

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 31, № 3, 2021

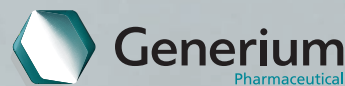


Применение блокаторов рецепторов к IL-6 при тяжелой форме COVID-19
Лечение тяжелой бронхиальной астмы: рекомендации ERS / ATS
Кашель в постковидный период



Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ^{2,3}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы — 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных — в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmich R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science — USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность бионалогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. — 2020. — Т. 29. — №. 6. — С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru





Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вышел в свет 3-й номер журнала «Пульмонология» за 2021 г., на страницах которого представлены актуальные материалы, посвященные, в частности, проблемам ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). В передовой статье *С.С.Бобковой и соавт.* «Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения» представлен опыт использования биологических препаратов в отделении реанимации и интенсивной терапии одного из крупнейших российских госпиталей – ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 40 ДЗМ» («Коммунарка»), при этом показано, что применение блокаторов IL-6 не связано со снижением риска интубации трахеи и искусственной вентиляции легких или летального исхода. Применение блокаторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации выживших пациентов.

В работе *И.В.Лещенко и соавт.* «Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ» суммированы данные о течении COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. По сравнению с внебольничной пневмонией, отличительными достоверными признаками поражения легких при COVID-19 являлись нарушения обоняния, двустороннее поражение легких, эритроцитоз, лейкопения, гранулоцито- и моноцитопения.

В исследовании *И.Ю.Логиновой и соавт.* «Распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших легочную эндоваскулярную операцию (по данным одноцентрового регистра)» представлены данные крупнейшего в России центра по ведению пациентов, перенесших легочную эндоваскулярную операцию, в период пандемии НКИ. По данным одноцентрового регистра, заболеваемость среди больных COVID-19 ($n = 113$) с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией составила 5 (4,4 %) случаев, в 1 случае наблюдалось бессимптомное течение COVID-19, в остальных – типичная клиническая симптоматика с развитием двусторонней пневмонии. Пациенты, при которых потребовалась искусственная вентиляция легких, а также летальных исходов не установлено.

Вашему вниманию предлагаются клинические рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного обществ «Лечение тяжелой бронхиальной астмы». По результатам обсуждения экспертами мультидисциплинарной рабочей группы по бронхиальной астме (БА) обобщены доказательные данные и сформулированы рекомендации в форме ответов на 6 конкретных вопросов, которые касались применения новых лекарственных препаратов для лечения тяжелой БА, в особенности биологических препаратов для лечения БА Т2-эндотипа, М-холиноблокаторов и макролидов, а также биомаркеров для прогнозирования ответа на лечение.

Возможность применения метода импульсной осциллометрии (ИОМ) в диагностике ранних изменений функции респираторной системы у больных БА обсуждалась в работе *Н.М.Леонтьевой и соавт.* «Место импульсной осциллометрии в диагностике ранних обструктивных нарушений при бронхиальной астме». По данным спирометрии показано, что нарушения вентиляционной функции легких при БА выявляются у 23 % больных, по данным бодиплетизмографии – у 42 %, при использовании ИОМ – в 72 % случаев, т. е. ИОМ по сравнению со стандартными методами обладает большими чувствительностью и преимуществами при диагностике нарушений функции респираторной системы на ранних стадиях БА.

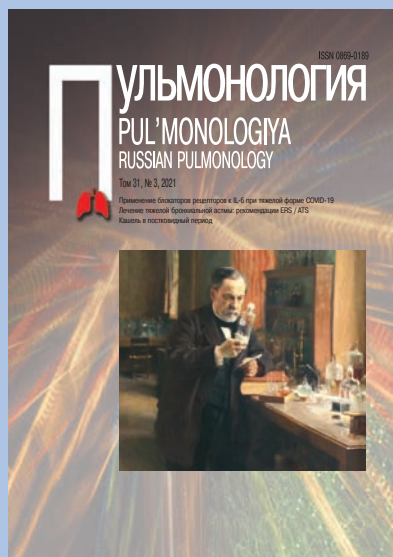
При сравнении различных методов диагностики остеопороза и последовательности их применения в диагностическом алгоритме у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без переломов крупных костей скелета в анамнезе по данным исследования *И.А.Барановой и соавт.* «Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия» продемонстрировано, что оптимальным методом диагностики остеопороза является классическая рентгенденситометрия, которую следует проводить в первую очередь больным с очень тяжелой бронхообструкцией и / или длительно принимающим пероральные глюкокортикостероиды.

В работе *М.Ф.Киняйкина и соавт.* «Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией» представлены одни из первых результатов клинического опыта в нашей стране по использованию антифибротических препаратов по новому показанию – при прогрессирующем фиброзе в рамках аутоиммунных заболеваний. При использовании нинтеданиба при поражении легких на фоне системной склеродермии стабилизировались клинические и функциональные показатели.

Надеемся, что представленные статьи будут полезны специалистам в ежедневной практике.

Зам. главного редактора

С.Н.Авдеев



Альберт Эдельфельт (1885).
«Портрет Пастера».
Музей Орсе, Париж



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
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучуева Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 07.06.2021

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2021

Содержание

Передовая статья

Бобкова С.С., Торин И.Н., Троцанский Д.В., Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н.

Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19
тяжелого течения. 263

Клинические рекомендации

Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A., Gaga M.,
Kellermeyer L., Khurana S., Knight S., McDonald V.M., Morgan R.L., Ortega V.E., Rigau D.,
Subbarao P., Tonia T., Adcock I.M., Bleecker E.R., Brightling C., Boulet L.P., Cabana M.,
Castro M., Chaney P., Custovic A., Djukanovic R., Frey U., Frankemölle B., Gibson P.,
Hamerlijck D., Jarjour N., Konno S., Shen H., Vitary C., Bush A.

Лечение тяжелой бронхиальной астмы: рекомендации Европейского
респираторного общества и Американского торакального общества. 272

Оригинальные исследования

Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А., Аристархова А.М.

Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей:
сравнительный клинико-лабораторный анализ. 296

Логина И.Ю., Каменская О.В., Климова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.

Распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов,
перенесших легочную эндовидеохирургию (по данным одноцентрового регистра) . . 304

Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титовенко И.Н.

Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового
статуса у больных внебольничной пневмонией. 311

Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А.

Место импульсной осцилометрии в диагностике ранних обструктивных
нарушений при бронхиальной астме. 320

Цеймак И.Я., Шойхет Я.Н.

Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромботического риска у больных
хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом
обструктивного апноэ сна в период после обострения. 329

Баранова И.А., Сулейманова А.К., Захарова В.В.

Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью
легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX)
и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. 338

Обзоры

Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.

Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. 348

Клиническая фармакология

Громова О.А., Торин И.Ю., Чучалин А.Г.

