способы дезинтеграции механизмов лекарственной резистентности, что позволит вывести алгоритмы лечения туберкулезной инфекции на новый уровень. **Заключение.** С учетом изученных молекулярных индикаторов сопротивляемости к стандартизированным и разрабатываемым лекарственным препаратам полученные результаты анализа информации о важности реализации персонализированного подхода в оказании медицинской помощи фтизиатрическим пациентам позволяют углубить и расширить кругозор специалистов, участвующих в борьбе с туберкулезом.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, механизмы, молекулярная биология.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Для цитирования: Наумов А.Г., Павлунин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108

# Mechanisms of development of medicine stability *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win?

Aleksey G. Naumov, Aleksandr V. Pavlunin

Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

## Abstract

The scientific review provides current information on the current epidemiological status of tuberculosis in our country and the world, genetic adaptability and the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. The well-known and recently discovered molecular targets of aggression of this microorganism are described, and possible methods of circumventing the resistance of the Office to existing and developed drugs are presented. **Objective:** to create a scientific analytical review, which allows you to form an idea of the basic principles of development of the mechanisms of drug resistance of *M. tuberculosis*, as well as ways to overcome them with the possibility of further development of the chosen direction with the involvement of reputable scientific groups and practical implementation. **Methods.** scientific analysis of international reports, highly indexed scientific articles and clinical protocols. **Results.** Thanks to the conducted analytical work, critical biological markers of *M. tuberculosis* immunity to anti-tuberculosis therapy were identified, which protect it from pharmacological intervention by the person and do not adequately sanitize the centers of inflammation in the patient's body. Methods have been proposed for disintegrating the mechanisms of drug resistance, which will bring the algorithms for treating tuberculosis infection to a new level. **Conclusion.** The analyzed information will contribute to deepening and expanding the knowledge of specialists involved in the fight against tuberculosis about the importance of implementing a personalized approach in the provision of medical care to TB patients, taking into account the studied molecular indicators of resistance to standardized and developed drugs.

**Key words:** tuberculosis, drug resistance, mechanisms, molecular biology.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest related to this publication.

For citation: Naumov A.G., Pavlunin A.V. Mechanisms of development of medicine stability *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 100–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108

Туберкулезная инфекция по праву является одной из главных проблем тысячелетия, сохраняя за собой лидерство в причинах высокого уровня летальности и развития инвалидности среди трудоспособного населения [1]. Только в 2017 г. от туберкулеза скончались > 1,3 млн человек, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и > 300 тыс. — с ВИЧ-инфекцией, а заболели > 10 млн человек [2]. Большинство заболевших пациентов проживают

в Китае, Индии, Пакистане, Филиппинах, Бангладеш, Нигерии, Южной Африке и Индонезии [2]. Эти государства относятся к списку 30 стран с самой неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по туберкулезу, в которых сконцентрировано 87 % всех случаев заболеваемости туберкулезом в мире [2]. Благодаря усилиям, предпринятым научной группой под руководством З.Ваксмана (1943–1944), удалось выделить активный аминоциклиновый гли-

козид от *Streptomyces griseus*, обладающий противомикробной активностью по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, — стрептомицин. Спустя 8 лет (1952) получен один из первых синтетических препаратов — гидразид изоникотиновой кислоты — изониазид.

Повсеместное использование появившихся лекарственных средств в виде монотерапии в отсутствие понимания генетической структуры *M. tuberculosis*, которая была раскрыта лишь в 1998 г., привело к формированию вторичной (индуцированной) лекарственной устойчивости (ЛУ), о которой стало известно в 1950-е годы, и резкому снижению эффективности химиотерапии (ХТ).

В середине XX в. синтезированы такие лекарственные средства с противотуберкулезной активностью, как пипразинамид, циклосерин, этамбутол и один из самых высокоактивных антибактериальных препаратов (АБП) группы рифамицинов — рифампицин. В 1980-х гг. появились синтетические производные налидиксовой кислоты — респираторные фторхинолоны, обладающие выраженным бактерицидным действием на микобактерии туберкулеза (МБТ), что позволило специалистам создать схемы лечения больных в виде поликомпонентной терапии, при этом улучшилось фармакологическое воздействие на популяцию возбудителя и организован временный барьер для развития ЛУ.

Спустя > 60 лет после получения стрептомицина на фармакологическом рынке появились только 2 новых лицензированных препарата, созданных специально для борьбы с ЛУ-штаммами МБТ, — бедквилин (2012) и деламанид (2014). Последний лекарственный препарат зарегистрирован только на территории Европейского Союза и не получил широкого распространения даже на территории тех государств, где происходили клинические испытания (Египет, Латвия, КНР) из-за политики владельца лицензии на разработку (корпорация *Otsuka*, Япония).

Только кропотливая работа по изучению особенностей ускользания МБТ от действия противотуберкулезных препаратов (ПТП) приведет к переосмыслению устаревших алгоритмов терапии и созданию более новых, совершенных методов фармакологического воздействия, направленных против генетических мишеней этой хронической инфекции.

### Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации и мире

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации в настоящее время стабилизировалась [3]. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации (2017) составила 48,3 на 100 тыс., смертность — 6,5 на 100 тыс. [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2018), в России заболеваемость находится на уровне 60 случаев на 100 тыс. населения, смертность — 7,3 на 100 тыс. Самые низкие показатели заболеваемости (34 на 100 тыс.) и смертности (7,4 на 100 тыс.) в Рос-

сии наблюдались в конце 1980-х — начале 1990-х годов, до момента социально-экономического краха [3]. Огромную долю в заболеваемости данной инфекцией к концу 1990-х годов составили лица, находившиеся в местах лишения свободы. К началу становления Российской Федерации как нового государства среди всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом каждый 4-й являлся заключенным [3].

В 2017 г. каждый 5-й впервые выявленный больной туберкулезом являлся ВИЧ-инфицированным [3]. Туберкулез неизменно остается фактором гибели людей, являющихся носителями ВИЧ-инфекции [4], т. к. при инфицировании ВИЧ дестабилизируется туберкулезная гранулема, а риски прогрессирования патологического процесса увеличиваются в 20 раз [1].

В настоящее время Российская Федерация не вышла из группы 30 стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной ЛУ (МЛУ), занимая 3-е место с 10%-ным показателем всех случаев регистрации больных МЛУ к туберкулезу в мире (на 2-м месте — Китай (13%), на 1-м — Индия (24%)) [2].

В период 1999–2017 г. число бактериовыделителей среди больных туберкулезом с МЛУ в России увеличилось с 6,7 до 27,4% [5, 6]. Среди лиц, состоящих на учете по окончании отчетного периода, увеличилась доля контингента с МЛУ-туберкулезом и бактериовыделением с 23,4% (2008) до впечатляющих 54% (2017) [3, 6, 7]. За период 2009–2017 гг. резко — с 36,9 до 46,4% — возрос показатель регистрации МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных [6].

Финансовая сторона мероприятий, направленных на ликвидацию туберкулеза в России, представлена колоссальной суммой — в 2017 г. выделено практически 85 млрд руб. [3]. Даже с учетом столь объемного финансирования проблему развития и распространения ЛУ решить не удастся — эффективность лечения в РФ по IV, V режимам ХТ (2015) составила 53,5% [6].

В 2017 г. выявлено 10 800 случаев (на 2 786 больше по сравнению с 2016 г.) туберкулеза с широкой ЛУ (ШЛУ) на территории 77 стран, 88% которых находятся в европейском регионе и Юго-Восточной Азии, среди них доминировали 5 государств с наибольшим числом зарегистрированных больных — Российская Федерация ( $n = 3\ 661$ ), Беларусь ( $n = 525$ ), Южная Африка ( $n = 747$ ), Украина ( $n = 1\ 097$ ) и Индия ( $n = 2\ 650$ ) [2].

### Виды лекарственной устойчивости

Благодаря возможности развития с определенной частотой хромосомных мутаций в геноме *M. tuberculosis* (в международной практике обозначается как первичная ЛУ) в основном из-за появления однонуклеотидных полиморфизмов [1] возникают штаммы, обладающие природной сопротивляемостью к лекарственным средствам. Но и эти же мутации могут быть отражением антропологическо-

го фактора воздействия на МБТ (вторичная ЛУ), инициируя таким образом искусственный отбор наиболее жизнеспособных, устойчивых и агрессивных МБТ.

Лекарственная резистентность МБТ к самому раннему ПТП – стрептомицину – зарегистрирована в 1948 г. После появления этой информации лечение туберкулеза перепрофилировано с монотерапевтического подхода на поликомпонентную ХТ. Из-за плохой переносимости ХТ, несоответствия дозировок лекарственных препаратов и их низкого качества в научной литературе конца XX в. стали появляться сведения о выраженном риске развития ЛУ к нескольким препаратам 1-й линии – рифампицину и изониазиду [1]. В 2006 г. появились данные о наличии новых штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых не только к изониазиду и рифампицину, но и респираторным фторхинолонам, инъекционным аминогликозидам или гликопептидам (ШЛУ) [1, 8].

Существует мнение [9, 10], что если не препятствовать появлению и развитию МЛУ / ШЛУ-штаммов, то очень скоро мир повсеместно может столкнуться с тотальной ЛУ (ТЛУ) МБТ к препаратам I, II и резервного ряда, при этом смертность от туберкулеза к 2050 г. сможет превзойти таковую от онкологических заболеваний.

#### Молекулярные механизмы резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Геном классического лабораторного штамма *M. tuberculosis H37Rv* содержит в себе порядка 4,5 млн пар оснований (п. о.), из которых > 4 000 генов несут ответственность за биосинтез белка, из их числа можно особенно выделить 45 *mРНК*-генов, 3 – *pРНК*-генов, 30 – некодирующих *РНК*-генов, 2 – *mРНК*-генов, 13 – псевдогенов [1]. Средняя длина гена – 1 002 п. о. на 1 ген, плотность гена – 0,91 на 1 000 п. о. [11].

По данным *M. McGrath* [12], выделены 2 категории причин, обеспечивающих развитие ЛУ МБТ:

- I – характеризуется особенностью работы клеточных механизмов, например, случайная ошибочная деятельность ДНК-полимераз;
- II – стимуляция развития мутаций за счет внешних факторов воздействия, например, неправильно подобранная комбинация противотуберкулезных АБП.

Спонтанно возникающие мутации под действием ПТП способны стимулировать выработку белков-ферментов, разрушающих лекарственные средства, видоизменять кислотно-основное состояние мишени, при котором ПТП не сможет адекватно работать в созданных условиях. В некоторых ситуациях, даже при правильно подобранной схеме лечения, из-за формирующегося конфликта между используемыми препаратами за счет особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики эффективность данной комбинации будет снижаться и приводить к естественной селекции в сторону устойчивых штаммов МБТ. Указанные сведения подтверждаются в работе *T. Dalton* [13], в которой иллюстрируется расширение

спектра ЛУ *M. tuberculosis* к ПТП у лиц, ранее получавших курсы ХТ. Благодаря деятельности мембранных эффлюкс-помп [14], например, *MmpL5*, МБТ способна активно избавляться от проникающих в нее лекарственных препаратов, даже бедаквилина [1].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к стрептомицину

Стрептомицин относится к АБП аминогликозидового ряда, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении *M. tuberculosis*, нарушая процесс трансляции биосинтеза белка.

Стрептомицин связывается с 16S рРНК и рибосомальным белком S12, которые относятся к малой 30S-субъединице рибосомы, путем взаимодействия с формил-метионил-тРНК, что приводит к некорректному считыванию информации с мРНК [1, 8, 15].

Развитие ЛУ к рифампицину связано с мутациями в генах *rpsL* и *rrs* [1, 8, 15]. Ген *rpsL* состоит из 375 п. о. и обеспечивает кодирование рибосомального белка S12, участвующего в процессе инициации трансляции, ген *rrs* представлен 1 537 п. о. и кодирует 16S рРНК [1]. Следовательно, эти мутации являются основными в механизме резистентности МБТ к стрептомицину в 50–80 % случаев – для *rpsL* [1], а в 20 % случаев – для *rrs* [15].

Доказано, что мутация в гене *gidB* (675 п. о.), кодирующем специфичную для 16S рРНК 7-метилгуанозинметилтрансферазу, может также инициировать невосприимчивость МБТ к данному аминогликозиду [8, 16].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к амикацину, канамицину, капреомицину и виомицину

Амикацин, канамицин, капреомицин и виомицин, так же, как стрептомицин, ингибируют биосинтез белка, связываясь с рибосомой МБТ на границе большой и малой субъединицы, воздействуя таким образом на МБТ бактериостатически. ЛУ МБТ к канамицину и амикацину связана с появлением мутации в положении 1 400 и 1 401 гена *rrs* [8, 15]. Формирование мутаций в генах *thyA* (807 п. о.) и *eis* (1 209 п. о.) вносят свой вклад в сопротивляемость МБТ к канамицину, амикацину, капреомицину и виомицину [1] за счет изменения метилирования 16S и 23S рРНК (для *thyA*) [8, 15] и сверхэкспрессии белка при появлении генетических дефектов в промоторной части *eis*, активность которой контролируется другим геном – *whiB7* [17].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к изониазиду, этионамиду и протионамиду

Изониазид относится к производным гидразида изоникотиновой кислоты и является пролекарством, активным в отношении размножающихся МБТ. При высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие на популяцию микроорганизма. Данному лекарственному средству требуется ферментная активация за счет кодируемой геном *katG* (2 223 п. о.) каталазы-пероксидазы [8, 15], что позволяет изониазиду стать изоникотиновой кислотой и спровоци-

ровать появление высокоактивного окислительного соединения – изоникотинового ацильного радикала, негативно влияющего на молекулярные структуры МБТ [1]. Благодаря направленному действию этого препарата на никотинамид-аденин-динуклеотид (НАДН)-зависимый эноил-ацилнесущий белок, кодируемый *inhA* (810 п. о.), нарушается биосинтез миколовых кислот за счет взаимодействия изониазид-НАД и образования комплекса в виде изониазид-НАД, который тормозит деятельность *inhA* [8, 15].

К одной из основных мутаций, обеспечивающей ЛУ МБТ к данному препарату, относится генетический дефект в 315-м кодоне (S315T) гена *katG* [1], который редуцирует пероксидазную и каталазную функции последнего и ингибирует образование изоникотиновой кислоты, принимающей активное участие в образовании аддукта изониазид-НАД.

На 2-м месте по частоте мутаций встречается мутация в промоторной зоне *inhA* или (реже) – в активном центре *inhA*, проявляющаяся в виде чрезмерной экспрессии *inhA*, снижая сродство кодируемого им белка к аддукту изониазид-НАД [1, 8].

Зарегистрированные мутации в дополнительных генах – *kasA*, *mabA*, *dfra* [8] могут также обуславливать невосприимчивость МБТ к изониазиду. Ранее считалось, что развитие генетических дефектов в гене *ahpC*, кодирующем редуктазу, являлось признаком сопротивляемости МБТ к окислительным соединениям, создаваемым изониазидом, но теперь мутации в гене *ahpC* относятся к ряду компенсаторных и не приводят к развитию лекарственной резистентности [8].

В некоторых случаях при наличии ЛУ МБТ к изониазиду, которая характеризовалась мутациями в гене *inhA*, отмечалась перекрестная невосприимчивость к другому ПТП – этионамиду, который воздействует на одну и ту же мишень [18].

Этионамид (2-этилпиридин-4-карботиоамид) и протионамид (2-пропил-4-пиридинкарботиоамид) схожи по структуре и активности между собой [15] и близки к изониазиду, относятся к производным изоникотиновой кислоты [1] и оказывают влияние на МБТ бактериостатически. Этионамиду необходим переход из состояния пролекарства в его активную форму за счет активации микобактериальной ФАД-зависимой монооксигеназой, которая кодируется геном *ethA* [15, 19], тем самым запускается алгоритм ингибирования образования миколовых кислот с помощью нарушения деятельности НАДН-зависимого эноилацилнесущего белка [8, 15, 20]. Поэтому при появлении мутации в гене *inhA* ЛУ МБТ развивается не только к изониазиду, но и к этионамиду.

Наиболее приоритетными мутациями, защищающие МБТ от действия этионамида, являются мутации в генах *ethA/etaA* и *ethR* [1, 8].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к пипразинамиду

Пипразинамид относится к препаратам 1-го ряда, который входит в схемы терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-резистентного тубер-

кулеза, обеспечивая формирование бактериостатического эффекта. Благодаря деятельности гена *pncA* (кодирование пипразинамидазы) МБТ пипразинамид превращается в свою активную форму – пипразиновою кислоту [8, 15], которая нарушает мембранный потенциал МБТ [15], ингибируя гены *RpsA* (связывание с рибосомный белком S1) [1] и *PanD* (синтез кофермента и пантотеновой кислоты) [21, 22]. Повреждение клеточных процессов *M. tuberculosis* также может быть связано с образованием высокоакцепторной (протоноированной) пипразиновою кислоты [8, 22, 23].

Мутации в гене *pncA* являются биомаркерами ЛУ МБТ к пипразинамиду [24, 25].

Недавно открытые мутации в генах *Rv3596c* (*clpC1*, кодирование аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимой АТФазы), *Rv2783c* (кодирование бифункционального фермента), *panD* способствуют невосприимчивости МБТ к пипразиновою кислоте [1].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к этамбутолу

Под влиянием этамбутола ингибируется деятельность арабинозил-трансферазы (кодируется геном *embB*), которая участвует в образовании арабиногалактана, являющегося структурным компонентом клеточной стенки МБТ, что способствует развитию бактериостатического эффекта на возбудителя за счет аккумуляции промежуточного продукта этамбутола – D-арабинофуранозила-P-декапrenoла [1, 8, 15].

Возникновение мутаций в генах *embC* (3 285 п. о.) и *embB* (3 297 п. о.) приводит к ЛУ МБТ к этамбутолу [1, 26, 27].

По результатам исследований [28–30] установлено, что появление мутаций в гене *ubiA*, кодирующего декапренилфосфорил-5-фосфорибоз-синтазу (биосинтез арабиногалактана), приводит к невосприимчивости *M. tuberculosis* к схеме лечения, включающей в себя декстро-2,2'-этилендиимин-ди-1-бутанол (этамбутол).

#### Молекулярные механизмы устойчивости к рифампицину

Рифампицин связывается с β-субъединицей РНК-полимеразы (кодируется геном *rpoB*), ингибируя деятельность мРНК МБТ [1, 8]. Мутации в гене *rpoB*, особенно в кодонах 531, 526 и 516, приводят к развитию ЛУ МБТ к рифампицину [31, 32]. Если мутация зарегистрирована в 531-м кодоне – высока вероятность невосприимчивости МБТ не только к рифампицину, но и к другому рифамицину – рифабутину [32, 33]. Недавно идентифицированные «компенсаторные» мутации в содружественных генах *rpoC* и *rpoA* позволяют МБТ реактивировать деятельность своих РНК-полимераз в ответ на негативное воздействие рифампицина на ее внутриклеточные процессы, при этом значительно увеличивается риск развития МЛУ-штаммов [11, 34, 35].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к фторхинолонам

В лечении ЛУ-туберкулеза фторхинолоны играют очень важную роль, т. к. они обладают бактерицид-

ным действием на МБТ путем ингибирования ДНК-гиразы (топоизомераза тип II), кодируемой генами *gyrA* и *gyrB*, которая принимает участие в сверхспирализации ДНК [8].

Генетические дефекты в генах *gyrA* (2 517 п. о.) и *gyrB* (2 028 п. о.) стимулируют развитие лекарственной резистентности МБТ к фторхинолонам [1, 8].

При наличии мутации Asn533Thr в гене *gyrB* наблюдалось сохранение чувствительности к офлоксацину, но с устойчивостью к моксифлоксацину, который относится к наиболее современным поколениям фторхинолонов [1]. В исследовании [36] указывается на обнаружение среди устойчивых к ПТП штаммов МБТ ранее неизвестных белков (Rv1636, Rv1827, Rv2623), которые экспрессировались в присутствии офлоксацина и моксифлоксацина, вероятно, с целью недопущения повреждения собственных структур [36]. По данным [37], у некоторых штаммов МБТ с устойчивостью к фторхинолонам мутации в генах *gyrA* и *gyrB* не обнаруживались, что говорит о возможном наличии альтернативных механизмов сопротивления к данным лекарственным препаратам. С помощью эффлюкс-белка MfpA *M. tuberculosis* может бороться с воздействием на нее фторхинолонов и развивать к ним устойчивость [15].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к парааминосалициловой кислоте

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) относится к пролекарствам. Активируясь под воздействием ряда ферментов МБТ, таких как дигидрофолатсинтаза и дигидрофолатредуктаза, она ингибирует синтез фолиевой кислоты (необходима для продукции метионина, глицина, пуринов) путем образования специфического антиметаболита, поражающего дигидрофолатредуктазу (бактериостатический эффект); при воздействии ПАСК также может нарушаться процесс обмена железа у *M. tuberculosis* [1, 38].

Доказана роль развития ЛУ с появлением мутаций в генах *thyA* [39], *folC* и *dfrA* [40]. При исследовании штаммов МБТ, среди которых наблюдалась невосприимчивость к ПАСК, лишь только в 1/3 случаев регистрировались мутации в *thyA* [1, 8, 15], что обуславливает необходимость дальнейших исследований и поиска новых генетических маркеров резистентности.

#### Молекулярные механизмы устойчивости к циклосерину, теризидону

Циклосерин (D-4-амино-3-изоксазолидинон) наравне с теризидоном (содержит в своей структуре 2 молекулы циклосерина) относятся к группе лекарственных препаратов, используемых для лечения МЛУ / ШЛУ-туберкулеза. Механизм действия циклосерина до конца не изучен [1]. Принято считать, что под влиянием циклосерина или теризидона ингибируется D-аланин-рацемаза и D-аланин-лигаза [15], происходит нарушение синтеза пептидогликана, который участвует в построении клеточной стенки МБТ, развивается бактериостатический эффект.

По данным G.A.Prosser [41], главной мишенью для циклосерина является D-аланинлигаза. Пока что единое мнение о мутациях в генах МБТ, которые приводят к развитию ЛУ к этим 2 препаратам, отсутствует [1, 15]. В работе [42] указывается, что точечные мутации в гене *sucA* (кодирование D-аланинового переносчика) приводили к развитию циклосериновой резистентности у штамма *M. bovis*. По данным [43], ЛУ к циклосерину у *M. tuberculosis* может быть связана с мутациями в гене *ald* (кодирование L-аланиндегидрогеназы).

#### Молекулярные механизмы устойчивости к линезолиду, сугезолиду

Линезолид и сугезолид относятся к группе оксазолидионов, синтетических АБП, получивших одобрение для использования во фтизиатрической практике с целью борьбы с ЛУ-штаммами *M. tuberculosis* [8, 15]. Они способствуют ингибированию биосинтеза белка МБТ, связываясь с рибосомальной субъединицей 50S [1, 8, 15]. Мутационные изменения МБТ, возникающие в генах *rrl* (3 138 п. о., кодирование 23S рРНК) и *rplC* (654 п. о., кодирование 50S рибосомального L3-белка), связаны с появлением лекарственной невосприимчивости к этим препаратам [15, 44, 45].

По данным M.M.Islam [46], мутации, зарегистрированные в указанных генах, ответственны лишь за 29,4 % случаев устойчивости к линезолиду, соответственно, требуется более детальное изучение остальных механизмов резистентности.

#### Молекулярные механизмы устойчивости к клоfazимину

Окончательные данные о принципах действия этого лекарственного средства на МБТ отсутствуют. Считается, что он разрушает клеточную стенку МБТ [1, 8], а также препятствует выработке АТФ [15], ингибируя НАДН-дегидрогеназу.

Существует точка зрения о мутациях, обеспечивающих ЛУ МБТ к клоfazимину, развивающихся в регуляторе транскрипции Rv0678 и характеризующих основной механизм резистентности к данному препарату [1, 15], связанной с повышением активности эффлюкс-помпы (MmpL5).

#### Молекулярные механизмы устойчивости к бедаквилину, деламаниду, претоманиду (PA-824)

Бедаквилин, доказавший свою активность в отношении размножающихся и персистирующих МБТ, в т. ч. при МЛУ, относится к новому классу АБП — диарилхинолинам [8, 15]. Бедаквилин ингибирует АТФ-синтазу *M. tuberculosis*, что приводит ее к гибели, обеспечивая бактерицидный эффект.

Лекарственная резистентность *M. tuberculosis* к бедаквилину связана с появлением мутаций в гене *atpE*, кодирующем С-субъединицу F1F0-АТФ-синтазы [8, 15], предотвращая взаимодействие данного препарата с его мишенью [47].

Предполагается [1], что генетические дефекты в гене *bpQ* (Rv1305) играют определенную роль

в лекарственной невосприимчивости МБТ к бедаквилину наравне с мутациями в генах, кодирующих трансмембранную помпу MmpL5.

Деламанид относится к совершенно новому классу синтетических лекарственных средств — дигидро-нитроимидазолам. Данное средство обладает бактерицидным свойством в отношении чувствительных и лекарственно-резистентных штаммов *M. tuberculosis* как *in vitro*, так и *in vivo* [8], ингибируя биосинтез миколовых кислот.

Зарегистрированные мутации в генах *fgd1* (кодирование F420-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и *fbiA* обуславливают невосприимчивость популяции МБТ к деламаниду [48]. К этому списку генов, в которых могут быть найдены генетические дефекты, предопределяющие устойчивость к деламаниду, также относятся *ddn*, *fbiB* и *fbiC* [15].

Претоманид (РА-824) является производным нитроимидазола. Он активен в отношении МБТ, находящихся в состоянии покоя и активного деления [1]. Претоманид ингибирует биосинтез белковых и липидных структур клеточной стенки МБТ. Под воздействием деазафлафин-F420-зависимой нитратредуктазы МБТ происходит образование 3 активных метаболитов претоманида, оказывающих пагубное влияние на *M. tuberculosis* [15]. Стоит отметить, что ЛУ к претоманиду, наравне с деламанидом, связана с развитием мутаций в генах *fgd1* и *ddn* [15], т. е. в перспективе эти мутации могут служить индикатором перекрестной резистентности. В настоящее время нет окончательных сведений о дополнительных молекулярных маркерах устойчивости к деламаниду и претоманиду [1].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к SQ-109

SQ-109 (1,2-этилендиамин) является синтетическим аналогом этамбутола [15], нарушающим синтез миколовых кислот, принимающих участие в построении клеточной стенки МБТ за счет ингибирующего воздействия на эффлюкс-белок MmpL3 [49].

SQ-109 активен в отношении делящихся и персистирующих *M. tuberculosis* [50]. Мутации в гене *mmpL3*, который кодирует данный белок, способствуют развитию лекарственной резистентности к SQ-109 [49].

#### Молекулярные механизмы устойчивости к бензотиазинонам (BTZ-043, PBTZ169)

BTZ-043 и PBTZ169 относятся к разрабатываемым медикаментозным средствам борьбы с МБТ нового класса — бензотиазинонам [8].

Считается, что PBTZ169, в отличие от BTZ-043, более безопасен и обладает лучшей активностью против *M. tuberculosis* [51]. Уникальность бензотиазинонов заключается в механизме их действия — данные вещества нарушают процесс биосинтеза арабинана, принимающего участие в формировании клеточной стенки МБТ [8, 52]. При проникновении данного химического вещества происходит его восстановление до нитросоединения, которое участвует в ингибировании деятельности генов *Rv3790 (dprE1)*

и *Rv3791 (dprE2)* [8, 51], отвечающих за образование белков-катализаторов реакции эпимеризации декапренилфосфорилрибозы в декапренилфосфорил арабинозу, благодаря чему и реализуется его противотуберкулезное действие.

В настоящее время четких данных об идентифицированных маркерах ЛУ *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам данного класса не представлено [1, 8].

#### Возможные пути преодоления лекарственной резистентности

Неопровержимый повсеместный рост ЛУ *M. tuberculosis* к известным и разрабатываемым препаратам подталкивает специалистов к реструктуризации взглядов на правила борьбы с этой инфекцией; при этом появляются труднорешаемые задачи в виде необходимости создания более перспективных схем терапии этого инфекционного заболевания. Немаловажную роль в их разрешении играет принцип, характеризующийся корректным подходом к выбору таргетированного лекарственного средства, используемого в комбинации, для попытки преодоления спонтанной либо индуцированной лекарственной невосприимчивости. По данным *C.Sala* [53] и *B.Lechartier* [54], борьба с механизмами лекарственной нечувствительностью МБТ должна быть рассмотрена с позиций разработки противотуберкулезных АБП — от структурной (молекулярной) мишени *M. tuberculosis* к созданию комплементарного соединения и наоборот.

В первом случае достигнуть установленных индикаторов не удалось, т. к. исследуемые взаимодействия между мишенью и подбираемым веществом осуществлялись в условиях *in vitro*, в отличие от этапа *in vivo*, при котором условия взаимодействия этой связки кардинально менялись [55].

Наиболее эффективным вариантом, благодаря которому получены наиболее известные ПТП, в осуществлении элиминации МБТ и преодолении ЛУ оказался алгоритм, заключающийся в создании комплементарного соединения к структурной мишени микроорганизма (клеточный отбор на лабораторных культурах *M. tuberculosis*) [55] с последующим проведением доклинических и клинических испытаний. Придерживаясь этого направления, ряд исследовательских групп разрабатывают новые режимы ХТ (NiX-ТВ, ZeNiX, NExT), которые позволяют существенно снизить бремя МЛУ / ШЛУ *M. tuberculosis* [2].

К одним из перспективных технологических аспектов борьбы против ЛУ-штаммов *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам относятся ингибирование особых биологических компонентов МБТ, ответственных за внутриклеточный мессенджеринг, благодаря которому поддерживается постоянство внутренней среды МБТ, — серинтреониновых протеинкиназ [56–59] и ингибирование малат-синтазы *M. tuberculosis*, принимающей участие в регуляции глиоксилатного цикла [60], необходимого для метаболизма жирных кислот. Эти разработки поз-

волят скорректировать путь в преодолении механизмов резистентности туберкулезной инфекции к ХТ.

## Заключение

В XXI в. мировое здравоохранение столкнулось с одной из важнейших проблем тысячелетия — отсутствием положительного отклика к исходу заболевания на проводимое антимикробное лечение. Причины развившейся ситуации связаны с адаптацией микроорганизмов к медикаментам за счет некорректного подбора терапии, отсутствия настойчивости к риску формирования резистентности, пренебрежения дополнительными методами исследования, что в итоге привело к селекции и преобладанию нечувствительных штаммов микробной флоры.

МБТ «научилась» качественно противостоять существующим методам фармакологического воздействия, не только развил ЛУ, но и осуществляя передачу генетической информации об этих особенностях резистентности своим последующим генерациям. Если же допустить дальнейшее распространение и совершенствование механизмов ЛУ *M. tuberculosis*, тогда маловероятно, что человечество сможет достичь установленных индикаторов ВОЗ (2018) в сокращении смертности и заболеваемости туберкулезом к 2030 г. на 90 и 80 % соответственно.

Благодаря достигнутым успехам в молекулярной биологии и фармакологии мировому сообществу удалось создать кластер знаний о механизмах, препятствующих успешному излечению больного туберкулезом, и методах их преодоления.

Но даже при перечисленных достижениях ЛУ *M. tuberculosis* не может быть окончательно побеждена. По мере развития технологий и обновления знаний обнаруживаются новые молекулярные мишени, обуславливающие ранее неизвестные принципы защиты МБТ от ПТП. Ускорения процессов стратегического развертывания новых инструментов против МЛУ / ШЛУ / ТЛУ в мире и Российской Федерации можно будет добиться путем привлечения внимания к данной проблеме со стороны ведущих научных учреждений мира, государственных органов и меценатов.

## Литература / References

1. Nameed H.M.A., Islam M.M., Chnotaray C. et al. Molecular targets related drug resistance mechanism in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* strains. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 114. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00114.
2. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
3. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96 (8): 5–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. / Nechaeva O.B. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).
4. Lewis M.J., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 779–791. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
5. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2016 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Epidemic situation with regard to tuberculosis in Russia]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2016. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
6. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2017 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Epidemic situation with regard to tuberculosis in Russia]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2017. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
7. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2017 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Key indicators for tuberculosis in the Russian Federation]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2017. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
8. Palomino J.C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics* (Basel). 2014; 3 (3): 317–340. DOI: 10.3390/antibiotics3030317.
9. Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The goal threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.
10. Furin J., Brigden G., Lessem E. et al. Global progress and challenges in implementing new medications for treating multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22 (3): e151430. DOI: 10.3201/eid2203.151430.
11. de Vos M., Müller B., Borrell S. et al. Putative compensatory mutations in the *rpoC* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* are associated with ongoing transmission. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 52 (2): 827–832. DOI: 10.1128/AAC.01541-12.
12. McGrath M., Gey van Pittus N.C., van Heiden P.D. et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1093/jac/dkt364.
13. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S. et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9851): 1406–1417. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60734-X.
14. Machado D., Couto I., Perdigão J. et al. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34538. DOI: 10.1371/journal.pone.0034538.

15. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (11): 1276–1289. DOI: 10.5588/ijtld.15.0389.
16. Perdigão J., Macedo R., Machado D. et al. GidB mutation as a phylogenetic marker for Q1 cluster *Mycobacterium tuberculosis* isolates and intermediate-level streptomycin resistance determinant in Lisbon, Portugal. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20 (5): 278–284. DOI: 10.1111/1469-0691.12392.
17. Campbell P.J., Morlock G.P., Sikes R.D. et al. Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (5): 2032–2041. DOI: 10.1128/AAC.01550-10.
18. Machado D., Perdigão J., Ramos J. et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with *inhA* double mutations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (8): 1728–1732. DOI: 10.1093/jac/dkt090.
19. Grant S.S., Wellington S., Kawate T. et al. Baeyer–Villiger monooxygenases EthA and MymA are required for activation of replicating and non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* inhibitors. *Cell Chem. Biol.* 2016; 23 (6): 666–677. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.05.011.
20. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov. Today.* 2017; 22 (3): 519–525. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
21. Zhang S., Chen J., Shi W. et al. Mutations in *panD* encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microbes Infect.* 2013; 2 (1): e34. DOI: 10.1038/emi.2013.38.
22. Shi W., Chen J., Feng J. et al. Aspartate decarboxylase (PanD) as a new target of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microbes Infect.* 2014; 3 (1): e58. DOI: 10.1038/emi.2014.61.
23. Njire M., Tan Y., Mugweru J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: review and update. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61 (1): 63–71. DOI: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
24. Xia Q., Zhao L.L., Li F. et al. Phenotypic and genotypic characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Zhejiang, China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (3): 1690–1695. DOI: 10.1128/AAC.04541-14.
25. Xu P., Wu J., Yang C. et al. Prevalence and transmission of pyrazinamide resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Tuberculosis* (Edinb.). 2016; 98: 56–61. DOI: 10.1016/j.tube.2016.02.008.
26. Yoon J.H., Nam J.S., Kim K.J., Ro Y.T. Simple and rapid discrimination of *embB* codon 306 mutations in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates by a real-time PCR assay using an LNA-TaqMan probe. *J. Microbiol. Methods.* 2013; 92 (3): 301–306. DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.014.
27. Moure R., Español M., Tudó G. et al. Characterization of the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Barcelona and rapid detection of main mutations related to ethambutol resistance using a low-density DNA array. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (4): 947–954. DOI: 10.1093/jac/dkt448.
28. Tye G.J., Lew M.H., Choong Y.S. et al. Vaccines for TB: Lessons from the past translating into future potentials. *J. Immunol. Res.* 2005; 2015: 916780. DOI: 10.1155/2015/916780.
29. Safi H., Lingaraju S., Amin A. et al. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- $\beta$ -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1190–1197. DOI: 10.1038/ng.2743.
30. He L., Wang X., Cui P. et al. UbiA (Rv3806c) encoding DPPR synthase involved in cell wall synthesis is associated with ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* (Edinb.). 2015; 95 (2): 149–154. DOI: 10.1016/j.tube.2014.12.002.
31. Ocheretina O., Escuyer V.E., Mabou M.M. et al. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90569. DOI: 10.1371/journal.pone.0090569.
32. Thirumurugan R., Kathirvel M., Vallayachari K. et al. Molecular analysis of *rpoB* gene mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by multiple allele specific polymerase chain reaction in Puducherry, South India. *J. Infect. Public Health.* 2015; 8 (6): 619–625. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.05.003.
33. Mboowa G., Namaganda C., Ssengooba W. Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of *rpoB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using Xpert® MTB/RIF in Kampala, Uganda: a retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 481. DOI: 10.1186/1471-2334-14-481.
34. Comas I., Borrell S., Roetzer A. et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nat. Genet.* 2012; 44 (1): 106–110. DOI: 10.1038/ng.1038.
35. Brandis G., Hughes D. Genetic characterization of compensatory evolution in strains carrying *rpoB* Ser531Leu, the rifampicin resistance mutation most frequently found in clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (11): 2493–2497. DOI: 10.1093/jac/dkt224.
36. Lata M., Sharma D., Kumar B. et al. Proteome analysis of ofloxacin and moxifloxacin induced *mycobacterium tuberculosis* isolates by proteomic approach. *Protein Pept. Lett.* 2015; 22 (4): 362–371. DOI: 10.2174/0929866522666150209113708.
37. Alvarez N., Zapata E., Mejia G.I. et al. The structural modeling of the interaction between levofloxacin and the *Mycobacterium tuberculosis* gyrase catalytic site sheds light on the mechanisms of fluoroquinolones resistant tuberculosis in Colombian clinical isolates. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 367268. DOI: 10.1155/2014/367268.
38. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 23447–23456. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.
39. Meumann E.M., Globan M., Fyfe J.A. et al. Genome sequence comparisons of serial multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates over 21 years of infection in a single patient. *Microb. Genom.* 2015; 1 (5): e000037. DOI: 10.1099/mgen.0.000037.
40. Zhao F., Wang X.D., Erber L.N. et al. Binding pocket alterations in dihydrofolate synthase confer resistance to para-aminosalicylic acid in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (3): 1479–1487. DOI: 10.1128/AAC.01775-13.
41. Prosser G.A., de Carvalho L.P. Metabolomics reveal D-alanine:D-alanine ligase as the target of D-cycloserine in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4 (12): 1233–1237. DOI: 10.1021/ml400349n.

42. Chen J.M., Uplekar S., Gordon S.V., Cole S.T. A point mutation in *cycA* partially contributes to the D-cycloserine resistance trait of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43467. DOI: 10.1371/journal.pone.0043467.
43. Desjardins C.A., Cohen K.A., Munsamy V. et al. Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate *ald* in D-cycloserine resistance. *Nat. Genet.* 2016; 48 (5): 544–551. DOI: 10.1038/ng.3548.
44. Makafe G.G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60 (5): 3202–3206. DOI: 10.1128/AAC.00152-16.
45. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60 (4): 2542–2544. DOI: 10.1128/AAC.02941-15.
46. Islam M.M., Hameed H.M.A., Mugweru J. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. *J. Genet. Genomics.* 2017; 44 (1): 21–37. DOI: 10.1016/j.jgg.2016.10.002.
47. Segala E., Sougakoff W., Nevejans-Chauffour A. et al. New mutations in the mycobacterial ATP synthase: New insights into the binding of the diarylquinoline TMC207 to the ATP synthase C-ring structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2326–2334. DOI: 10.1128/AAC.06154-11.
48. Bloemberg G.V., Keller P.M., Stucki D. et al. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (20): 1986–1988. DOI: 10.1056/NEJMc1505196.
49. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D.B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (4): 1797–1809. DOI: 10.1128/AAC.05708-11.
50. Li W., Upadhyay A., Fontes F.L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (11): 6413–6423. DOI: 10.1128/AAC.03229-14.
51. Makarov V., Lechartier B., Zhang M. et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (3): 372–383. DOI: 10.1002/emmm.201303575.
52. Kolly G.S., Boldrin F., Sala C. et al. Assessing the essentiality of the decaprenyl-phospho-D-arabinofuranose pathway in *Mycobacterium tuberculosis* using conditional mutants. *Mol. Microbiol.* 2014; 92 (1): 194–211. DOI: 10.1111/mmi.12546.
53. Sala C., Hartkoorn R.C. Tuberculosis drugs: new candidates and how to find more. *Future Microbiol.* 2011; 6 (6): 617–633. DOI: 10.2217/fmb.11.46.
54. Lechartier B., Rybniker J., Zumla A., Cole S. Tuberculosis drug discovery in the post-post-genomic era. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (2): 158–168. DOI: 10.1002/emmm.201201772.
55. Cooper C.B. Development of *Mycobacterium tuberculosis* whole cell screening hits as potential antituberculosis agents. *J. Med. Chem.* 2013; 56 (20): 7755–7760. DOI: 10.1021/jm400381v.
56. Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции. *Генетика*. 2014; 50 (8): 885–908. DOI: 10.7868/S0016675814080050. / Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. [The virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic control, new conceptions]. *Genetika*. 2014; 50 (8): 885–908. DOI: 10.7868/S0016675814080050 (in Russian).
57. Cousin C., Derouiche A., Shi L. et al. Protein-serine/threonine/tyrosine kinases in bacterial signaling and regulation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2013; 346 (1): 11–19. DOI: 10.1111/1574-6968.12189.
58. Forrellad M.A., Klepp L.I., Gioffre A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*. 2013; 4 (1): 3–66. DOI: 10.4161/viru.22329.
59. Canova M.J., Molle V. Bacterial serine/threonine protein kinases in host-pathogen interactions. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (14): 9473–9479. DOI: 10.1074/jbc.R113.529917.
60. Puckett S., Trujillo C., Wang Z. et al. Glyoxylate detoxification is an essential function of malate synthase required for carbon assimilation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114 (11): e2225–2232. DOI: 10.1073/pnas.1617655114.

Поступила 15.03.19  
Received: March 15, 2019

#### Информация об авторах / Author information

**Наумов Алексей Георгиевич** – ассистент кафедры фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 432-85-92; e-mail: naumovag@pimunn.ru  
**Aleksey G. Naumov**, Teaching assistant, I.S.Nikolaev Department of Phthisiology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 432-85-92; e-mail: naumovag@pimunn.ru

**Павлунин Александр Васильевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 432-85-92; e-mail: pavluninav@yandex.ru

**Aleksandr V. Pavlunin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of I.S.Nikolaev Department of Phthisiology named after Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 432-85-92; e-mail: pavluninav@yandex.ru



# Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение в отделении паллиативной помощи)

Д.В.Невзорова<sup>1</sup>, А.В.Сидоров<sup>1,2</sup>, А.И.Устинова<sup>1</sup>✉, А.В.Морев<sup>1</sup>, Э.Л.Кракауэр<sup>3</sup>, Г.Р.Абузарова<sup>1</sup>, С.Р.Коннор<sup>4</sup>, М.Чвистек<sup>5</sup>, Т.А.Куняева<sup>6</sup>, С.Майкалсон<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>3</sup> Гарвардская медицинская школа: 641 Хантингтон-авеню, Бостон, Массачусетс, 02115, США

<sup>4</sup> Всемирный альянс хосписной паллиативной помощи: WC1X 9JG, Лондон, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

<sup>5</sup> Онкологический центр Fox Chase: главный кампус, 19111-2497, 333 Коттоман авеню, Филадельфия, Пенсильвания, США

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68

<sup>7</sup> Американо-Евразийский онкологический альянс: 333 Коттоман авеню, Филадельфия, Пенсильвания, 20155, США

## Резюме

Одышка у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) представляет сложную терапевтическую задачу. Зарубежный опыт использования малых доз опиоидов для облегчения одышки у пациентов с прогрессирующими заболеваниями неоднозначно оценивается российскими специалистами. Представлено клиническое наблюдение пациента 83 лет с ИЛФ в терминальной стадии и рефрактерной одышкой, прогрессирующей дыхательной недостаточностью II–III степени, сочетанной патологией в форме стенокардии напряжения II функционального класса и сопутствующим органическим тревожным расстройством. Для купирования одышки пациенту предложены инъекции морфина в малой дозе (по 2 мг 5 раз в сутки подкожно). От пациента, который ранее не получал опиоиды, и его родственников получено предварительное согласие на использование морфина. В течение 1 нед. с момента госпитализации общее и психоэмоциональное состояние больного несколько улучшились, одышка уменьшилась, усиливаясь любой физической активности, ночной сон частично нормализовался, однако через 1 нед., находясь в тяжелом, но относительно стабильном состоянии, больной скончался от массивного носового кровотечения. Показано, что традиционным подходом для уменьшения одышки и связанной с ней агитацией у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких является применение глюкокортикостероидов и психотропной терапии в увеличивающихся дозах, в то время как в зарубежной паллиативной практике с целью купирования одышки у лиц с онкологическим заболеванием используется терапия малыми дозами опиоидов, признанная успешной и безопасной. В отечественной практике при этом встречаются многочисленные организационные, медицинские и психологические барьеры. Таким образом, на основании доказательной базы клинических исследований и опыта отечественной и зарубежной клинической практики безопасного применения малых доз опиоидов показано, что в случае преодоления имеющихся барьеров следовало бы ожидать расширения арсенала средств эффективной терапии рефрактерной одышки.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, рефрактерная одышка, паллиативная медицинская помощь, опиоидные анальгетики, кислородотерапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Устинова А.И., Морев А.В., Кракауэр Э.Л., Абузарова Г.Р., Коннор С.Р., Чвистек М., Куняева Т.А., Майкалсон С. Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение в отделении паллиативной помощи). *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 109–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-109-115

# Refractory Dyspnea in a Patient with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Palliative Care unit Case Study)

Diana V. Nevzorova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Sidorov<sup>1,2</sup>, Anastasiya I. Ustinova<sup>1</sup>✉, Andrey V. Morev<sup>1</sup>, Eric L. Krakauer<sup>3</sup>, Guzel' R. Abuzarova<sup>1</sup>, Stephen R. Connor<sup>4</sup>, Marcin Chwistek<sup>5</sup>, Tat'yana A. Kunyaeva<sup>6</sup>, Sophia Michaelson<sup>7</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl', 150000, Russia

<sup>3</sup> Harvard Medical School: 641 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts, 02115, USA

<sup>4</sup> Worldwide Hospice Palliative Care Alliance: WC1X 9JG, London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland

<sup>5</sup> Fox Chase Cancer Center: Main Campus, 19111-2497, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>6</sup> N.P.Ogarev National Research Mordovia State University, Science and Higher Education Ministry of Russian Federation: Bol'shevistskaya ul. 68, Republic of Mordovia, Saransk, 430005, Russia

<sup>7</sup> American Eurasian Cancer Alliance, Fox Chase Cancer Center: 333 Cottman Avenue, Philadelphia, Pennsylvania, 20155, USA

## Abstract

Treating dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis is a challenge. The foreign experience of using low doses of opioids to relieve dyspnea in patients with progressing diseases is controversial among Russian specialists. The presented clinical case is an 83-year-old patient with idiopathic pulmonary fibrosis in the terminal stage and refractory dyspnea, progressive respiratory failure of II – III degrees, and concomitant exertional angina II FC and organic anxiety disorder. The patient was offered low-dose morphine injections (2 mg 5 times a day subcutaneously) to relieve the shortness of breath. The patient, who had not previously received opioids, and his relatives gave prior consent to the use of morphine. Within a week from the moment of hospitalization, the general and psycho-emotional state of the patient improved, dyspnea decreased, and night sleep was partially normalized. However, a week later, being in a severe but relatively stable condition, the patient died from a massive nosebleed. Shown, that the traditional approach to reducing dyspnea and the associated agitation in patients with interstitial lung disease is the use of corticosteroids and psychotropic therapeutics in increasing doses. The use of low doses of opioids to relieve dyspnea in patients with non-cancer disease meets many organizational, medical, and psychological barriers. At the same time, this therapy is recognized as successful and safe in the foreign palliative practice. Overcoming the existing barriers based on the evidence from clinical trials, as well as the domestic and foreign clinical practice of the safe use of low doses of opioids would expand the arsenal of effective treatments for refractory dyspnea.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, refractory dyspnea, palliative care, opioid analgesics, oxygen therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nevzorova D.V., Sidorov A.V., Ustinova A.I., Morev A.V., Krakauer E.L., Abuzarova G.R., Connor S.R., Chwistek M., Kunyeva T.A., Michaelson S. Refractory Dyspnea in a Patient with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Palliative Care unit Case Study). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 109–115 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-109-115

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) относится к одной из наиболее агрессивных форм интерстициальных болезней легких и представляет собой особую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1].

ИЛФ принято считать довольно редкой патологией, хотя за последние годы его распространенность в мире увеличилась, по-видимому, за счет лучшей диагностики (доступность компьютерной томографии (КТ), в т. ч. высокого разрешения) и отчасти – за счет истинного увеличения заболеваемости [2]. В частности, в США распространенность ИЛФ среди лиц старше 65 лет увеличилась за 10 лет более чем в 2 раза – с 202,2 случая на 100 000 в 2001 г. до 494,5 случая – в 2011 г. [3]. В Великобритании с 2000 по 2012 гг. распространенность заболевания также удвоилась и достигла 38,8 случая на 100 000 населения [4].