О перспективах применения тиамина, пиридоксина и цианокобаламина
в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. 355

Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.

Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония
бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной
болезни легких. 365

Заметки из практики

Фесенко О.В.

Кашель в постковидный период: клинические наблюдения. 375

Черничко Н.В., Лагуева И.Д., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М., Близунов О.П.,
Солодкий В.А.

Сложности дифференциальной диагностики первичной диффузной
В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы легкого. 384

Кинякин М.Ф., Примаков Н.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А., Фомина А.В.

Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких,
ассоциированного с системной склеродермией. 391

Юбилей

Николай Антонович Дидковский. К 80-летию со дня рождения. 397

Могели Шалвович Хубутия. К 75-летию со дня рождения. 398

Contents

Editorial

- Bobkova S.S., Tyurin I.N., Troshchansky D.V., Avdeikin S.N., Protsenko D.N.**
Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19 263

Clinical guidelines

- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A., Gaga M., Kellermeyer L., Khurana S., Knight S., McDonald V.M., Morgan R.L., Ortega V.E., Rigau D., Subbarao P., Tonia T., Adcock I.M., Bleecker E.R., Brightling C., Boulet L.P., Cabana M., Castro M., Chanez P., Custovic A., Djukanovic R., Frey U., Frankemölle B., Gibson P., Hamerlijnck D., Jarjour N., Konno S., Shen H., Vitary C., Bush A.**
Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline 272

Original studies

- Leshchenko I.V., Tsarkova S.A., Lapshin M.A., Aristarkhova A.M.**
Lung damage caused by COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: Comparative clinical and laboratory analysis. 296
- Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M.**
Prevalence of new coronavirus infection COVID-19 in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy (data from a single-center registry) 304
- Dei A.A., Geltser B.I., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kalinina E.P., Titorenko I.N.**
Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia. 311
- Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P., Solovyeva I.A.**
The place of impulse oscillometry system in the diagnosis of early obstructive disorders associated with asthma 320
- Tseymakh I.Ya., Shoykhet Y.N.**
Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation 329
- Baranova I.A., Suleymanova A.K., Zakharova V.V.**
Diagnosis of osteoporosis in COPD patients: Estimation of the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (FRAX), and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry 338

Reviews

- Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.**
Toll-like receptors in pathophysiology of asthma 348

Clinical pharmacology

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G.**
On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19 355
- Avdeev S.N., Trushenko N.V.**
New triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease 365

Notes

- Fesenko O.V.**
Cough in the post COVID period: clinical examples 375
- Chernichenko N.V., Lagkueva I.Dzh., Murzin Ya.Yu., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P., Solodkiy V.A.**
Challenges in the differential diagnosis of primary diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung 384
- Kiniaikin M.F., Primak N.V., Naumova I.V., Khairzamanova T.A., Fomina A.V.**
Efficacy of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic scleroderma 391

Anniversaries

- Nikolay A. Didkovskiy. To the 80th birthday 397
- Mogeli Sh. Khubutiya. To the 75th birthday 398



Albert Edelfelt, 1885. "Louis Pasteur".
Musée d'Orsay, Paris



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

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 07.06.2021
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 – 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)

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

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)

Гушин 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.Войно-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 – 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)

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 PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

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 Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, 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. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, 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 последилового 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)

Миравилтс 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 биофизики 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 Region Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, 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

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

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинко-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 фтизиопульмонологии 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 фтизиопульмонологии 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.Черноруцкого 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 Phthisiology 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 Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy 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. Shapороva, 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)

Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения

С.С.Бобкова¹ ✉, И.Н.Тюрин^{1,2}, Д.В.Трошанский¹, С.Н.Авдейкин¹, Д.Н.Проценко^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»: 108814, Россия, Москва, поселение Сосенское, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Применение препаратов моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6) рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 для уменьшения «цитокинового шторма». **Целью** исследования явилась оценка связи между применением блокаторов интерлейкина (IL)-6 и риском интубации трахеи у пациентов тяжелого течения COVID-19. **Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены пациенты старше 18 лет, в период 04.11–25.12.20 госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии с подтвержденной НКИ COVID-19, повреждением легочной ткани > 25 %. У всех пациентов проводилась стандартная терапия в соответствии с текущими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, у части пациентов включающая блокаторы IL-6. Первичной конечной точкой являлась необходимость интубации трахеи для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Данные о применении ингибиторов IL-6, исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики, а также информация об интубации трахеи, летальных исходах и продолжительности госпитализации получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (КИС ЕМИАС). Для анализа связи между применением блокаторов IL-6 и конечных точек с поправкой на исходные характеристики применялась многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В исследование включены пациенты ($n = 242$), у 120 (49,5 %) из них применялись блокаторы IL-6. Независимыми предикторами интубации трахеи являлись степень поражения легочной ткани, ферритин и гипергликемия, в то время как применение блокаторов IL-6 не было связано со снижением риска интубации (отношение рисков (ОР) – 0,96; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,63–1,48) и летального исхода (ОР – 1,05; 95%-ный ДИ – 0,69–1,62). По результатам анализа, проведенного в подгруппах, показано, что среди выживших пациентов применение блокаторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня (95%-ный ДИ – 1–6 дней). **Заключение.** Продemonстрировано, что применение блокаторов IL-6 не связано со снижением риска необходимости интубации и ИВЛ и летального исхода. Среди выживших пациентов применение блокаторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации. Данные результаты могут иметь значение в условиях высокой загруженности стационаров в период пандемии.

Ключевые слова: моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6, новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония, отделение реанимации и интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: С.С.Бобкова, И.Н.Тюрин, Д.В.Трошанский, Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271

Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19

Svetlana S. Bobkova¹ ✉, Igor N. Tyurin^{1,2}, Dmitry V. Troshchansky¹, Sergey N. Avdeikin¹, Denis N. Protsenko^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department: ul. Sosensky Stan 8, poselenie Sosenskoe, pos. Kommunarka, Moscow, 108814, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University): ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The use of monoclonal antibodies against interleukin-6 (IL-6) receptors is considered as a potential method of treatment and prevention of complications of the new coronavirus infection 2019 (COVID-19), based on reducing the intensity of the cytokine storm. **The aim.** To assess the relationship between the use of IL-6 blockers and the risk of tracheal intubation in patients with severe pneumonia associated with COVID-19. **Methods.** The retrospective cohort study included patients over 18 years of age admitted to the intensive care unit (ICU) with confirmed COVID-19 infection, lung tissue damage of at least 25% between November 4, 2020 and December 25, 2020. All patients underwent standard therapy in accordance with the current recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, including IL-6 blockers in some patients. The primary endpoint was tracheal intubation and initiation of mechanical ventilation (MV). Data on the use of IL-6 inhibitors, baseline demographic, clinical and laboratory characteristics, as well as information on tracheal intubation, fatal outcomes and length of hospitalization were obtained from the unified medical information and analytical system of the city of Moscow. To analyze the relationship between the use of IL-6 blockers and endpoints adjusted for baseline characteristics, a multivariate Cox proportional hazards model was used. **Results.** The study included 242 patients, in 120 (49.5%) of them IL-6 blockers were used. The independent predictors of tracheal intubation were the degree of lung tissue damage, ferritin and diabetes, while the use of IL-6 blockers was not associated with a decrease in the risk of intubation: hazard ratio (HR) 0.96 (95% confidence interval [CI] 0.63 – 1.48) and death: HR 1.05 (95% CI 0.69 – 1.62). Subgroup analysis showed that, among surviving patients, the use of IL-6 blockers was associated with an average decrease in hospital stay by 3 days (95% CI 1 – 6 days). **Conclusion.** The use of IL-6 blockers was not associated with a decrease in the risk of tracheal intubation or death. Among surviving