Эпидемиологические исследования ИЛФ в Российской Федерации не проводились. Согласно предварительным расчетным данным, распространенность заболевания составляет около 9–11 случаев на 100 000, а ежегодная заболеваемость – 4–6 случаев на 100 000 [5].

В условиях пандемии COVID-19 проблема легочного фиброза переосмыслена. Широкое использование КТ у пациентов с коронавирусной пневмонией (пневмонитом) позволило идентифицировать стадийные изменения паренхимы легких, свойственные в т. ч. ИЛФ. При этом не только подтверждается тезис о перекрывающихся клинических признаках и гистопатологических особенностях, характерных для различных форм интерстициальных заболеваний легких, но и расширяется представление о роли вирусных агентов в этиологии фиброза легких. Связь ИЛФ с вирусной инфекцией (герпес, вирус Эпштейна–Барр) исследуется уже на протяжении многих лет [6–9].

ИЛФ характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Медиана продолжительности жизни больных после установления диагноза составляет около 3 лет, а 5-летняя выживаемость не превышает 30 % [10–12]. Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ становится прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) [13, 14].

Терапевтические возможности при лечении ИЛФ крайне ограничены. Применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) имеют неблагоприятное соотношение польза / риск при длительной терапии и в настоящее время не рекомендованы Российским респираторным обществом. С точки зрения стандарта патогенетического лечения с доказанной эффективностью сегодня рассматриваются лишь антифибротические средства нинтеданиб и пирфенидон, при назначении которых, к сожалению, кардинально не решаются проблемы неуклонной прогрессивности заболевания. Трансплантация легких как единственный выход трудно реализуем на практике по ряду причин, среди которых немаловажным является неудовлетворительный функциональный статус и высокая коморбидность пациентов [2]. Прогноз же обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность в течение 6 мес. от начала его развития составляет > 90 %. В настоящее время нет доказанных эффективных методов терапии обострений ИЛФ, применяется поддерживающая терапия (кислородотерапия, респираторная поддержка) и системные ГКС, назначение которых происходит без четких специфических рекомендаций о дозах, путях введения и длительности терапии [1].

На поздних стадиях пациенты с ИЛФ страдают от одышки и нехватки воздуха, провоцирующих развитие тревожных состояний [15]. Зачастую эти симптомы долгое время остаются без адекватной систематической терапии, в отличие от других тягостных симптомов прогрессирующих болезней, таких как боль, тошнота и пр. [16].

Отдельный вопрос – использование опиоидов для уменьшения одышки у пациентов с легочным фиброзом. В то время как облегчение одышки с по-

мощью опиоидов у онкологических пациентов в паллиативной практике используется часто [17], такой подход при терминальных стадиях легочных заболеваний неонкологической природы обычно воспринимается пульмонологами как опасное из-за риска угнетения дыхательного центра и развития ДН [18].

Представлено клиническое наблюдение за пациентом с ИЛФ в терминальной стадии и рефрактерной одышкой.

### Клиническое наблюдение

Пациент В. 83 лет с ИЛФ 22.01.20 поступил в отделение паллиативной помощи Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Рост 180 см, масса тела – 72 кг, москвич, проживает с супругой, имеет 2 взрослых дочерей, внуков. Инвалид III группы.

**Жалобы при поступлении.** На момент поступления предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливавшуюся при малейшей психоэмоциональной и / или физической нагрузке, сопровождавшуюся острой тревогой и ажитацией. Также беспокоили периодический кашель и бессонница.

**Анамнез.** Считает себя больным в течение 2 лет, до настоящего поступления никогда ранее самостоятельно не обращался и не направлялся для наблюдения специалистами паллиативной службы. Длительное время получал отхаркивающие препараты.

В марте 2018 г. обращался в туберкулезный диспансер, где выполнена флюорография органов грудной клетки. Данных, подтверждающих туберкулез легких, не получено. Из диспансера направлен к пульмонологу, госпитализирован, получал поддерживающую терапию (ацетилицистеин внутрь, гликопиррония бромид ингаляционно). На КТ 20.03.19 выявлены уплотнения по типу «матового стекла» с множественными тракционными бронхо-бронхиолоэктазами – картина интерстициального заболевания. По результатам обследования установлен диагноз ИЛФ.

В течение 2019 г. трижды был госпитализирован в связи с ухудшением состояния, усилением одышки, последний раз – 29.12.19. Не получив достаточной помощи у пульмонолога и страдая от выраженных симптомов, значительно снижавших качество жизни (КЖ), обратился в паллиативное отделение из-за прогрессирования заболевания и нарастающего ухудшения общего состояния. **Данные первичного осмотра.** Беспокоит чувство нехватки воздуха, усиливающееся при малейшем напряжении, сопутствующие приступы тревоги и головные боли по утрам, значительное ограничение повседневной активности (низкое КЖ).

**Объективно:** общее состояние – ближе к тяжелому, по шкале Карновского – 30–40 %, по шкале Бартел – 25 баллов. Болевой синдром отсутствует (0 баллов по шкале 0–10). В ясном сознании, полностью ориентирован, активен только в пределах постели, не ходит, присаживается с трудом. Капризен, беспокоен. Одышка по шкале выраженности одышки (*Medical Research Council* – MRC 0–4) – 4 балла. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>): с оксигенатором – 89 %, без оксигенатора – 82 %. При минимальной физической нагрузке усиливается одышка и увеличивается частота дыхательных движений (ЧДД). Периферических отеков нет, кожные покровы бледные, выраженный акроцианоз, симптомы «часовых стекол» и «барабанных палочек». Дыхание самостоятельное, свободное, через нос, ЧДД – 20–22 в минуту. Аускультативно в легких – дыхание жесткое, крепитирующие рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, артериальное давление – 90 / 60 мм рт. ст., пульс – 85 в минуту в покое. Живот мягкий, безболезненный, аппетит хороший. Функции тазовых органов сохранены.

**Диагноз.** Основной – ИЛФ. Сочетанный: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения II функционального класса; стентирование передней межжелудочковой ветви от 30.09.19.

**Осложнения.** Прогрессирующая ДН II–III степени с сопутствующими органическим тревожным расстройством, хроническим простатитом.

### Терапия до поступления:

- гликопиррония бромид 50 мкг ингаляционно утром;
- ацетилицистеин 200 мг 3 раза в день;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером;
- клопидогрел 75 мг после завтрака;
- агомелатин 25 мг вечером;
- алимемазина тартрат по 5 мг утром и вечером;
- ингаляции увлажненным кислородом ситуационно.

**Лечение в отделении.** С учетом диагноза и состояния пациента рекомендовано продолжить прием препаратов, назначенных амбулаторно, с добавлением в схему терапии следующих препаратов:

- дексаметазон 8 мг в сутки внутривенно в течение 3 дней, далее – перорально;
- омепразол 20 мг утром и вечером перед едой;
- алимемазина тартрат 5 мг утром и днем и 10 мг вечером.

С целью купирования одышки пациенту были предложены инъекции морфина в малой дозе (до 10 мг в сутки подкожно дробно – по 2 мг 5 раз в сутки). Пациент ранее опиоиды не получал. В свою очередь, пульмонолог назначение морфина не рекомендовал до решения пульмонологического консилиума по вопросу назначения антифибротических средств. Следует отметить, что пациент и его родственники дали предварительное согласие на использование морфина, однако морфин не назначался.

**Динамика состояния после госпитализации.** Спустя 1 нед. с момента госпитализации отмечена тенденция к улучшению общего состояния: оценка по шкале Карновского – 50 %, по шкале Бартел – 45 баллов. Одышка уменьшилась (по шкале MRC – 3 балла), ночной сон частично нормализовался, психоэмоциональное состояние несколько стабилизировалось. Однако ограничения в физической активности сохранялись. Пациент начал занятия дыхательной гимнастикой с физиотерапевтом.

С целью выработки тактики дальнейшей терапии 05.02.20 состоялся врачебный консилиум (врач по паллиативной помощи, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог).

**Жалобы** на выраженную одышку в покое, чувство нехватки воздуха, слабость, нарушения сна.

**Объективные данные.** Дыхание свободное через нос, аускультативно жесткое, ослабленное в нижних отделах. ЧДД – 30–40 в минуту при нагрузке. При инсuffляции: O<sub>2</sub> – 2 л в минуту, SpO<sub>2</sub> – 90 %. Без кислородотерапии – снижение SpO<sub>2</sub> до 80 % за 2 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов нет.

**Рекомендации.** Высокопоточная кислородотерапия > 16 ч в день, поток кислорода – 5–6 л в минуту; при необходимости – > 10 л в минуту. Сульфокамфокаин 10%-ный – 2 мл подкожно при усилении одышки.

Коррекция психотропной терапии – увеличение дозировки алимемазина тартрата до 10 мг 3 раза в день.

**Консультация пульмонолога.** Для назначения специального лечения (антифибротические средства) представлены документы на пульмонологический консилиум.

**Динамика состояния после консилиума.** На фоне скорректированной симптоматической терапии (без антифибротической терапии в ожидании пульмонологического консилиума) одышка стабилизировалась, появлялась только при физической нагрузке. Достигнут оптимальный эффект от психотропных препаратов, улучшилось настроение, уменьшилась тревога. Ночной сон улучшился на фоне кислородотерапии в ночное время. Значительные изменения произошли в уровне физической активности – пациент начал ходить, проводить время в холле отделения, заниматься арт-терапией.

**Последние часы жизни.** Вечером 13.02.20 у пациента, находящегося в тяжелом, но относительно стабильном состоянии, открылось носовое кровотечение, усилилась одышка, возобновилась тревога. Выполнена тампонада, введена 5%-ная аминокапроновая кислота 100 мл внутривенно капельно и 5%-ная транексамовая кислота 5 мл внутривенно струйно. В результате гемостатической терапии носовое кровотечение уменьшилось. От перевода в реанимационное отделение пациент категорически отказался. Проведена беседа с женой пациента и самим больным, обсуждены тяжесть состояния, отрицательный прогноз. Жена пациента оставалась до позднего вечера, ушла домой ночью, звонила узнать о состоянии мужа.

Кислородотерапия была приостановлена в связи с выраженным беспокойством больного и неэффективностью. С целью

устранения беспокойства проведена седация диазепамом, в результате которой пациент успокоился, наблюдалась заторможенность, сонливость. ЧДД – 24 в минуту, на нехватку воздуха жаловаться перестал, заснул. SpO<sub>2</sub> – до 80 %. Несколькими часами позже (14.02.20) возобновилось массивное кровотечение через нос и рот, в результате которого пациент скончался, не приходя в сознание, без возбуждения, в присутствии персонала отделения.

## Обсуждение

На основании клинического наблюдения представляется целесообразным обсуждение применения малых доз опиоидов для облегчения одышки у пациентов неонкологического профиля и традиционно возникающих при этом вопросов не только медицинского, но в большей степени – организационно-го и психологического характера.

## Организация

В Российской Федерации паллиативная медицинская помощь (ПМП) не интегрирована в пульмонологическую службу. Пациент был вынужден самостоятельно обращаться за ее получением, испытывая тягостные симптомы, рефрактерные к амбулаторной терапии и являвшиеся причиной неоднократных госпитализаций в отделения общетерапевтического и пульмонологического профиля. Повышение КЖ путем облегчения страданий пациентов с заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни, является главной задачей ПМП. В связи с этим необходимо повышение ее доступности для пациентов с прогрессирующими неонкологическими заболеваниями, а также своевременное обсуждение с его представителями целей, задач, возможностей и места ПМП в общем плане лечения. Данный клинический случай иллюстрирует типичные недостатки текущей ситуации и востребованность интегрированного подхода. Традиционная дихотомическая модель подразумевает присоединение ПМП в тот момент, когда возможности куративного лечения и реабилитационные мероприятия исчерпаны. В этом случае неизбежно неуклонное снижение КЖ пациента по мере прогрессирования заболевания. Индивидуализированная интегрированная модель оказания пациенту ПМП характеризуется включением ее элементов с самого начала прогрессирующего заболевания, одновременно с болезнью-модифицирующей или потенциально куративной терапией, последующим увеличением доли паллиативного компонента сообразно потребностям конкретного пациента и доминированием паллиативной составляющей в общем плане лечения с момента прекращения болезнью-модифицирующей терапии; предусматривается также поддержка семьи пациента после его ухода [19].

## Терапия на госпитальном этапе

**Глюкокортикостероиды.** Учитывая короткую прогнозируемую продолжительность жизни пациента с терминальным ИЛФ, для получения более выраженного терапевтического эффекта дексаметазона можно рассмотреть увеличение дозы препарата до 16 мг в сутки. Однако принимая во внимание двойную

антитромбоцитарную терапию по поводу недавней операции стентирования коронарной артерии, а также амбулаторный прием дексаметазона в течение нескольких месяцев до настоящей госпитализации, решено ограничиться 8 мг в сутки для минимизации риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Использование ГКС для облегчения одышки, как и большинства других тягостных симптомов, относится к категории *off-label* (вне инструкции по медицинскому применению препарата). Соответственно назначение такой терапии должно осуществляться решением врачебной комиссии и подкрепляться подписанным информированным согласием пациента (его законных представителей).

**Опиоиды** в мировой паллиативной практике используются для уменьшения одышки довольно часто, однако официально (терапия *off-label*) с этой целью не показаны. Безусловно, применение высоких доз опиоидов у опиоид-наивных пациентов опасно развитием респираторной депрессии вследствие блокады дыхательного центра. Польза малых доз опиоидов у пациентов с одышкой заключается в ослаблении чувства нехватки воздуха в ответ на гиперкапнию, гипоксию и физическую нагрузку, небольшом замедлении и углублении дыхания, устранении тревоги, при этом в целом снижаются респираторные усилия и повышается эффективность дыхания [20, 21]. Кроме того, при замедлении сердечного ритма снижается потребность миокарда в кислороде, что может вносить дополнительный вклад в ослабление ощущения одышки [22].

В открытом исследовании серии случаев у пожилых опиоид-наивных пациентов ( $n = 11$ ) с ИЛФ терминальной стадии для уменьшения одышки использовались низкие дозы опиоидов (2,5 мг диаморфина подкожно) [18]. Интенсивность одышки, оцениваемая с помощью визуальной аналоговой шкалы 100 мм, уменьшилась за первые 15 мин после введения препарата практически в 2 раза – с 83 до 36 мм ( $p < 0,0001$ ), а средняя частота сердечных сокращений снизилась на 12 в минуту ( $p = 0,007$ ). Кроме того, у всех больных отмечалось уменьшение тревоги и ажитации без выраженной сонливости. Уменьшение средней ЧДД (на 2 в минуту), систолического артериального давления (на 6 мм рт. ст.) и SpO<sub>2</sub> (на 1 %) было незначимым. Изменения всех наблюдаемых показателей сохранялись в течение 30 мин с момента инъекции опиоида. При дальнейшей терапии пероральным морфином (в большинстве случаев – в лекарственной форме с модифицированным высвобождением) достигнутый эффект поддерживался – легче переносилась одышка, ни у одного из больных не наблюдалось признаков респираторной депрессии, при этом средняя доза перорального морфина составила 20 мг в сутки, отдельным пациентам требовалась доза 60 мг в сутки (наибольшая из применявшихся в исследовании). Сделан вывод об эффективности и безопасности низких доз опиоидов для уменьшения одышки у хрупких пожилых пациентов с ИЛФ.

Следует отметить, что диаморфин запрещен к обороту в Российской Федерации. Потенциал диаморфина и морфина соотносится как 1,5–2 : 1 при одинаковом способе введения [23, 24]. Таким образом, доза морфина для подкожного введения, эквивалентная использованной в исследовании [18] дозе диаморфина, составляет 3,75–5,0 мг. Из соображений безопасности у опиоид-наивных пациентов в качестве стартовой дозы морфина можно придерживаться диапазона 2,5–5,0 мг подкожно.

В руководстве «Основы паллиативной помощи» (под ред. *R. Twycross* и *A. Wilcock*) рассматриваются еще более низкие стартовые дозы морфина у опиоид-наивных пациентов – 2,5–5,0 мг **внутри** по потребности [21]. Если пациенту для уменьшения одышки требуется  $\geq 2$  доз морфина, препарат назначается регулярно, а дозировка подбирается с учетом ответа, продолжительности эффекта и нежелательных эффектов; обычно достаточно относительно малых доз – 20–60 мг в сутки. Для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в качестве безопасной пробной дозы *R. Twycross* [21] предлагает начать с еще меньшей дозы морфина – 1 мг внутри 2 раза в сутки, увеличивая ее в течение 1 нед. до 1–2,5 мг каждые 4 ч, при необходимости – на 25 % каждую неделю до достижения достаточного облегчения одышки.

Значимый положительный эффект пероральных и инъекционных опиоидов по сравнению с плацебо в отношении уменьшения одышки у пациентов с прогрессирующими заболеваниями продемонстрирован по данным метаанализа 18 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [22].

В докладе Американского торакального общества [25] опиоиды рассматриваются как наиболее широкоиспользуемые медикаментозные средства лечения рефрактерной одышки при различной патологии – тяжелой ХОБЛ, интерстициальных болезнях легких, злокачественных новообразованиях, хронической сердечной недостаточности. Подчеркивается, что несмотря на частые нежелательные явления (в частности, запор), сопровождающие опиоидную терапию, клинически значимое угнетение дыхания в применяемых для терапии одышки дозировках морфина возникает редко даже у пожилых пациентов.

Рекомендациями Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины также рассматривается применение пероральных и инъекционных форм опиоидов с целью облегчения одышки у лиц с прогрессирующими заболеваниями сердца и легких [26]. Подчеркивается, что опасения по поводу потенциальной психической и / или физической зависимости не должны ограничивать возможность эффективного лечения или облегчения одышки. Однако назначение и подбор дозы опиоида необходимо осуществлять строго индивидуально, с учетом всех факторов, оказывающих влияние на безопасность терапии, – функции печени, почек, легких, применения опиоидов в настоящем и прошлом, мониторинга нежелательных явлений и пр.

## Психологические проблемы

Как убедить пациента с рефрактерной одышкой в целесообразности пробной терапии морфином в малых дозах? Прежде всего необходимо разобраться в причине отказа от морфина.

Одной из наиболее частых причин является страх из-за ложных представлений о морфине как препарате, приближающем смерть, «предсмертном средстве». Этот миф зачастую очень непросто развенчать, можно попытаться привести пример применения опиоидов у неонкологических пациентов с сильным болевым синдромом, в т. ч. обезболивание в послеоперационный период, при инфаркте миокарда, остром панкреатите.

Кроме того, пациента и даже в большей степени его родственников часто беспокоит вопрос морфиновой зависимости, боязнь «сделать пациента наркоманом». Для терминального больного в конце жизни морфиновая зависимость неактуальна, т. к. для ее развития требуется время.

Важной информацией для пациентов при нетерминальной стадии заболевания и их семей является то, что опиоидная зависимость является болезнью и к факторам риска ее развития относятся молодой возраст, хроническая незлокачественная боль, наличие в анамнезе злоупотребления психоактивными веществами или психического заболевания у самого больного или у его ближайших родственников. Лица, у которых не отмечено ни одного из указанных факторов риска, могут безопасно принимать морфин, т. к. риск развития опиоидной зависимости у них низок [27]. Для пациентов с одним или несколькими из перечисленных факторов риска опиоидная терапия все же доступна – при соблюдении особых мер предосторожности с целью минимизации риска возникновения аберрантного поведения, связанного с опиоидами [28].

## Заключение

Таким образом, на основании доказательной базы клинических исследований и опыта отечественной и зарубежной клинической практики безопасного применения малых доз опиоидов показано, что в случае преодоления имеющихся барьеров следовало бы ожидать расширения арсенала средств эффективной терапии рефрактерной одышки.

## Литература / References

1. Российское респираторное общество. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. М.; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> / Russian Respiratory Society. [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Federal Clinical Guidelines]. Moscow; 2016. Available at: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> (in Russian).
2. Lederer D.J., Martinez F.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (19): 1811–1823. DOI: 10.1056/nejmra1705751.

3. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–2011. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
4. Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv. Ther.* 2018; 35 (5): 724–736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.
5. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
6. Tang Y.W., Johnson J.E., Browning P.J. et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2633–2640. DOI: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003.
7. Manika K., Alexiou-Daniel S., Papakosta D. et al. A Epstein-Barr virus DNA in bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2007; 24 (2): 134–140.
8. Kelly B.G., Lok S.S., Hasleton P.S. et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 510–513. DOI: 10.1164/rccm.2103058.
9. Kropski J.A., Lawson W.E., Blackwell T.S. Right place, right time: the evolving role of herpesvirus infection as a “second hit” in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302 (5): L441–444. DOI: 10.1152/ajplung.00335.2011.
10. Bjraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
11. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
12. Homma S., Bando M., Azuma A. et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 2018; 56 (4): 268–291. DOI: 10.1016/j.resinv.2018.03.003.
13. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967. DOI: 10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00005.
14. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
15. Rozenberg D., Sitzer N., Porter S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A review of disease, pharmacological, and nonpharmacological strategies with a focus on symptoms, function, and health-related quality of life. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2020; 59 (6): 1362–1378. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.12.364.
16. Webb M., Moody L.E., Mason L.A. Dyspnoea assessment and management in hospice patients with pulmonary disorders. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* 2000; 17 (4): 259–264. DOI: 10.1177/104990910001700412.
17. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support. Cancer Care.* 1999; 7: 233–243. DOI: 10.1007/s005200050255.
18. Allen S., Raut S., Woollard J., Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliative Med.* 2005; 19 (2): 128–130. DOI: 10.1191/0269216305pm998oa.
19. Lanken P.N., Terry P.B., DeLisser H.M. et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (8): 912–927. DOI: 10.1164/rccm.200605-587ST.
20. Muers M.F. Opioids for dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57 (11): 922–923. DOI: 10.1136/thorax.57.11.922.
21. Twycross R., Wilcock A., eds. *Introducing Palliative Care.* 5th Edn. Palliativedrugs.com Ltd; 2016.
22. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P.T. et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57 (11): 939–944. DOI: 10.1136/thorax.57.11.939.
23. SIGN. Management of chronic pain (SIGN 136). Edinburgh: SIGN; 2013. Available at: <http://www.sign.ac.uk> [Accessed: December, 2013].
24. Trivedi M., Shaikh S., Gwinnut C. Pharmacology of Opioids. Update in Anaesthesia. Originally published in Anaesthesia Tutorial of the Week; 2007: 118–124. Available at: [http://e-safe-anaesthesia.org/e\\_library/03/Opioid\\_pharmacology\\_Update\\_2008.pdf](http://e-safe-anaesthesia.org/e_library/03/Opioid_pharmacology_Update_2008.pdf)
25. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 435–452. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
26. Mahler D.A., Selecky P.A., Harrod C.G. et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest.* 2010; 137 (3): 674–691. DOI: 10.1378/chest.09-1543.
27. Boscarino J.A., Rukstalis M., Hoffman S.N. et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction.* 2010; 105 (10): 1776–1782. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x.
28. Arthur J., Edwards T., Reddy S. et al. Outcomes of a specialized interdisciplinary approach for patients with cancer with aberrant opioid-related behavior. *Oncologist.* 2018; 23 (2): 263–270. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0248.

Поступила 01.07.20  
Received: July 01, 2020

#### Информация об авторах / Authors information

**Невзорова Диана Владимировна** — к. м. н., директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: NevezorovaDV@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>)  
**Diana V. Nevezorova**, Candidate of Medicine, Director, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical

University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: NevezorovaDV@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>)

**Сидоров Александр Вячеславович** — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий

ший кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: sidorovav@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>)

**Aleksandr V. Sidorov**, Doctor of Medicine, Head of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology Department, Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Senior Researcher, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: sidorovav@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>)

**Устинова Анастасия Игоревна** – младший научный сотрудник Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: ustinoavaai@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>)

**Anastasiya I. Ustinova**, Junior Researcher, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: ustinoavaai@palliumpro.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>)

**Морев Андрей Владимирович** – заведующий отделением паллиативной помощи Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-42-13; e-mail: opmpukb4@yandex.ru

**Andrey V. Morev**, Head of the Palliative Care Department of the Federal Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 245-42-13; e-mail: opmpukb4@yandex.ru

**Эрик Л. Кракауэр** – доктор наук, директор глобальной программы паллиативной помощи, врач Отдела паллиативной помощи и гериатрии Департамента медицины Массачусетской больницы общего профиля, доцент кафедры медицины, глобальной медицины и социальной медицины Гарвардской медицинской школы; тел.: (617) 724-9197; e-mail: ekrakauer@hms.harvard.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-0044>)

**Eric L. Krakauer**, MD, PhD, Director, Global Palliative Care Program/Physician, Division of Palliative Care&Geriatrics, Massachusetts General Hospital, Assoc Professor of Medicine and of Global Health & Social Medicine, Har-

vard Medical School; tel.: (617) 724-9197; e-mail: ekrakauer@hms.harvard.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-0044>)

**Абузарова Гузель Рафаиловна** – д. м. н., эксперт Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>)

**Guzel' R. Abuzarova**, Doctor of Medicine, Scientific and Practical Center for Palliative Medical Care, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>)

**Стивен Р. Коннор** – PhD, исполнительный директор Всемирного альянса хосписной паллиативной помощи; тел.: (1703) 980-87-37; e-mail: sconnor@thewhpc.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-2067>)

**Stephen R. Connor**, PhD, Executive Director, Worldwide Hospice Palliative Care Alliance; tel.: (1703) 980-87-37; e-mail: sconnor@thewhpc.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0332-2067>)

**Марсин Чвистек** – MD, доцент кафедры гематологии и онкологии Онкологического центра Fox Chase; тел.: (888) 369-24-27; e-mail: Marcin.Chwistek@fccc.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8232>)

**Marcin Chwistek**, MD, Associate Professor, Department of Hematology and Oncology, Fox Chase Cancer Center; tel.: (888) 369-24-27; e-mail: Marcin.Chwistek@fccc.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8232>)

**Куняева Татьяна Александровна** – к. м. н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (8342) 24-37-32; e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**Tat'yana A. Kunyayeva**, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Outpatient Polyclinic Therapy with the Course of Public Health and Health Organization, N.P.Ogarev National Research Mordovia State University, Science and Higher Education Ministry of Russian Federation; tel.: (7834) 224-37-32; e-mail: kunya\_eva@mail.ru

**София Майкалсон** – исполнительный директор Американско-Евразийского Онкологического Альянса, Онкологический центр Fox Chase; тел.: (1317) 413-66-33; e-mail: smichaelson8@gmail.com

**Sophia Michaelson**, Executive Director, American Eurasian Cancer Alliance, Fox Chase Cancer Center; tel.: (1317) 413-66-33; e-mail: smichaelson8@gmail.com

# Добровольное информированное согласие

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Статья посвящена добровольному информированному согласию (ДИС) — документу, подписание пациентом которого является необходимым предварительным условием для проведения медицинского вмешательства. В статье затронуты исторические вопросы становления проблемы ДИС в современном здравоохранении и медицинской науки. Подчеркивается историческая роль Нюрнбергского кодекса, который был взят за основу Всеобщей декларации прав человека, этического кодекса Всемирной ассоциации врачей, Декларации о биоэтике и правах человека — документов, благодаря которым определен мировой порядок после окончания Второй мировой войны. В первой части статьи отражена историческая справка о становлении понятия ДИС, во второй содержатся основные положения современных этических взглядов на данную проблему.

**Ключевые слова:** добровольное информированное согласие, биоэтика, Нюрнбергский кодекс, этические вызовы, здоровье человека, безопасность.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Добровольное информированное согласие. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 116–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-116-120

# Voluntary informed consent

Aleksandr G. Chuchalin

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

This article discusses voluntary informed consent (VIC), a prerequisite for any medical intervention. The article touches upon the history of this issue in modern health care and medical science. The role of the Nuremberg Code is emphasized, which is the basis for the Universal Declaration of Human Rights, the Code of Medical Ethics of the World Medical Association, and the Declaration on Bioethics and Human Rights. These documents helped define the world order after the end of World War II. The first part of the article reflects the history of the concept of VIC, while the second outlines the modern ethical views on this issue.

**Key words:** voluntary informed consent, bioethics, the Nuremberg Code, ethical challenges, human health, safety.

**Conflict of interests.** The author declares no conflicts of interest.

For citation: Chuchalin A.G. Voluntary informed consent. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 116–120 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-116-120

Основным мотивом, побудившим к написанию данной статьи, явился выход в свет в мае 2020 г. электронного издания *Guide to Informed Consent Compliance*. Это обширный документ, в котором освещены современные подходы в трактовке определения «Добровольное информированное согласие» (ДИС).

История формирования понятия ДИС тесно связана с международным трибуналом, известным как Нюрнбергский процесс, итогом которого явилась правовая оценка фашизма. В процессе слушаний возникла необходимость выделить в отдельное дело-производство деятельность врачей фашистской Германии. На скамье подсудимых оказались 28 врачей во главе с личным врачом Адольфа Гитлера доктором Брандом, курировавшим медицинские центры, в которых велась подготовка врачебного персонала для работы в лагерях смерти. Трибуналом установлены факты, вопиющие по своей наглости, направленные против человечности. По сути это была этическая катастрофа нацистской Германии. Результатом работы Нюрнбергского процесса явился документ, известный как Нюрнбергский кодекс (1947), 10 основными положениями которого регла-

ментируется этика проведения медицинских экспериментов на людях:

1. Абсолютно необходимым условием проведения эксперимента на человеке является добровольное информированное согласие последнего.
2. Эксперимент должен приносить обществу положительные результаты, недостижимые другими методами или способами исследования; он не должен носить случайный, необязательный по своей сути характер.
3. Эксперимент должен основываться на данных, полученных в лабораторных исследованиях на животных, знании истории развития данного заболевания или других изучаемых проблем. Его проведение должно быть так организовано, чтобы ожидаемые результаты оправдывали сам факт его проведения.
4. При проведении эксперимента необходимо избегать всех излишних физических и психических страданий и повреждений.
5. Ни один эксперимент не должен проводиться в случае, если есть основания предполагать возможность смерти или инвалидизирующего ране-

ния испытуемого; исключением, возможно, могут являться случаи, когда врачи-исследователи выступают в качестве испытуемых при проведении своих экспериментов.

6. Степень риска, связанного с проведением эксперимента, никогда не должна превышать гуманитарной важности проблемы, на решение которой направлен данный эксперимент.
7. Эксперименту должна предшествовать соответствующая подготовка, и его проведение должно быть обеспечено оборудованием, необходимым для защиты испытуемого от малейшей возможности ранения, инвалидности или смерти.
8. Эксперимент должен проводиться только лицами, имеющими научную квалификацию. На всех стадиях эксперимента от тех, кто проводит его или занят в нем, требуется максимум внимания и профессионализма.
9. В ходе проведения эксперимента испытуемый должен иметь возможность остановить его, если, по его мнению, его физическое или психическое состояние делает невозможным продолжение эксперимента.
10. В ходе эксперимента исследователь, отвечающий за его проведение, должен быть готов прекратить его на любой стадии, если профессиональные соображения, добросовестность и осторожность в суждениях, требуемые от него, дают основания полагать, что продолжение эксперимента может привести к ранению, инвалидности или смерти испытуемого.

Так впервые в истории человечества был провозглашен принцип добровольного информированного согласия. На смену патернализму (от лат. *paternus* — «отцовский, отеческий») пришло уважение достоинства и прав человека в принятии решения о своем здоровье, что осуществлялось путем подписания пациентом ДИС. Таким образом, в медицине произошли качественные изменения взаимоотношения врача и его пациента.

Нюрнбергский кодекс оказал существенное влияние на последующую разработку целого ряда международных документов, которые сыграли важную роль в формировании послевоенного миропорядка. К таким документам, бесспорно, следует отнести Всеобщую декларацию прав человека от 10.12.48 (резолюция 217А), принятую Генеральной ассамблеей ООН.

Мировое врачебное сообщество объединилось во Всемирную медицинскую ассоциацию (*The World Medical Association — WMA*). Этический кодекс WMA является основополагающим документом, в который включены основные положения Нюрнбергского кодекса. На протяжении последних 70 лет WMA проводит активную работу по распространению этических принципов в здравоохранении и медицине. Этические вопросы включались в повестку дня 18-й (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.) сессии Генеральной ассамблеи WMA. В Этический кодекс неоднократно вносились исправления и дополнения в рамках 29-й (Токио, Япония, октябрь

1975 г.); 35-й (Венеция, Италия, октябрь 1983 г.) 41-й (Гонконг, сентябрь 1989 г.) 48-й (Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996 г.) 52-й (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) 53-й (Вашингтон, США, добавлено разъяснение, 2002 г.) 55-й (Токио, Япония, добавлено разъяснение, 2004 г.) 59-й (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) 64-й (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.) Генеральных ассамблей WMA. Данный перечень свидетельствует о том, насколько напряжена этическая тематика в дискуссиях последнего времени.