patients, the use of IL-6 blockers was associated with a decrease in the length of hospital stay. These findings may contribute to medical decision making during COVID-19 pandemic associated high hospital workload.

Key words: monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors, novel coronavirus infection COVID-19, pneumonia, intensive care unit, artificial lung ventilation.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. There was no funding for the work.

For citation: Bobkova S.S., Tyurin I.N., Troshchansky D.V., Avdeikin S.N., Protsenko D.N. Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 263–271 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271

В настоящее время продолжается поиск эффективных методов лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 и предотвращения ее осложнений [1].

По многочисленным данным показана мультиорганный характер поражения при COVID-19, однако патофизиология данного состояния изучена недостаточно [2]. Известно, что COVID-19 характеризуется гипервоспалительным ответом, ассоциированным преимущественно с поражением респираторной системы. Заболевание вызывает разрушение альвеолярных эпителиальных клеток, активацию иммунной системы и нарушение регуляции адаптивных иммунных ответов, включая высвобождение провоспалительных цитокинов [3]. В частности, интерлейкин (IL)-6 высвобождается в ответ на инфекцию и приобретает значение важнейшего провоспалительного цитокина [4]. Таким образом, возможно, IL-6 является ключевым компонентом т. н. «цитокинового шторма», который играет важную роль в прогрессировании респираторной и полиорганной недостаточности. Блокирование воспалительного ответа как возможность для снижения органного повреждения и улучшения клинического исхода представляется обоснованной [5].

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1, направленное как против растворимых, так и мембраносвязанных форм рецептора IL-6 [4]. Олокизумаб селективно связывается с человеческим IL-6 и эффективно нейтрализует эффекты IL-6 *in vivo* и *in vitro*. Левилимаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору IL-6, связывается и блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6.

Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить или уменьшить развитие IL-6-ассоциированного провоспалительного каскада, в т. ч. препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов.

Прогрессирование воспалительного процесса у пациентов с COVID-19 связано с нарушением респираторной функции, что зачастую требует эскалации респираторной поддержки, интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В настоящее время процент отлучения от инвазивной механической вентиляции по-прежнему остается ничтожно низким [6]. В то же время перевод на ИВЛ является предиктором неблагоприятного исхода, особенно у пациентов старше 65 лет [7, 8].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка связи между применением ингибиторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены пациенты ($n = 242$) с тяжелым течением COVID-19, получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии временного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» в период 04.11–25.12.20. Средний возраст составил 65 лет, мужчины были моложе женщин в среднем на 5 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2–8 лет; $p < 0,001$). Стандартную терапию ингибиторами рецепторов к IL-6 получали 120 (49,5 %) больных.

С учетом ретроспективного характера исследования одобрение локального этического комитета не потребовалось, получено добровольное информированное согласие пациентов на использование обезличенных данных в научных целях.

Когорта пациентов, получавших блокаторы IL-6, сформирована на основании больничной электронной системы, содержащей обоснование и назначение лечащего врача. Сформирована также контрольная когорта пациентов, не получавших блокаторы IL-6. Все пациенты, получавшие лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии в указанные даты, но не фигурировавшие в списке получавших блокаторы IL-6, были последовательно пронумерованы от 1 до 1 026. Из данной совокупности случайным образом отобраны пациенты ($n = 122$) путем применения последовательности случайных чисел, сформированной без замещения командой «sample» языка программирования R. Дополнительно в историях болезни всех пациентов верифицировано наличие протокола врачебной комиссии по назначению блокаторов IL-6, что послужило дополнительной проверкой факта применения препаратов. После формирования обеих когорт из Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (КИС ЕМИАС) извлекались демографические, исходные клинические характеристики, лабораторные данные, а также информация об интубации трахеи, летальном исходе или выписки из стационара. Пациенты, включенные в исследование, получали тоцилизумаб ($n = 58$) (торговое наименование – Актемра), левилимаб (Илсира) ($n = 57$), олокизумаб (Артлегия) ($n = 5$).

Критерии включения:

- НКИ, подтвержденная путем качественного определения РНК β -коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции;
- двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии с поражением $> 25\%$ ткани легкого, подтвержденным методом компьютерной томографии (КТ);
- самостоятельное дыхание с потребностью в неинвазивной респираторной поддержке в течение ≥ 24 ч с момента поступления.

Критерии исключения:

- бактериальная или грибковая инфекция с подтвержденным источником инфекции.

Все пациенты, получавшие стационарное лечение в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы, получали стандартную терапию в соответствии с клиническим протоколом лечения COVID-19 [9].

Показаниями для назначения блокаторов IL-6 служили ≥ 2 признаков:

- снижение показателя пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 93\%$;
- превышение нормальных значений С-реактивного белка (СРБ) в 10 раз или рост уровня СРБ в 3 раза на 7–12-й день заболевания;
- лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ в течение 3–5 дней;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$.

Респираторная поддержка проводилась согласно текущим клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов России [10]. В частности, использовался следующий пошаговый подход к эскалации респираторной терапии:

1. Стандартная оксигенотерапия с потоком кислорода до 10–12 л / мин.
2. Высокопоточная назальная инсuffляция согретым потоком воздушно-кислородной смеси до 60 л / мин.
3. Неинвазивная ИВЛ с поддержкой давлением на вдохе 8–10 см вод. ст. и концентрацией кислорода на вдохе 60–100 %.
4. ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха 10–12 см вод. ст. при малорекрутабельных легких, выше — при высокой рекрутабельности и ожирении.

Абсолютными показаниями для интубации трахеи и перевода на ИВЛ являлись апноэ, остановка кровообращения, нарушения сознания (возбуждение, делирий, оглушение, сопор, кома), нарушения глотания, кашлевого толчка, парез голосовых складок. После интубации у всех пациентов использовался дыхательный объем ≤ 8 мл / кг идеальной массы тела.