Нюрнбергский кодекс и Всеобщая декларация по правам человека легли в основу подготовки такого документа, как Декларация о биоэтике и правах человека, подготовленная экспертами ЮНЕСКО и опубликованная в 2005 г. Большой вклад в подготовку этого всеобъемлющего документа внесли российские философы Б.Г.Юдин и Р.Г.Апресян.

Согласно Декларации, этические принципы рассматриваются достаточно широко, они отражают всестороннюю деятельность человека. Впервые были включены такие разделы, как этика окружающей среды. Основу декларации составили 15 принципов:

1. Человеческое достоинство и права человека.
2. Благо и вред.
3. Автономия и индивидуальная ответственность.
4. Добровольное информированное согласие.
5. Лица, не обладающие правоспособностью давать согласие.
6. Признание уязвимости человека и уважение целостности личности.
7. Неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность.
8. Равенство, справедливость и равноправие.
9. Недопущение дискриминации и стигматизации.
10. Уважение разнообразия культур и плюрализма.
11. Солидарность и сотрудничество.
12. Социальная ответственность и здоровье.
13. Совместное использование благ.
14. Защита будущих поколений.
15. Защита окружающей среды, биосферы и биоразнообразия.

В структуре ЮНЕСКО открыты несколько комитетов, в компетенцию которых включены текущие вопросы биоэтики. Следует подчеркнуть, что каждый из перечисленных международных документов начинается с признания достоинства и уважения прав человека, т. е. основу разработки перечисленных деклараций и Этического кодекса WMA составило основное положение Нюрнбергского кодекса.

Наконец, необходимо подчеркнуть этические принципы научных исследований, разработанных в США и известных как Бельмонтский отчет (*Belmont Report*, 1974). В 1974 г. Национальный комитет США по защите прав участников биомедицинских и поведенческих исследований получил задание определить основополагающие этические критерии организации научных исследований. В 1979 г. результатом работы специалистов стал Бельмонтский отчет, основными положениями которого явились:

1. Уважение к человеку.
2. Милосердие.
3. Справедливость.

В настоящее время Бельмонтский отчет служит основой фундаментальных принципов научно-исследовательской работы в США.

Острота этических проблем современного общества возросла в XXI в. На повестку дня вышли такие этические вызовы текущего столетия, как искусственный интеллект, редактирование генома человека, новое родительство, новые технологии педагогического процесса.

Особую остроту текущего момента представляют новые инфекционные заболевания XXI в. Человеческое сообщество впервые столкнулось с такими новыми инфекционными заболеваниями, к которым следует отнести SARS (2002), MERS (2012), COVID-19, возбудителем которого является SARS-CoV-2. Этиология перечисленных вирусных заболеваний связана с мутацией генома коронавируса. Перечисляя инфекционные заболевания этого столетия, следует также отметить пандемию гриппа, которая произошла в 2009 г. Возбудителем гриппа явился калифорнийский штамм H1N1, который впервые был идентифицирован в человеческой популяции. Большое беспокойство вызвано также лихорадкой Эбола (страны африканского континента) и болезнью Зика (страны Латинской Америки). Одной из острообсуждаемых тем является не только проблема новых инфекционных заболеваний, но также вновь возвращающихся инфекционных заболеваний, например оспы и др. Эти новые вызовы цивилизации не только подчеркивают уязвимость человека, но и заостряют вопрос о его бытии и этике современного общества.

Всестороннего обсуждения, новой трактовки ДИС требует своевременный выход в свет *Guide to Informed Consent Compliance* (2020). Актуальность данной темы диктуется тем, что в период пандемии инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, возникла необходимость проведения широкомасштабных исследований. По своему охвату и интенсивности исследований равных в истории не было; они коснулись таких разделов, как эпидемиология инфекционного процесса, профилактические мероприятия, антивирусная терапия, терапия пневмонического процесса и методов интенсивной терапии, а также апробации вакцин нового поколения. С этических позиций возникли конфликты, которые достаточно широко обсуждалось не только в профессиональной, но и в общественной среде. Актуальность ДИС приобрела особую остроту соблюдения традиционных этических принципов врачевания: "*Primum non nocere! Voluntas aegroti suprema lex! Salus aegroti suprema lex!*". Вся деятельность врача и медицинского персонала должна быть подчинена интересам больного человека, при этом необходимо уйти от принципов патернализма и реализовать принцип ДИС. Далее более подробно рассматривается смысловая составляющая каждого из этих ключевых слов.

**Понятие «добровольное»** подразумевает глубокое уважительное отношение к достоинству человеческой личности, его прав и его свобод, а также его автономии. В Декларации о биоэтике и правах человека (§ 3) достоинство рассматривается как принцип этической деонтологии. Человеческое достоинство является внутренней ценностью личности, способной к мышлению, чувствованию, словесному общению, свободному выбору и самоопределению в своем поведении и созидательной деятельности.

Человеческое достоинство – это цель в себе. Разное понимание человеческого достоинства можно констатировать в разных культурных и моральных традициях и в разных типах обществ. В академическом словаре Российской академии наук понятие «достоинство» определяется как «Осознание человеком своей высокой ценности в качестве члена группы, из-за чего он стремится вести себя так, как должен вести себя член этой группы». Понятие «добровольное» как этическая концепция включает также правовую подоплеку. Следует подчеркнуть тонкую грань между правом и обязанностями, поэтому вновь хотелось бы обратиться к толкованию достоинства индивидуума: «... он должен вести себя как член группы, к которой он относится».

Добровольное принятия решения человеком подразумевает, что на него не оказывается какое-либо давление извне; он должен быть свободен в принятии своего решения по проблемам своего здоровья. Таким образом, понятие «добровольное» подразумевает уважительное отношение к достоинству человеческой личности, его правам и обязанностям, он принимает свое решение, будучи свободным человеком. Ф.М.Достоевский, разбирая проблему свободы человека, определил ее следующим образом: «Свобода не в том, чтобы сдерживать себя, а в том, чтобы владеть собой». Н.А.Бердяев – философ свободы – исходит из определения свободы Ф.М.Достоевского, но добавляет, что «... этика есть философия свободы». «Этика – это наука о человеке» (Н.А.Бердяев).

Наконец, понятие «добровольное» подразумевает автономию и индивидуальную ответственность человека. Понятия автономии и ответственности рассматриваются в статье № 5 Декларации о биоэтике и правах человека.

**Автономия как способность человека к самоопределению, независимым решениям, действиям и оценкам.** Автономия подразумевает свободу от патерналистического вмешательства, способность действовать на основе рациональных принципов и правил в соответствии с тем, как данный человек понимает свое благо, личное достоинство и счастье. Согласно подходу Э.Канта, автономия – это способность воли самостоятельно устанавливать закон своего действия; согласно утилитарному подходу, автономия – это способность человека следовать своим собственным предпочтениям.

Вторая часть статьи № 5 Декларации о биоэтике и правах человека касается ответственности. Ответственность – это осознание человеком долга принимать решения; действовать надлежащим образом,

исходя из некоторых обязательств (например, в отношении родителей и т. д.)

В этике понятия автономии и ответственности взаимосвязаны. Ответственность означает автономию; без ответственности нет автономии. Если нет ответственности, автономия превращается в произвол, когда при принятии решения человек не принимает во внимание интересы других.

Некоторая детализация смысла понятия «добровольное» возникла из опыта работы в Этическом комитете при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. В большинстве проектов, которые приходили на экспертизу в комитет, упускалось слово «добровольное» и эксперты понимали, что спонсоры и ученые недооценивают значимость этого ключевого понятия в процессе взаимодействия врача и пациента, тем самым понижая уровень своего проекта.

Таким образом, в определение «добровольное» вкладывается смысл уважительного отношения к достоинству человеческой личности, его правам и его свободе, а также его автономии и ответственности.

Центральное место в подготовке документа ДИС играет текст. Его не следует рассматривать как листок, который следует подписать, т. е. рассматривать процедуру ДИС формально. Естественно, возникает вопрос о том, кто является автором данного документа – спонсор, научный руководитель проекта, организация больных пациентов? Изначально составление документа инициируется спонсором и рассматривается на заседании экспертов по конкретной теме с участием научного руководителя проекта.

Следующий немаловажный этап – это утверждение документа. Предпочтение следует отдать научно-практическим обществам (иногда их несколько), с тем, чтобы текст ДИС получил одобрение. Однако в обществе должна существовать структура, которая бы утверждала текст ДИС. Примером могут служить США, где в структуре Национального института здоровья и *Food and Drug Administration* функционирует организация *Institution Review Board*, которой предписано утверждение текста ДИС. Большую роль играет также Ассоциация врачей США. Наконец, в процессе согласования ДИС рассматривается на заседании этического комитета. Эксперты этического комитета рассматривают документ проекта исследования в целом, но особое место уделяют экспертной оценке текста ДИС. Практика показывает, что эта часть проекта наиболее уязвима. Некоторым эталоном является опыт международных фармакологических компаний, что касается российских проектов, то эта его часть часто содержит замечания совета по этике. Причиной этого является необходимость обучения как спонсора, так и научных руководителей процессу составления текста ДИС.

Базовым элементом ДИС является та его часть, в которой рассматривается цель, продолжительность исследования, в котором будет участвовать волонтер, четкое описание всех процедур исследования.

Важным разделом ДИС является описание возможных нежелательных реакций; при некоторых

исследованиях необходимо рассматривать побочные реакции на проводимое лечение или инструментальное обследование. Эта часть документа должна быть тщательно проанализирована экспертами и в понятной и доступной форме объяснена пациенту. В обязанность свидетеля входит контроль над тем, насколько доходчиво врач объясняет это больному человеку или членам его семьи.

Относительно новым условием формирования документа ДИС является участие свидетеля. Свидетель процедуры ДИС должен быть убежден в том, что врач изложил в доходчивой форме возможность развития нежелательных реакций, а пациент их понял, в этом состоит роль свидетеля – он должен отметить в документе, что этот процесс был осуществлен профессионально.

При обсуждении исследовательского проекта врачу также следует обговорить с больным человеком преимущества, которые он получает, принимая участие в этом исследовании или при проведении определенных методов лечения и обследования.

Специальное место занимает раздел финансовой заинтересованности человека, участвуя в предполагаемом исследовании; он должен получить четкую и ясную информацию по финансовой компенсации своего участия.

На всех этапах реализации проекта у больного человека сохраняется права выхода из него.

Современные требования к тексту ДИС предусматривают 2 его формы – развернутый текст и короткая форма с изложением самого проекта и целей исследования.

Особая ситуация может сложиться, когда при жизнеугрожающих заболеваниях возникает необходимость ускоренного прохождения процедуры ДИС. Подобное решение на государственном уровне принимается в структурах организации здравоохранения. Такая ситуация сложилась при регистрации вакцин нового поколения для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Возникла необходимость проведения всей процедуры апробации вакцин в более сжатые сроки, чем это обычно принято в повседневной практике.

Особое место занимает прохождение ДИС у лиц, которые по разным причинам не могут самостоятельно принимать решения. В первую очередь это касается больных психиатрического профиля с нарушением когнитивной функции.

Этические проблемы пронизывают весь процесс формирования и прохождения ДИС. Необходимо подчеркнуть этические аспекты плацебо и ноцебо. Последнее редко освещается в отечественной литературе. Под эффектом ноцебо понимается процесс ухудшения состояния здоровья пациента под влиянием той информации, которая ему сообщается в процессе общения его с врачом или медицинским персоналом. Выделяются следующие формы ноцебо:

- психосоматическое ухудшение состояния здоровья вследствие ожидания развития побочных реакций;

- психосоматическое ухудшение при желании ухудшения своего здоровья;
- ухудшения состояния здоровья вследствие исходного настроения пациента на такой сценарий развития событий.

В современных исследованиях редко учитываются и анализируются эффекты плацебо и ноцебо, особенно это касается последнего.

Таким образом, ДИС играет исключительно важную роль в современной медицинской практике, затрагивая ее основные направления, в первую очередь, это касается этики, предназначенной для того, чтобы отличить добро от зла, что достигается через осознание ценности. Самая высокая ценность есть здоровье человека и его бытие.

Огромную роль в становлении современных понятий о ценности человеческой жизни сыграли исследования российско-американского социолога и культуролога, педагога Питирима Александровича Сорокина (1889–1968) – одного из основоположников теорий социальной стратификации и социальной мобильности. В период эмиграции в США он открыл курс по социальным наукам в Гарвардской

школе. В труде П.А.Сорокина «Социальная и культурная динамика» отражена его циклическая концепция истории человеческого общества и культуры:

«... Жизнь, как бы ни тяжела она была, это самая высшая, самая прекрасная, самая чудесная ценность в этом мире. ... Превратить ее в служение долгу – вот еще одно чудо, способное сделать жизнь счастливой. И, наконец, я убежден, что ненависть, жестокость, несправедливость не могут и никогда не смогут построить на Земле Царство Божие. К нему ведет лишь один путь: путь самоотверженной творческой любви, которая заключается не в молитве только, а прежде всего – в действии».

В заключение следует подчеркнуть, что этические вызовы XXI в. остро поставили вопросы этического образования общества, этического мониторинга складывающихся событий в мире, подготовки этических деклараций при проведении научных исследований. Для достижения этих целей необходимо создать стройную систему принятия этических решений. Эту задачу необходимо отнести к проблеме национальной безопасности нашего государства.

#### Информация об авторе / Author information

**Чучалин Александр Григорьевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmoskva@mail.ru

**Aleksandr G. Chuchalin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmoskva@mail.ru

## XV Национальный конгресс

### «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее»

20–21 мая 2021 г. в Суздале при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общеоссийской общественной организации «Российское общество медицинских генетиков», ФГБУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова»), информационной поддержке журнала «Пульмонология» и Благотворительного фонда «Острова» пройдет XV Национальный конгресс «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» с международным участием.

#### Научная программа конгресса:

- Неонатальный скрининг. Первый опыт нового алгоритма в Российской Федерации (РФ). Эффективность и проблемы. Международный опыт.
- Национальный регистр РФ. Новые возможности и оценка эффективности.
- Организация работы центров муковисцидоза. Обмен опытом между российскими центрами. Опыт работы центров муковисцидоза в Европе и США. Работа центров муковисцидоза в эпоху коронавирусной пандемии.
- Современные подходы к диагностике муковисцидоза. Методы определения функции CFTR-канала в клинической практике. Кишечные органоиды: первые результаты и перспективы.
- Генетика муковисцидоза. Российские мутации: какие они? Неизвестные интроны, или что ждать от его исследования в гене *CFTR*.
- *CFTR*-ассоциированные заболевания и носители мутаций гена *CFTR*. Что нового?
- *CFTR*-модуляторы в терапии муковисцидоза. Первые результаты в РФ и международный опыт. Новые эффекты и неожиданные проблемы.
- Функция легких при муковисцидозе. Роль муколитической и антибактериальной терапии. Российский биоаналог дорназы альфа в клинической практике.
- Микробный процесс при муковисцидозе. Поговорим об эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*. Фармакокинетика и фармакогенетика антибактериальных препаратов. Нетуберкулезный микобактериоз при муковисцидозе. Взгляд пульмонолога, фтизиатра и микробиолога.
- Аспергиллез и муковисцидоз. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: российский и международный опыт. Хронический аспергиллез: что мы знаем?
- Коронавирусная инфекция при муковисцидозе. Клинические случаи.
- Муковисцидоз у взрослых.
- Осложнения муковисцидоза. Диагностика и терапия.
- Трансплантация при муковисцидозе. Вопросы маршрутизации. Состояние здоровья пациентов после трансплантации легких и печени.
- Как поддержать оптимальный нутритивный статус пациентов с муковисцидозом. Витамины. Пробиотики.
- Вопросы психологии на этапах от постановки диагноза до взрослой жизни.

#### Почетный председатель

**Н.И.Капранов** — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом».

#### Председатели:

**С.И.Куцев** — член-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, главный генетик Министерства здравоохранения РФ, директор ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» (Москва, Россия);

**В.Л.Ижевская** — д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», председатель общества медицинских генетиков (Москва, Россия);

**Е.И.Кондратьева** — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (Москва, Россия).

#### Организационный комитет:

**Е.Л.Амелина, Л.П.Назаренко, Н.Ю.Каширская, Т.Е.Гембицкая, В.Д.Шерман, Д.Г.Солдатов, М.Ю.Чернуха, О.В.Кондратенко, С.А.Красовский, О.Н.Пылаева, Л.А.Желенина, Н.В.Петрова, А.В.Орлов.**

Участники конгресса: врачи-педиатры, терапевты, пульмонологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, диетологи, клинические фармакологи, микробиологи, физиотерапевты (кинезитерапевты), научные сотрудники из разных регионов России.