Статистический анализ. Количественные признаки представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, если не указано иное, и сравнивались с применением теста Стьюдента для несвязанных выборок и / или расчета межгрупповой разницы и соответствующего 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Качественные признаки представлены как абсолютные и относительные величины, их сравнение выполня-

лось с применением точного теста Фишера и / или расчета разницы абсолютных рисков и соответствующего 95%-ного ДИ при величине математического ожидания ≤ 10 . Для оценки связи между переменными применялся линейный либо логистический регрессионный анализ, что определялось типом зависимой переменной.

Для анализа необходимости интубации и летального исхода использовался анализ выживаемости с построением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. С этой целью для каждого пациента определен период нахождения в зоне риска наступления события (дни) с момента госпитализации до окончания периода наблюдения (наступления события либо выписки из стационара). Время до события представлено как медиана (25-й, 75-й процентиля). Для оценки достоверности различий функций выживаемости использовался лог-ранк-тест. Кроме того, для интубации трахеи, летального исхода и выписки из стационара выполнен анализ конкурирующих рисков с применением теста Грея.

Для выявления факторов риска (предикторов) интубации трахеи и летального исхода использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Выявленные в ходе однофакторного анализа потенциальные предикторы использовались для формулирования итоговой многофакторной модели путем ручного пошагового включения переменных (с точкой отсечки $p = 0,1$). Результаты регрессионного анализа представлены как отношение рисков (ОР) и соответствующий 95%-ный ДИ.

Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки I типа $< 5\%$. Все анализы выполнены с применением языка R (R Core Team, 2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>).

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. В большинстве случаев отмечено тяжелое течение пневмонии. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Больные контрольной и экспериментальной групп были сопоставимы по возрасту, полу и коморбидной патологии.

Интубация трахеи не потребовалась в 40,9 % (95%-ный ДИ — 28,2–59,5 %) случаев у лиц группы, в которой применялись ингибиторы IL-6 и в 36,6 % (95%-ный ДИ — 22,8–58,6 %) случаев — у пациентов контрольной группы (разница абсолютных рисков — 3,5 %; 95%-ный ДИ — 8,6–15,4 %). Статистически достоверных различий не выявлено (рис. 1). Медиана времени до интубации трахеи составила 9 (7; 15) дней среди пациентов, получавших блокаторы рецепторов IL-6, и 11 (6; 17) дней — у лиц контрольной группы (см. рис. 1).

С учетом относительно большего числа цензурированных наблюдений, отражающих выписку пациентов из стационара, в группе лиц, у которых

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов; n (%)
Table 1
Patient baseline characteristics; n (%)

Характеристика	Ингибиторы IL-6 n = 120	Контроль n = 122	p
Пол:			
• женский	62 (51,6)	64 (52,8)	0,79
• мужской	58 (48,3)	58 (47,1 %)	
Возраст, годы:	65,3 ± 11,9	66,2 ± 11,7	0,56
• 18–44	8 (6,6)	7 (5,7)	0,79
• 45–59	19 (15,8)	26 (21,3)	0,32
• 60–74	67 (55,8)	63 (51,6)	0,52
• 75–90	26 (21,6)	27 (22,1)	0,99
Степень поражения ткани легких по КТ:			
• II (25–50 %)	37 (30,8)	47 (38,2)	0,22
• III (50–75 %)	52 (43,3)	41 (33,3)	0,14
• IV (> 75 %)	31 (25,8)	35 (28,4)	0,66
Сопутствующая патология:			
• сахарный диабет	50 (41,6)	46 (37,3)	0,81
• гипертоническая болезнь	97 (80,8)	83 (67,4)	0,02
• онкологическое заболевание	11 (9,1)	13 (10,5)	0,67
Лабораторные показатели:			
• С-реактивный белок, мг / л	167 ± 81	153 ± 76	0,17
• D-димер, нг / л	4 771 ± 15 599	3 461 ± 6 065	0,41
• ферритин, мкг / л	896 ± 913	936 ± 962	0,75

Примечание: КТ – компьютерная томография; качественные переменные представлены как относительные значения, n (%); количественные переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение; данные отсутствуют: * – у 16; ** – у 12 пациентов.

Note: qualitative variables as absolute and (in parentheses) relative, abs. (%); quantitative variables as mean ± standard deviation; no data: * – in 16; ** – in 12 patients.

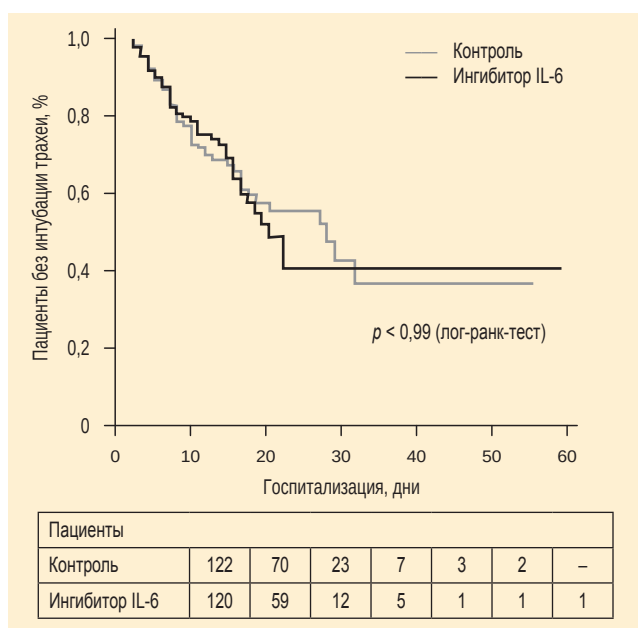


Рис. 1. Отсутствие необходимости интубации у пациентов, получавших ингибитор IL-6, и лиц контрольной группы

Figure 1. No need for intubation in patients treated with an IL-6 inhibitor and patients in the control group

применялись ингибиторы IL-6 (см. рис. 1), сделано предположение, что вмешательство может быть связано с сокращением продолжительности госпитализации. Для проверки этой гипотезы выполнен анализ конкурирующих рисков, по данным которого интубация трахеи и выписка из стационара рассматривались как конкурирующие события (рис. 2). Несмотря на тенденцию к более ранней выписке у пациентов, получавших блокаторы IL-6, по данным анализа статистическая достоверность данной связи не подтверждена ($p = 0,37$).

Независимыми факторами риска интубации трахеи явились степень поражения легких по данным КТ, уровень ферритина и сахарный диабет (табл. 2). Применение ингибиторов IL-6 не было статистически достоверно связано с риском интубации трахеи.

В группе больных, у которых применялись ингибиторы IL-6, выживаемость составила 32,2 % (95%-ный ДИ – 19,5–53,4 %), у лиц контрольной группы – 27,6 % (95%-ный ДИ – 14,7–52,0 %) ($p = 0,72$) (рис. 3). Медиана времени наблюдения составила 11 (7, 15) и 12 (8, 18) дней соответственно. По данным анализа конкурирующих рисков показано отсутствие достоверной связи между применением ингибиторов IL-6

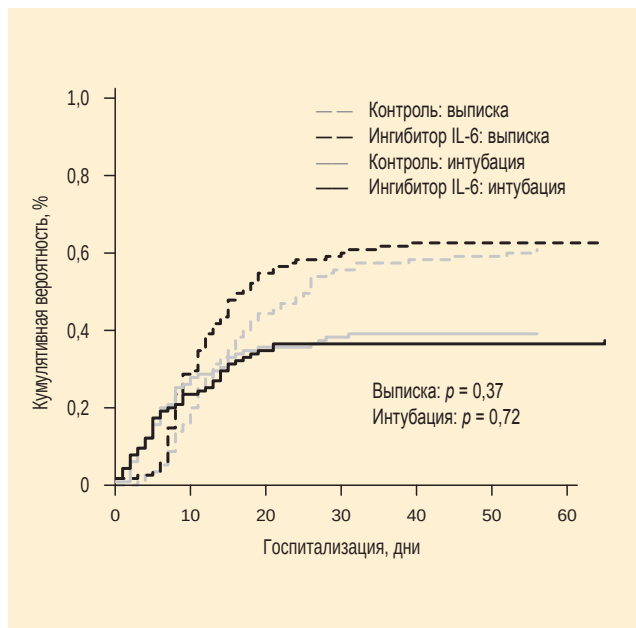


Рис. 2. Анализ конкурирующих рисков — интубация трахеи и выписка из стационара

Figure 2. Competing risk analysis: tracheal intubation and hospital discharge

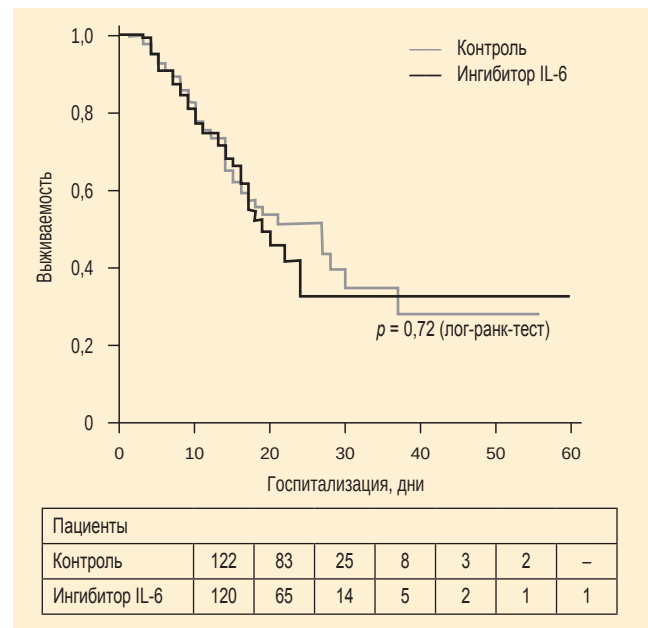


Рис. 3. Выживаемость пациентов, получавших ингибитор IL-6, и лиц контрольной группы

Figure 3. Survival among patients treated with an IL-6 inhibitor and patients in the control group

Таблица 2
Факторы риска интубации трахеи

Table 2
Risk factors for tracheal intubation

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-ный ДИ)	p	ОР (95%-ный ДИ)	p
Возраст (+1 год)	1,01 (0,99–1,03)	0,25		
Мужской пол по сравнению с женским	1,32 (0,87–2,00)	0,18		
Продолжительность симптомов перед госпитализацией (+1 день)	1,01 (0,95–1,08)	0,72		
Степень поражения ткани легких по КТ:				
• III vs II	1,12 (0,63–1,99)	0,68	0,85 (0,47–1,55)	0,60
• IV vs II	2,41 (1,42–4,10)	0,001	2,20 (1,30–3,75)	0,003
• IV vs III	2,15 (1,32–3,51)	0,002	2,58 (1,55–4,30)	< 0,001
Ферритин (+100 мкг / л)	1,02 (1,01–1,04)	0,006	1,02 (1,01–1,04)	0,01
С-реактивный белок (+10 мг / л)	1,02 (1,01–1,05)	0,07		
D-димер (+100 нг / мл)	1,00 (0,99–1,01)	0,79		
Сахарный диабет	1,52 (1,01–2,31)	0,046	1,59 (1,02–2,45)	0,048
Артериальная гипертензия	1,71 (0,98–2,99)	0,057	1,27 (0,69–2,35)	0,43
Онкологическое заболевание	1,15 (0,60–2,23)	0,66		
Применение ингибитора IL-6:	0,99 (0,66–1,51)	0,98	0,96 (0,63–1,48)	0,87
• тоцилизумаб	0,77 (0,45–1,35)	0,37		
• левилимаб	1,19 (0,73–1,97)	0,47		
• олокизумаб	1,95 (0,47–8,11)	0,35		

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

и длительностью госпитализации (рис. 4). Предикторы летального исхода совпали с факторами риска интубации трахеи, достоверной связи между применением ингибиторов IL-6 и риском летального исхода не выявлено (табл. 3).

По результатам субгруппового анализа, включавшего только выживших пациентов, показано, что использование блокаторов рецепторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня (95%-ный ДИ – 1–6 дней; $p = 0,02$).

Таблица 3
Факторы риска летального исхода
Table 3
Risk factors of death

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-ный ДИ)	p	ОР (95%-ный ДИ)	p
Возраст (+1 год)	1,01 (0,99–1,03)	0,32		
Мужской пол по сравнению с женским	1,29 (0,86–1,96)	0,21		
Продолжительность симптомов перед госпитализацией (+1 день)	1,01 (0,95–1,08)	0,64		
Степень поражения ткани легких по КТ:				
III vs II	1,08 (0,61–1,92)	0,77	0,86 (0,48–1,57)	0,63
IV vs II	2,13 (1,25–3,62)	0,005	1,98 (1,17–3,39)	0,01
IV vs III	1,96 (1,21–3,20)	0,006	2,29 (1,38–3,82)	0,001
Ферритин (+100 мкг / л)	1,02 (1,01–1,04)	0,01	1,02 (1,01–1,04)	0,03
С-реактивный белок (+10 мг / л)	1,02 (1,00–1,05)	0,10		
D-димер (+100 нг / мл)	1,00 (0,99–1,00)	0,78		
Сахарный диабет	1,46 (0,97–2,21)	0,07	1,44 (0,92–2,27)	0,11
Артериальная гипертензия	1,55 (0,89–2,72)	0,11	1,17 (0,64–2,18)	0,59
Онкологическое заболевание	1,36 (0,70–2,64)	0,36		
Применение ингибитора IL-6:	1,07 (0,71–1,64)	0,72	1,05 (0,69–1,62)	0,80
• тоцилизумаб	0,84 (0,48–1,46)	0,53		
• левилимаб	1,29 (0,78–2,13)	0,31		
• олокизумаб	2,50 (0,60–0,48)	0,21		