Заявка по учебному мероприятию в рамках конгресса будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ.

#### Контакты:

ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова». Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1. Тел.: (495) 111-85-80; (495) 587-33-66; факс: (495) 324-07-02

**Кондратьева Елена Ивановна** — руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «МГНЦ им. акад. П.Бочкова», тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: 84955873366@mail.ru

**Шерман Виктория Давидовна** — секретарь оргкомитета; тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: tovika@yandex.ru

Сайт конгресса: [www.cysticfibrosis.ru](http://www.cysticfibrosis.ru)

Технический организатор: **Екатерина Коршунова** — директор по развитию; тел.: (495) 419-08-68 (доб. 796), (903) 145-88-36; e-mail: e.korshunova@kstinterforum.ru

ООО «КСТ Интерфорум», 117485, Москва, ул. Обручева, 30 / 1, стр. 2

**Передовая статья**

*Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Ярошецкий А.И.*  
Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе .....2, 151

*Алькасар Б. см. Миравильес М.*

*Аникин Д.А. см. Соловьева И.А.*

*Аникина Д.А. см. Соловьева И.А.*

*Варясин В.В. см. Самсонова М.В.*

*Виноградов С.А. см. Самсонова М.В.*

*Гордеева Н.В. см. Соловьева И.А.*

*Демко И.В. см. Соловьева И.А.*

*Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В., Пчелина С.Н., Трофимов В.И., Миронова Ж.А.*

Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких ...3, 263

*Зайратьянци О.В. см. Самсонова М.В.*

*Калинин Д.В. см. Самсонова М.В.*

*Крапошина А.Ю. см. Соловьева И.А.*

*Лукина О.В. см. Дьяченко Н.А.*

*Мержоева З.М. см. Авдеев С.Н.*

*Миравильес М., Алькасар Б., Солер-Каталунья Х.Х.*

Концепция контроля при лечении хронической обструктивной болезни легких: разработка критериев и валидация для клинического применения (перевод с английского) .....2, 142

*Миронова Ж.А. см. Дьяченко Н.А.*

*Михайличенко К.Ю. см. Самсонова М.В.*

*Михалева Л.М. см. Самсонова М.В.*

*Мишнев О.Д. см. Самсонова М.В.*

*Омарова Ж.Р. см. Самсонова М.В.*

*Першина Е.А. см. Самсонова М.В.*

*Пчелина С.Н. см. Дьяченко Н.А.*

*Распопина Н.А., Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е.*

Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме ...6, 729

*Салмаси Ж.М. см. Распопина Н.А.*

*Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянци О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В.*

Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 .....5, 519

*Собко Е.А. см. Соловьева И.А.*

*Солдатов Д.Г.*

30 лет научно-практическому журналу «Пульмонология»: его роль в развитии пульмонологической службы и науки в России .....4, 391

*Солер-Каталунья Х.Х. см. Миравильес М.*

*Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Аникин Д.А., Аникина Д.А.*

Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой .....1, 7

*Тишкевич О.А. см. Самсонова М.В.*

*Трофимов В.И. см. Дьяченко Н.А.*

*Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.*

*Улитина А.С. см. Дьяченко Н.А.*

*Царева Н.А. см. Авдеев С.Н.*

*Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.*

*Черняк А.В. см. Самсонова М.В.*

*Шуганов А.Е. см. Распопина Н.А.*

*Шуганов Е.Г. см. Распопина Н.А.*

*Эйдемиллер Н.С. см. Соловьева И.А.*

*Ярошецкий А.И. см. Авдеев С.Н.*

**Оригинальные исследования**

*Абросимов В.Н., Косяков А.В., Пономарева И.Б., Перегудова Н.Н.*  
Новые подходы к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....1, 53

*Авдеев С.Н. см. Зыков К.А.*

*Авдеев С.Н. см. Ненашева Н.М.*

*Авдеев С.Н. см. Черняк А.В.*

*Авдеев С.Н. см. Чикина С.Ю.*

*Аверьянов А.В. см. Ненашева Н.М.*

*Агишев А.С. см. Акопов А.Л.*

*Азнабаева Ю.Г. см. Максимов Г.Г.*

*Акопов А.Л., Агишев А.С., Дзадзуа Д.В., Лазарев А.М., Чистяков И.В.*

Хирургическая диагностика интерстициальных заболеваний легких .....1, 75

*Алтымышева А.Т. см. Полупанов А.Г.*

*Амелина Е.Л. см. Кондратьева Е.И.*

*Амелина Е.Л. см. Шумкова Г.Л.*

*Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.*

*Антонов Н.С. см. Салагай О.О.*

*Артыкова Н.П. см. Полупанов А.Г.*

*Асатиани Н.З. см. Сергеева Г.Р.*

*Афанасова Н.В. см. Шахтарина С.В.*

*Ахметов В.М. см. Максимов Г.Г.*

*Багшиева Н.В. см. Дубровская И.И.*

*Баженова Ю.Л. см. Лещенко И.В.*

*Балицкая А.С. см. Клестер Е.Б.*

*Бахарева И.В. см. Клестер Е.Б.*

*Бахшиева Л.И. см. Дубровская И.И.*

*Белевская А.А. см. Таран И.Н.*

*Белевский А.С. см. Черняк А.В.*

*Белоглазова И.П. см. Фомина Д.С.*

*Беренштейн Н.В. см. Искендеров Б.Г.*

*Бобринкова Е.Н. см. Фомина Д.С.*

*Бойцова Е.В. см. Кондратьева Е.И.*

*Бочарова А.В. см. Клестер Е.Б.*

*Бровко М.Ю. см. Черняк А.В.*

*Бутюгина И.Н. см. Кондратьева Е.И.*

*Бхар Ф.М. см. Готов С.И.*

- Быков В.И. см. Шогенова Л.В.**  
**Бяловский Ю.Ю. см. Готов С.И.**  
**Бялова М.М., Минаков С.Н., Франк Г.А.**  
 Заболеваемость раком легкого в Московской области (1998–2018) .....4, 401
- Валиева З.С. см. Таран И.И.**  
**Варфоломеев С.Д. см. Шогенова Л.В.**  
**Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р.**  
 Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование .....2, 213
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.**  
**Гаврилов П.В. см. Шогенова Л.В.**  
**Готов С.И., Бяловский Ю.Ю., Жукова Л.А., Пономарева И.Б., Бхар Ф.М.**  
 Многообразие вербальных и амплитудно-частотных характеристик хрипов у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции и одышки .....6, 750
- Горина Ю.В. см. Кондратьева Е.И.**  
**Даниленко А.А. см. Шахтарина С.В.**  
**Денисова О.А. см. Калачева Т.П.**  
**Дзадзуа Д.В. см. Акопов А.Л.**  
**Дрейзина Т.К. см. Семерник О.Е.**  
**Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И.**  
 Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких .....3, 305
- Дудко Г.В. см. Калачева Т.П.**  
**Дятлова А.В. см. Третьяков А.Ю.**  
**Елькомов В.А. см. Клестер Е.Б.**  
**Емельянов А.В. см. Сергеева Г.Р.**  
**Емельянов А.В. см. Сергеева Г.Р.**  
**Ермилов О.В. см. Третьяков А.Ю.**  
**Жабская А.В. см. Третьяков А.Ю.**  
**Жекайте Е.К. см. Кондратьева Е.И.**  
**Жестков А.В. см. Зыков К.А.**  
**Жестков А.В. см. Собина С.С.**  
**Жукова Л.А. см. Готов С.И.**  
**Журавель С.В. см. Шогенова Л.В.**  
**Журавлев К.Н. см. Клестер Е.Б.**  
**Загребнева А.И. см. Фомина Д.С.**  
**Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.**  
**Зайцева А.В. см. Искендеров Б.Г.**  
**Зафираки В.К., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Космачева Е.Д.**  
 Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом .....6, 742
- Захарченко С.П. см. Третьяков А.Ю.**  
**Знахуренко А.А. см. Сергеева Г.Р.**  
**Знахуренко А.А. см. Сергеева Г.Р.**  
**Золотов М.О. см. Собина С.С.**  
**Зорин В.Н. см. Ненашева Н.М.**  
**Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г.**  
 Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования РОРЕ-study .....1, 42
- Иванов С.А., Каприн А.Д. см. Шахтарина С.В.**  
**Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.**  
 Место топической антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита .....1, 69
- Ильина Н.И. см. Ненашева Н.М.**  
**Илькович М.М. см. Зыков К.А.**  
**Искендеров Б.Г., Беренштейн Н.В., Лохина Т.В., Зайцева А.В.**  
 Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных с острым коронарным синдромом .....6, 735
- Исмагуллин Д.Д. см. Собина С.С.**  
**Калачева Т.П., Федосенко С.В., Денисова О.А., Чернянская Г.М., Попонина Т.М., Наумов А.О., Пальчикова И.А., Дудко Г.В., Карнаушкина М.А.**  
 Клинико-функциональные особенности течения саркоидоза органов дыхания в реальной практике .....2, 204
- Карнаушкина М.А. см. Калачева Т.П.**  
**Каширская Н.Ю. см. Кондратьева Е.И.**  
**Кижватова Н.В. см. Зафираки В.К.**  
**Кириллова Э.В. см. Максимов Г.Г.**  
**Киришина И.А. см. Кондратьева Е.И.**  
**Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елькомов В.А., Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В.**  
 Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии .....6, 756
- Клестер К.В. см. Клестер Е.Б.**  
**Ковалева О.А. см. Пунин Д.А.**  
**Ковалевская Е.А. см. Фомина Д.С.**  
**Кондакова Ю.А. см. Кондратьева Е.И.**  
**Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киришина И.А.**  
 Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017) .....6, 764
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Симонова О.И., Горина Ю.В., Бойцова Е.В., Мухина М.А., Бутюгина И.Н., Макарова М.А., Малахов А.Б.**  
 COVID-19 у больных муковисцидозом .....5, 544
- Конева Е.С. см. Лядов К.В.**  
**Космачева Е.Д. см. Зафираки В.К.**  
**Костина Н.Э. см. Ненашева Н.М.**  
**Косяков А.В. см. Абросимов В.Н.**  
**Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А., Солдатов Д.Г.**  
 Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 .....5, 561
- Кравченко Н.Ю. см. Черняк А.В.**  
**Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.**  
**Красовский С.А. см. Черняк А.В.**  
**Красовский С.А. см. Шумкова Г.Л.**  
**Крлыкова Д.Б. см. Фомина Д.С.**  
**Круглова Т.С. см. Фомина Д.С.**  
**Крюков Е.В. см. Савушкина О.И.**  
**Куделя Л.М. см. Ненашева Н.М.**  
**Кузубова Н.А. см. Ненашева Н.М.**  
**Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.**  
**Лазарев А.М. см. Акопов А.Л.**  
**Лебедева Е.С. см. Титова О.Н.**  
**Лебеденко А.А. см. Семерник О.Е.**  
**Лешенкова Е.В. см. Сергеева Г.Р.**

- Лещенко И.В., Баженова Ю.Л., Царькова С.А.**  
Влияние контроля над бронхиальной астмой на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста .....1, 23
- Лохина Т.В. см. Искендеров Б.Г.**
- Лукашин М.А. см. Лядов К.В.**
- Лысенко М.А. см. Фомина Д.С.**
- Лядов К.В., Конева Е.С., Полушкин В.Г., Султанов Э.Ю., Лукашин М.А.**  
Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции .....5, 569
- Лямин А.В. см. Собина С.С.**
- Макарова М.А. см. Кондратьева Е.И.**
- Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кириллова Э.В., Ахметов В.М.**  
Гендерно-экологические аспекты заболеваемости раком легкого в регионе с развитой нефтехимической промышленностью .....4, 408
- Малахов А.Б. см. Кондратьева Е.И.**
- Манченко О.В. см. Фомина Д.С.**
- Маркова Т.Н. см. Фомина Д.С.**
- Мартынюк Т.В. см. Таран И.Н.**
- Машкина Е.В. см. Семерник О.Е.**
- Мержоева З.М. см. Черняк А.В.**
- Мержоева З.М. см. Чикина С.Ю.**
- Милягин В.А. см. Пунин Д.А.**
- Минаков С.Н. см. Бяхова М.М.**
- Михайличенко К.Ю. см. Черняк А.В.**
- Молотков А.О. см. Ненашева Н.М.**
- Мордык А.В. см. Дубровская И.И.**
- Морозова Т.Е. см. Овчаренко С.И.**
- Мутовина З.Ю. см. Фомина Д.С.**
- Мухина М.А. см. Кондратьева Е.И.**
- Назаренко Л.П. см. Кондратьева Е.И.**
- Науменко Ж.К. см. Черняк А.В.**
- Наумов А.О. см. Калачева Т.П.**
- Небесная Е.Ю. см. Дубровская И.И.**
- Невзорова В.А. см. Зыков К.А.**
- Неклюдова Г.В. см. Савушкина О.И.**
- Неклюдова Г.В. см. Черняк А.В.**
- Немцова Е.А. см. Зафираки В.К.**
- Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В., Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куделя Л.М., Петров Д.В.**  
Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы .....6, 782
- Нерсисян З.Н. см. Овчаренко С.И.**
- Овчаренко С.И. см. Зыков К.А.**
- Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е.**  
Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии .....3, 278
- Осипова Г.Л. см. Ненашева Н.М.**
- Павлинова Е.Б. см. Кондратьева Е.И.**
- Пальчикова И.А. см. Калачева Т.П.**
- Панин А.А. см. Шогенова Л.В.**
- Пашкова Т.Л. см. Савушкина О.И.**
- Пережудова Н.Н. см. Абросимов В.Н.**
- Петриков С.С. см. Шогенова Л.В.**
- Петров Д.В. см. Ненашева Н.М.**
- Пинегина Ю.С. см. Кондратьева Е.И.**
- Плаксин С.А., Фаршатов Л.И.**  
Лечебно-диагностическая тактика при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона .....6, 798
- Поливанов Г.Э. см. Черняк А.В.**
- Полупанов А.Г., Толебаева А.А., Сабиров И.С., Алтымышева А.Т., Сабирова А.И., Ураимова А.А., Артыкова Н.П.**  
Глобальное исследование потребления табака среди молодежи в Киргизской Республике (исследование GYTS, 2019) .....3, 270
- Полушкин В.Г. см. Лядов К.В.**
- Пономарева И.Б. см. Абросимов В.Н.**
- Пономарева И.Б. см. Готов С.И.**
- Попонина Т.М. см. Калачева Т.П.**
- Потешкина Н.Г. см. Фомина Д.С.**
- Пунин Д.А., Милягин В.А., Ковалева О.А.**  
Вентиляционные нарушения и показатели артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....2, 184
- Рвачева А.В. см. Зыков К.А.**
- Ромасенко Л.В. см. Третьяков А.Ю.**
- Рубаник Т.В. см. Ненашева Н.М.**
- Румянцев А.Ш. см. Сергеева Г.Р.**
- Рябокоть А.М. см. Шогенова Л.В.**
- Сабиров И.С. см. Полупанов А.Г.**
- Сабирова А.И. см. Полупанов А.Г.**
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А., Неклюдова Г.В., Пашкова Т.Л.**  
Импульсная осциллометрия в диагностике нарушений механики дыхания при хронической обструктивной болезни легких .....3, 285
- Саидова М.А. см. Таран И.Н.**
- Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С.**  
Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди населения Российской Федерации .....4, 453
- Самсонова И.В. см. Фомина Д.С.**
- Сафонова Т.И. см. Кондратьева Е.И.**
- Сахарова Г.М. см. Салагай О.О.**
- Свиштушкин В.М. см. Шумкова Г.Л.**
- Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Дрейзина Т.К.**  
Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей .....1, 17
- Сергеев Н.И. см. Котляров П.М.**
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А.**  
Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике .....4, 437
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Асатиани Н.З., Румянцев А.Ш.**  
Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой .....3, 295
- Сердотецкова С.А. см. Фомина Д.С.**
- Симонова О.И. см. Кондратьева Е.И.**
- Синьков Э.В. см. Шумкова Г.Л.**
- Собина С.С., Золотов М.О., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В.**  
Динамика резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae* за период 2015–2019 гг. в Самаре и возможности ее преодоления . . .2, 219
- Солдатов Д.Г. см. Котляров П.М.**
- Солодкий В.А. см. Котляров П.М.**
- Стогова Н.А.**  
Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких . . .4, 446