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

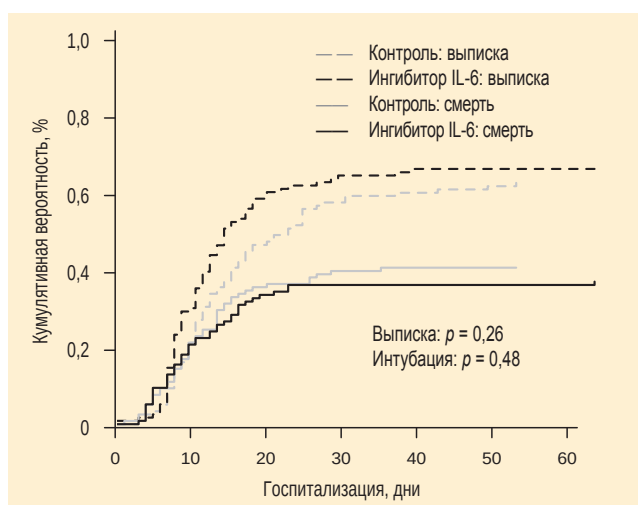


Рис. 4. Анализ конкурирующих рисков: летальный исход и выписка из стационара

Figure 4. Competing risk analysis: death and hospital discharge

Обсуждение

По результатам ретроспективного когортного исследования у пациентов ($n = 242$) с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии временного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»,

статистически достоверной связи между применением ингибиторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода не обнаружено. Предикторами неблагоприятного исхода явились степень тяжести поражения легочной ткани, исходный уровень ферритина и сахарный диабет. Тенденция к более ранней выписке, связанная с применением блокаторов IL-6, приобрела статистическую достоверность только у выживших пациентов.

Теоретическое обоснование применения ингибиторов IL-6 для лечения пациентов с COVID-19 заключается в снижении выраженности «цитокинового шторма» [11, 12], что может предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности и перевод на ИВЛ.

По данным исследования COVACTA, у пациентов с COVID-19 тяжелого течения ($n = 452$), 38 % из которых были интубированы на момент включения в исследование, продемонстрированы отсутствие эффекта препарата тоцилизумаб на клинический статус и 28-дневная выживаемость. Однако по результатам субгруппового анализа показано, что у лиц на спонтанном дыхании применение препарата тоцилизумаб связано с достоверным снижением риска неблагоприятного исхода (комбинированная точка, включавшая смерть, интубацию трахеи, ухудшение клинического статуса и т. п.). Как и в данном исследовании, применение препарата тоцилизумаб связано с тенденцией к снижению продолжительности госпитализации [13]. Стоит отметить, что в исследовании COVACTA только 34 % пациентов, получавших тоцилизумаб, и 52 % лиц

контрольной группы получали глюкокортикостероиды (ГКС), при этом отмечены затруднения как при экстраполяции результатов на широкую популяцию пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, так и при сравнении с результатами других исследований.

По результатам недавнего двойного слепого рандомизированного исследования *J.H.Stone et al.*, у 243 пациентов, 20 % из которых были госпитализированы в отделение реанимации, при применении препарата тоцилизумаб не отмечено снижения риска интубации трахеи и летального исхода по сравнению с лицами контрольной группы [14].

Похожие результаты получены по данным открытого рандомизированного исследования с участием больных ($n = 129$) COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. При применении препарата тоцилизумаб не установлено улучшения клинического исхода (ИВЛ или смерть) по сравнению со стандартной терапией. Исследование прекращено досрочно в связи с повышенным риском летального исхода в группе пациентов, получавших тоцилизумаб (17 %), по сравнению с лицами контрольной группы (3 %) [15].

Результаты данной работы согласуются с таковыми рандомизированных исследований, по итогам которых установлено отсутствие эффекта ингибиторов IL-6 на необходимость интубации трахеи и летального исхода у больных COVID-19. В совокупности имеющиеся данные ставят под сомнение гипотезу о возможности улучшения клинического исхода у пациентов данной категории путем воздействия на развитие «цитокинового шторма» [16, 17].

По данным недавнего систематического обзора и метаанализа проанализирован профиль маркеров воспаления при различных критических состояниях, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), не связанный с COVID-19, сепсис и синдром «цитокинового шторма». Показано, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения значительно менее выражено по сравнению с таковым у лиц с ОРДС, сепсисом и синдромом «цитокинового шторма». Напротив, нецитокиновые биомаркеры, включая D-димер, СРБ и ферритин, повышены в сопоставимой или большей степени у больных COVID-19 [2].

Таким образом, ожидаемая эффективность блокаторов IL-6 при улучшении клинических исходов не продемонстрирована, что может быть связано с изначально переоцененной ролью «цитокинового шторма» в органном повреждении при COVID-19.

Таким образом, вновь указывается на недостаточную изученность патофизиологии COVID-19. При этом подчеркивается, что таргетные препараты, эффективность которых не доказана, не должны использоваться в рутинной клинической практике [2].

Ограничения существующих исследований не позволяют с уверенностью отвергнуть эффективность ингибиторов IL-6 в лечении COVID-19-связанной пневмонии, а также опровергнуть роль «цитокинового шторма» в патофизиологии органных повреждений у пациентов этой категории [3, 12]. В настоящий момент этот факт подчеркивается специалистами

Американского общества инфекционных болезней, которые не рекомендуют использовать тоцилизумаб у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС вне клинических исследований [2].

В то же время доказанная эффективность ГКС у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке [18], подтверждает роль чрезмерной воспалительной реакции в развитии осложнений и смертности от COVID-19 [4, 8, 15]. Согласно полученным данным, введение блокаторов IL-6 может рассматриваться в качестве «метода отчаяния» при неэффективности ГКС [2, 19].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования следует интерпретировать в свете ограничений, связанных с его ретроспективным дизайном. В частности, в отсутствие рандомизации осталась неизученной причинно-следственная связь между применением блокаторов IL-6 и клиническим исходом. Таким образом, выводы, полученные по результатам работы, ограничиваются связью между применением блокаторов IL-6 и клиническими событиями и исключают спекуляции об эффективности и безопасности препаратов указанного класса. Кроме того, несмотря на выполненную коррекцию анализа с учетом исходных характеристик пациентов, остается вероятность неучтенного эффекта факторов риска, не включенных в анализ в связи с недоступностью данных. Наконец, по результатам исследования осталась неизученной связь между применением блокаторов IL-6 и динамикой маркеров воспаления, что могло бы помочь при интерпретации результатов.

Несмотря на ограничения, по данным исследования выявлено отсутствие связи между применением блокаторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, что в совокупности с данными других работ может быть использовано для принятия решений в клинической практике и формулирования гипотез и планирования будущих исследований.

Литература

1. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 20–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
2. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (12): 1233–1244. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
3. Biran N., Ip A., Ahn J. et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e603–612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
4. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 – Preliminary report. *medRxiv*. [Posted: January 09, 2021]. DOI: 10.1101/2021.01.07.21249390.
5. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

6. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
7. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Анциферов М.Б., Белевский А.С., Буланов А.Ю. и др. (ред.) Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. Доступно на: <https://mosgorzdrav.ru>
10. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
11. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172.
12. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog. Immun.* 2020; 5 (1): 327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392.
13. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e592. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
14. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
15. Veiga V.C., Prats J.A.G.G., Farias D.L.C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021; 372: n84. DOI: 10.1136/bmj.n84.
16. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Internal Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
17. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао М.Ю. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; (4): 17–25. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.
18. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
19. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
20. Biran N., Ip A., Ahn J. et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e603–612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
21. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 – Preliminary report. *medRxiv.* [Posted: January 09, 2021]. DOI: 10.1101/2021.01.07.21249390.
22. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
23. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
25. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
26. Antsiferov M.B., Belevskiy A.S., Bulanov A.Yu. et al. (eds.) [Clinical protocol for the treatment of patients with the new coronavirus infection COVID-19 who are inpatient treatment in medical organizations of the state health care system of the city of Moscow]. Moscow: GBU “NIIOZMM DZM”; 2020. Available at: <https://mosgorzdrav.ru> (in Russian).
27. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. [Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”)]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (in Russian).
28. Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P. et al. [Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172 (in Russian).
29. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog. Immun.* 2020; 5 (1): 327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392.
30. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e592. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
31. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
32. Veiga V.C., Prats J.A.G.G., Farias D.L.C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021; 372: n84. DOI: 10.1136/bmj.n84.
33. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Internal Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
34. Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao M.Yu. et al. [Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 admitted to ICU: a retrospective cohort study]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2020; (4): 17–25. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25 (in Russian).
35. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
36. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.

Поступила: 16.03.21
Принята к печати: 15.04.21

References

1. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 20–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
2. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (12): 1233–1244. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.

Received: March 16, 2021
Accepted for publication: April 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Бобкова Светлана Сергеевна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (977) 407-38-07; e-mail: dr.icu713@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4305>)

Svetlana S. Bobkova, Head of Reanimation and Intensive Care Department, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (977) 407-38-07; e-mail: dr.icu713@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4305>)

Тюрин Игорь Николаевич — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части на территории Коммунарка Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 102-95-74; e-mail: Tyurin.dti@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Igor N. Tyurin, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for the medical part on the territory of Kommunarka, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department, Associate Professor of Anesthesiology and Reanimatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); tel.: (903) 102-95-74; e-mail: Tyurin.dti@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Трошчанский Дмитрий Витальевич — д. м. н., руководитель информационно-аналитического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая боль-

ница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (915) 089-94-41; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Dmitry V. Troshchansky, Doctor of Medicine, Head of Information and Analytical Center, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (915) 089-94-41; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Авдейкин Сергей Николаевич — к. м. н., заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (929) 676-94-29; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Sergey N. Avdeikin, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (929) 676-94-29; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Проценко Денис Николаевич — к. м. н., главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 901-30-30; e-mail: drprotsenko@me.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>)

Denis N. Protsenko, Candidate of Medicine, Chief freelance specialist in anesthesiology resuscitation, Chief Physician, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department, Head of Anesthesiology and Reanimatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); tel.: (909) 901-30-30; e-mail: drprotsenko@me.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>)

Участие авторов

Бобкова С.С. — сбор и обработка материала, написание текста

Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Трошчанский Д.В. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Bobkova S.S. — collection and processing of material, text writing

Protsenko D.N., Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Troshchansky D.V. — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Лечение тяжелой бронхиальной астмы: рекомендации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества

Fernando Holguin^{1, a}, Juan Carlos Cardet^{2, b}, Kian Fan Chung³, Sarah Diver⁴, Diogenes S. Ferreira^{5, 6}, Anne Fitzpatrick⁷, Mina Gaga^{8, c}, Liz Kellermeyer^{9, d}, Sandhya Khurana¹⁰, Shandra Knight⁹, Vanessa M. McDonald¹¹, Rebecca L. Morgan¹², Victor E. Ortega¹³, David Rigau¹⁴, Padmaja Subbarao¹⁵, Thomy Tonia¹⁶, Ian M. Adcock¹⁷, Eugene R. Bleeker¹⁸, Chris Brighling¹⁹, Louis-Philippe Boulet²⁰, Michael Cabana²¹, Mario Castro²², Pascal Chanez²³, Adnan Custovic²⁴, Ratko Djukanovic²⁵, Urs Frey²⁶, Betty Frankemölle²⁷, Peter Gibson^{28, e}, Dominique Hamerlijnck^{27, f}, Nizar Jarjour⁹, Satoshi Konno³⁰, Huahao Shen³¹, Cathy Vitary³², Andy Bush^{33, j}

¹ Кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Университет Колорадо, Денвер (Колорадо, США)

² Кафедра аллергологии и иммунологии, Университет Южной Флориды, Тампа (Флорида, США)

³ Отделение экспериментальной медицины и исследований, Национальный институт сердца и легкого, Имперский колледж Лондона (Лондон, Великобритания)

⁴ Отделение респираторной биомедицины, Университет Лейчестера (Лейчестер, Великобритания)

⁵ Отделение аллергологии и иммунологии, Больнично-клинический комплекс, Федеральный университет Параны (Куритиба, Бразилия)

⁶ Школа общественного здоровья и профилактической медицины, Университет Монаша (Мельбурн, Австралия)

⁷ Отделение пульмонологии, аллергологии и иммунологии, муковисцидоза и сна, Университет Эмори, Атланта (Джорджия, США)

⁸ Отделение респираторной медицины и центр бронхиальной астмы, Торакальный госпиталь (Афины, Греция)

⁹ Биомедицинская библиотека, Больница «Национальное еврейское здоровье», Денвер (Колорадо, США)

¹⁰ Кафедра пульмонологии и критических состояний, Университет Рочестера, Рочестер (Нью-Йорк, США)