- Султанов Э.Ю. см. Лядов К.В.
- Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В.  
«Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз .....4, 427
- Терпигорев С.А. см. Черняк А.В.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.  
Протективное действие беклометазона дипропионата при моделировании хронической обструктивной болезни легких .....1, 61
- Толбаева А.А. см. Полупанов А.Г.
- Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Ромасенко Л.В., Дятлова А.В., Жабская А.В., Ермилов О.В., Третьяков М.А., Ченцова Д.Д.  
COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке .....5, 553
- Третьяков М.А. см. Третьяков А.Ю.
- Тюрин И.Е. см. Черняк А.В.
- Тюрин И.Е. см. Чикина С.Ю.
- Ураимова А.А. см. Полупанов А.Г.
- Уткина И.И. см. Шогенова Л.В.
- Фалалеева Н.А. см. Шахтарина С.В.
- Фархутдинов У.Р. см. Зыков К.А.
- Фаршатова Л.И. см. Плаксин С.А.
- Федосенко С.В. см. Калачева Т.П.
- Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., Мутюгина З.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А., Загребнева А.И., Фролова Н.Ф., Крылова Д.Б., Круглова Т.С., Бобрикова Е.Н., Сердотеев С.А., Манченко О.В., Маркова Т.Н., Чернов А.А., Лысенко М.А.  
Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп .....2, 164
- Франк Г.А. см. Бяхова М.М.
- Фролова Н.Ф. см. Фомина Д.С.
- Хамитов Р.Ф. см. Зыков К.А.
- Царькова С.А. см. Лещенко И.В.
- Цыбенкова С.Б. см. Шогенова Л.В.
- Ченцова Д.Д. см. Третьяков А.Ю.
- Чернов А.А. см. Фомина Д.С.
- Чернявская Г.М. см. Калачева Т.П.
- Черняк А.В. см. Кондратьева Е.И.
- Черняк А.В. см. Савушкина О.И.
- Черняк А.В. см. Чикина С.Ю.
- Черняк А.В., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Тюрин И.Е., Чикина С.Ю., Мерзжоева З.М., Терпигорев С.А., Бровко М.Ю., Неклюдова Г.В., Кравченко Н.Ю.  
Функция внешнего дыхания у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: данные Национального регистра по Москве и Московской области .....1, 31
- Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А., Михайличенко К.Ю., Науменко Ж.К., Поливанов Г.Э.  
Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом .....2, 193
- Чикина С.Ю. см. Черняк А.В.
- Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзжоева З.М., Тюрин И.Е., Авдеев С.Н.  
Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации .....2, 173
- Чистяков И.В. см. Акопов А.Л.
- Чучалин А.Г. см. Зыков К.А.
- Чучалин А.Г. см. Шогенова Л.В.
- Шакирова Г.Р. см. Визель А.А.
- Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.  
Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина .....4, 413
- Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.
- Шкурат Т.П. см. Семерник О.Е.
- Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенкова С.Б., Рябконов А.М., Журавель С.В., Уткина И.И., Гаврилов П.В., Петриков С.С., Чучалин А.Г., Панин А.А.  
Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 .....5, 533
- Шогенова Л.В., Чучалин А.Г., Панин А.А.  
Эффекты термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода, центральную и легочную гемодинамику у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью .....4, 421
- Шойхет Я.Н. см. Кластер Е.Б.
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Синьков Э.В.  
Изменения структур полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом по результатам компьютерной томографии .....6, 776
- Яркова В.Г. см. Кластер Е.Б.

## Обзоры

- Авдеев С.Н. см. Амелина Е.Л.
- Авдеев С.Н. см. Ненашева Н.М.
- Авдеев С.Н. см. Новик Г.А.
- Авдеев С.Н.  
Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....5, 679
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В.  
Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных) .....6, 813
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., Авдеев С.Н.  
Дорназа-альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек .....3, 344
- Анаев Э.Х.  
Современные подходы к ведению пациентов с бронхоэктазией .....1, 81
- Аронов Д.М. см. Бубнова М.Г.
- Баранов А.А. см. Намазова-Баранова Л.С.
- Белевский А.С. см. Ненашева Н.М.
- Бобрикова Е.Н. см. Ненашева Н.М.
- Бондарь С.А. см. Тартаковский И.С.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М.  
COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации .....5, 688
- Галстян Г.М.  
Коагулопатия при COVID-19 .....5, 645
- Гуменюк С.А. см. Щикота А.М.
- Гусев Е.И. см. Чучалин А.Г.
- Демина Д.В. см. Ненашева Н.М.
- Демко И.В. см. Ненашева Н.М.
- Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.
- Емельянов А.В. см. Ненашева Н.М.
- Зырянов С.К. см. Ненашева Н.М.
- Игнатова Г.Л. см. Ненашева Н.М.
- Ильин А.В. см. Ленишин А.В.
- Ильина Н.И. см. Ненашева Н.М.
- Каширская Н.Ю. см. Амелина Е.Л.

- Ким Т.Г. см. Чучалин А.Г.**
- Княжеская Н.П. см. Ненашева Н.М.**
- Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитиш О.А., Полищук В.Б.**  
Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 . . . . .5, 700
- Котляров П.М. см. Лагзуева И.Д.**
- Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.**
- Кудлай Д.А. см. Амелина Е.Л.**
- Курбачева О.М. см. Ненашева Н.М.**
- Лагзуева И.Д., Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А.**  
Перфузионная компьютерная томография для уточнения природы патологических процессов в легких . . . . .1, 92
- Ленишин А.В., Ильин А.В., Перельман Ю.М.**  
Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения) . . . . .6, 831
- Лещенко И.В. см. Ненашева Н.М.**
- Маркелова Е.В. см. Костинов М.П.**
- Маркова О.А. см. Амелина Е.Л.**
- Мартынов М.Ю. см. Чучалин А.Г.**
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.**  
COVID-19 и дети . . . . .5, 609
- Насонов Е.Л.**  
Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 . . . . .5, 629
- Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.**  
Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение) . . . . .1, 102
- Недашковская Н.Г. см. Ненашева Н.М.**
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Шульженко Л.В., Лещенко И.В., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Недашковская Н.Г., Бобринская Е.Н., Демина Д.В.**  
Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа . . . . .2, 227
- Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В.**  
Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба . . . . .6, 822
- Перельман Ю.М. см. Ленишин А.В.**
- Погонченкова И.В. см. Щикота А.М.**
- Полищук В.Б. см. Костинов М.П.**
- Праскурничий Е.А., Стефаненкова Ю.В., Тураева М.А.**  
Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 . . . . .5, 671
- Рассулова М.А. см. Щикота А.М.**
- Рачин С.А. см. Тартаковский И.С.**
- Рачина С.А. см. Тартаковский И.С.**
- Свитиш О.А. см. Костинов М.П.**
- Селиверстов П.А. см. Шапкин Ю.Г.**
- Сергеев Н.И. см. Лагзуева И.Д.**
- Синопальников А.И. см. Тартаковский И.С.**
- Соловкина Ю.В. см. Новик Г.А.**
- Солодкий В.А. см. Лагзуева И.Д.**
- Стекольников Н.Ю. см. Шапкин Ю.Г.**
- Стефаненкова Ю.В. см. Праскурничий Е.А.**
- Струтынская А.Д. см. Тюрин И.Е.**
- Тартаковский И.С., Рачин С.А., Синопальников А.И., Рачина С.А., Янович Ю.А., Хрулева Ю.В., Бондарь С.А.**  
Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения . . . . .3, 350
- Трофименко И.Н. см. Нашатырева М.С.**
- Тураева М.А. см. Праскурничий Е.А.**
- Турова Е.А. см. Щикота А.М.**
- Тюрин И.Е., Струтынская А.Д.**  
Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) . . . . .5, 658
- Фассахов Р.С. см. Ненашева Н.М.**
- Федосенко С.В. см. Ненашева Н.М.**
- Хрулева Ю.В. см. Тартаковский И.С.**
- Черняк Б.А. см. Нашатырева М.С.**
- Черняк Б.А. см. Ненашева Н.М.**
- Чучалин А.Г., Ким Т.Г., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И., Шогенова Л.В.**  
Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте: новые подходы к диагностике . . . . .4, 485
- Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., Стекольников Н.Ю.**  
Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме . . . . .4, 493
- Шмарина Г.В. см. Амелина Е.Л.**
- Шогенова Л.В. см. Чучалин А.Г.**
- Шульженко Л.В. см. Ненашева Н.М.**
- Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А.**  
Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы . . . . .5, 599
- Янович Ю.А. см. Тартаковский И.С.**

**Клиническая фармакология**

- Авдеев С.Н. см. Айсанов З.Р.**
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.**  
Перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы . . . . .4, 473
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Трофименко И.Н., Шмелев Е.И.**  
Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких . . . . .3, 330
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.**
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.**
- Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Демко И.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Лещенко И.В., Постникова Л.Б., Синопальников А.И., Титова О.Н., Шмелев Е.И., Шабанов Е.А.**  
Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов . . . . .6, 805
- Андреев Д.А., Завьялов А.А., Полякова К.И., Давыдовская М.В.**  
Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы . . . . .4, 463
- Андрейчикова Е.А. см. Демко И.В.**
- Антонов В.Н. см. Айсанов З.Р.**
- Архипов В.В. см. Авдеев С.Н.**
- Архипов В.В. см. Айсанов З.Р.**
- Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.**
- Бутранова О.И. см. Зырянов С.К.**
- Ганюкова Н.Г. см. Демко И.В.**
- Гребенюк А.А. см. Демко И.В.**
- Громова О.А. см. Максимов В.А.**
- Гыргешкинова Н.С. см. Демко И.В.**
- Давыдовская М.В. см. Андреев Д.А.**
- Демко И.В. см. Авдеев С.Н.**
- Демко И.В. см. Айсанов З.Р.**

Демко И.В., Куделя Л.М., Собко Е.А., Соловьева И.А., Трофименко И.Н., Тетенева А.В., Гребенюк А.А., Ганюкова Н.Г., Андрейчикова Е.А., Гыржешикина Н.С., Лукьянов С.А., Мандаржап Ч.Ч., Мещерякова О.А.  
Возможности диагностики и лечения больных ХОБЛ в рамках реальной клинической практики. Подходы к терапии пациентов с различными фенотипами по GOLD (2019): материалы Совета экспертов Сибирского федерального округа, Читы и Бурятии от 15.03.19 .....2, 245

Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.

Жестков А.В. см. Айсанов З.Р.

Завьялов А.А. см. Андреев Д.А.

Зыков К.А. см. Айсанов З.Р.

Зырянов С.К., Бутранова О.И.

Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей .....3, 320

Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.

Куделя Л.М. см. Демко И.В.

Лазебник Л.Б. см. Максимов В.А.

Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.

Лещенко И.В. см. Айсанов З.Р.

Лукьянов С.А. см. Демко И.В.

Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Громова О.А.

Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии .....5, 587

Мандаржап Ч.Ч. см. Демко И.В.

Мещерякова О.А. см. Демко И.В.

Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.

Полякова К.И. см. Андреев Д.А.

Постникова Л.Б. см. Айсанов З.Р.

Синопальников А.И. см. Айсанов З.Р.

Собко Е.А. см. Демко И.В.

Соловьева И.А. см. Демко И.В.

Стражеско И.Д. см. Максимов В.А.

Тетенева А.В. см. Демко И.В.

Титова О.Н. см. Айсанов З.Р.

Ткачева О.Н. см. Максимов В.А.

Торшин И.Ю. см. Максимов В.А.

Трофименко И.Н. см. Авдеев С.Н.

Трофименко И.Н. см. Демко И.В.

Чучалин А.Г. см. Максимов В.А.

Шабанов Е.А. см. Айсанов З.Р.

Шмелев Е.И. см. Авдеев С.Н.

Шмелев Е.И. см. Айсанов З.Р.

### Заметки из практики

Авдеев С.Н. см. Чикина С.Ю.

Баженов А.В. см. Бердников Р.Б.

Белевский А.С. см. Мещерякова Н.Н.

Бердников Р.Б., Баженов А.В., Петкау В.В., Мальцева А.С., Сорокина Н.Д.

Случай трофобластической опухоли плацентарной площадки, дебютировавшей легочным кровотечением ..1, 109

Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Терман Е.А., Порханов В.А.

Идиопатический гемосидероз легких (клиническое наблюдение в динамике) .....1, 115

Бровко М.Ю. см. Чикина С.Ю.

Вербицкая Е.А. см. Гордеева Н.В.

Гордеева Н.В., Демко И.В., Мамаева М.Г., Зеленый С.В.,

Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Мосина В.А., Вербицкая Е.А., Толстокорова Ю.А.  
Пациент с одышкой в практике врача-терапевта .....6, 842

Демко И.В. см. Гордеева Н.В.

Егорова Е.В. см. Котляров П.М.

Зеленый С.В. см. Гордеева Н.В.

Котляров П.М., Егорова Е.В., Сергеев Н.И.

Магнитно-резонансная томография в диагностике изолированного бессимптомного цистицеркоза легкого (клиническое наблюдение) .....4, 504

Крапошина А.Ю. см. Гордеева Н.В.

Куклина Г.М., Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н.

Дифференциальная диагностика изменений в легких у пациентки с рецидивирующим течением папилломатоза гортани .....3, 361

Кулешов А.В. см. Мещерякова Н.Н.

Макарьянц Н.Н. см. Куклина Г.М.

Мальцева А.С. см. Бердников Р.Б.

Мамаева М.Г. см. Гордеева Н.В.

Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В.

Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры) .....5, 715

Мосина В.А. см. Гордеева Н.В.

Петкау В.В. см. Бердников Р.Б.

Порханов В.А. см. Болотова Е.В.

Роюк В.В. см. Чикина С.Ю.

Сергеев Н.И. см. Котляров П.М.

Соловьева И.А. см. Гордеева Н.В.

Сорокина Н.Д. см. Бердников Р.Б.

Терман Е.А. см. Болотова Е.В.

Толстокорова Ю.А. см. Гордеева Н.В.

Чикина С.Ю., Бровко М.Ю., Роюк В.В., Авдеев С.Н.

Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения) .....5, 709

Шмелев Е.И. см. Куклина Г.М.

Шульженко Л.В. см. Болотова Е.В.

### Лекции

Авдеев С.Н. см. Неклюдова Г.В.

Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н.

Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики повреждения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 .....5, 577

### Дискуссии

Авдеев С.Н. см. Овсянников Е.С.

Будневский А.В. см. Овсянников Е.С.

Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В.

Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа .....3, 312

### Некролог

Памяти Валентины Борисовны Гервазиевой .....3, 365

### Хроника. Информация

Драпкина О.М.

XXVII Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство» .....3, 375

Кондратьева Е.И. см. Куцев С.И.

Куцев С.И., Кондратьева Е.И.

30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» .....3, 367

**Юбилей**

Александр Игоревич Синопальников.  
К 65-летию со дня рождения .....4, 510  
Андрей Львович Черняев.  
К 70-летию со дня рождения .....3, 378  
Кубатай Аскандарович Мацуев.  
К 65-летию со дня рождения .....4, 511  
Леонид Иванович Дворецкий.  
К 80-летию со дня рождения .....2, 252  
Николай Сергеевич Антонов.  
К 65-летию со дня рождения .....2, 253

Светлана Келдибековна Соодаева.  
К 65-летию со дня рождения .....4, 509  
Татьяна Николаевна Биличенко.  
К 65-летию со дня рождения .....2, 254  
Яков Нахманович Шойхет.  
К 80-летию со дня рождения .....6, 847

Авторский указатель статей, опубликованных  
в журнале «Пульмонология» в 2019 году .....1, 121



Рене Теофиль Гиацинт Лаэннек (*René-Théophile-Hyacinthe Laënnec*; 1781–1826 г.) — французский врач и анатом, основоположник клиничко-анатомической диагностики, изобретатель стетоскопа. При помощи изобретенного им прибора он также открыл симптомы заболеваний грудной полости, дал их точное описание, сопоставил клинические данные с патологоанатомической картиной. В феврале 1818 г. на заседании медицинского общества он представил результаты своих исследований, а в апреле 1819 г. издал «Трактат о непрямой аускультации и болезнях легких и сердца», к каждому экземпляру которого прилагался стетоскоп. В своем трактате Лаэннек помимо прочего впервые дал четкое описание клиники туберкулеза легких, представил анатомическую картину этой болезни, а также указал на возможность ее излечения и привел примеры рубцевания каверн. Именно работа в секционном зале с трупами больных туберкулезом стоила Лаэннеку жизни, — в 1826 г. он скончался от милиарного туберкулеза.

Лаэннек выслушивает больного туберкулезом в больнице Некер (1816)  
Теобальд Шартран (*Theobald Chartran*, 1849–1907), настенное панно, перистиль в здании Сорбонны (1889)