¹¹ Школа медицинских сестер, Университет Ньюкасла (Ньюкасл, Австралия)

¹² Кафедра методов исследования здоровья, доказательных данных и оценки воздействия, Университет Макмастера, Гамильтон (Онтарио, Канада)

¹³ Кафедра пульмонологии, медицины критических состояний, аллергических и иммунологических заболеваний, Медицинская школа Уэйк-Форест, Уинстон-Сейлем (Северная Каролина, США)

¹⁴ Ибероамериканский центр Кохрейна (Барселона, Испания)

¹⁵ Педиатрическое отделение, Больница СикКидс, Торонто (Онтарио, Канада)

¹⁶ Институт социальной и профилактической медицины, Университет Берна (Берн, Швейцария)

¹⁷ Группа молекулярно-клеточной биологии, Национальный институт сердца и легкого, Имперский Колледж Лондона (Лондон, Великобритания)

¹⁸ Отделение генетики, кафедра геномики и точной медицины, Университет Аризоны, Тусон (Аризона, США)

¹⁹ Отделение респираторных исследований, Университет Лейчестера (Лейчестер, Великобритания)

²⁰ Отделение респираторной медицины, Университет Лавала (Квебек, Канада)

²¹ Отделение общей педиатрии, Калифорнийский университет Сан-Франциско, Сан-Франциско (Калифорния, США)

^a сопредседатель со стороны ATS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0979-8234>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-4828>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9949-6012>

^d ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6115-4343>

^e ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5865-489X>

^f ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8464-0547>

^j сопредседатель со стороны ERS

- ²² Кафедра пульмонологии и медицины критических состояний, Вашингтонский университет, Сент-Луис (Миссури, США)
- ²³ Кафедра респираторных заболеваний, Университет Экс-Марсель (Марсель, Франция)
- ²⁴ Кафедра педиатрических аллергических заболеваний, Национальный институт сердца и легкого, Имперский колледж Лондона (Лондон, Великобритания)
- ²⁵ Отделение респираторных биомедицинских исследований, Университет Саутгемптона (Саутгемптон, Великобритания)
- ²⁶ Кафедра педиатрии, Университетская детская больница (Базель, Швейцария)
- ²⁷ Европейский легочный фонд (Лозанна, Швейцария)
- ²⁸ Школа медицины и общественного здоровья, Университет Ньюкасла (Ньюкасл, Австралия)
- ²⁹ Отделение пульмонологии и медицины критических состояний, Университет Висконсина, Мадисон (Висконсин, США)
- ³⁰ Отделение респираторной медицины, факультет медицины и Высшая медицинская школа, Университет Хоккайдо (Хоккайдо, Япония)
- ³¹ Кафедра респираторной медицины и медицины критических состояний, Вторая больница при медицинском факультете Чжэцзянского университета (Ханчжоу, Китай)
- ³² Институт бронхиальной астмы, Университет Питтсбурга, Питтсбург (Пенсильвания, США)
- ³³ Кафедра педиатрии, Имперский колледж Лондона, Национальный институт сердца и легкого (Лондон, Великобритания)

✉ Fernando Holguin, CU Anschutz Research Complex II, 12700 East 19th Avenue, 9C03, Aurora, CO 80045, США; e-mail: fernando.holguin@ucdenver.edu

Резюме

В документе изложены клинические рекомендации по лечению тяжелой бронхиальной астмы (БА). Проведено подробное обобщение доказательных данных, в т. ч. метаанализов, для анализа всех имеющихся доказательств по вопросам, сформулированным объединенной рабочей группой Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) и Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ. Доказательства оценивались по методике GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Мультидисциплинарной рабочей группой экспертов по БА обсуждались обобщенные доказательные данные и сформулированы рекомендации в форме ответов на 6 конкретных вопросов. После сопоставления желательных и нежелательных последствий, качества доказательных данных, доступности и приемлемости различных вмешательств рабочей группой сформулированы следующие предложения:

- использовать антитела к интерлейкину (IL)-5 и рецептору IL-5 у взрослых больных тяжелой неконтролируемой эозинофильной БА;
- начинать анти-IL-5-терапию у взрослых больных с тяжелой БА при уровне эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл. / мкл;
- использовать пограничные значения для выявления подростков и взрослых с наиболее вероятной эффективностью анти-IgE-терапии при уровне эозинофилов в крови ≥ 260 кл. / мкл и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе $\geq 19,5$ ppb;
- использовать ингаляционный тиотропия бромид у подростков и взрослых с тяжелой БА, не контролируемой терапией 4–5-й степени согласно Глобальной инициативе по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA), или терапию 5-й степени согласно Национальной программе по обучению больных и профилактике БА (*National Asthma Education and Prevention Program* – NAEPP);
- для снижения частоты обострений БА у пациентов с персистирующими симптомами или БА, не контролируемой терапией 5-й степени по GINA или NAEPP, независимо от фенотипа БА, применять пробную долговременную терапию макролидами;
- использовать антитела к IL-4, -13 у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной или глюкокортикостероид-зависимой БА, независимо от уровня эозинофилов в крови.

При появлении новых доказательств эти рекомендации могут быть пересмотрены.

Конфликт интересов. F.Holguin заявляет об отсутствии конфликтов интересов. J.C.Cardet заявляет об отсутствии конфликтов интересов. K.F.Chung получил денежное вознаграждение за участие в заседаниях консультационных советов компаний GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Merck, Boehringer Ingelheim, 4D Pharma, Pieris и Teva относительно лечения бронхиальной астмы, кашля и хронической обструктивной болезни легких, а также получал вознаграждение за выступления на различных мероприятиях. S.Diver заявляет об отсутствии конфликтов интересов. D.S.Ferreira сообщает о получении стипендии MTF 2015-02 от Европейского респираторного общества во время проведения исследования. A.Fitzpatrick заявляет об отсутствии конфликтов интересов. M.Gaga сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний AstraZeneca и Chiesi, грантов от компаний Novartis, Menarini и Elpen, персонального вознаграждения от компаний MSD и BMS, за работу, не относящуюся к представленным рекомендациям. L.Kellermeyer заявляет об отсутствии конфликтов интересов. S.Khurana сообщает о получении грантов от компаний GlaxoSmithKline и Sanofi за работу, не относящуюся к представленным рекомендациям. S.Knight заявляет об отсутствии конфликтов интересов. V.M.McDonald сообщает о получении грантов от компании GlaxoSmithKline, грантов и персонального вознаграждения от компании AstraZeneca, персонального вознаграждения от компании в комиссии по выработке регламента обучения от компании Menarini, не относящихся к представленным рекомендациям. R.L.Morgan заявляет об отсутствии конфликтов интересов. V.E.Ortega заявляет об отсутствии конфликтов интересов. D.Rigau занимает должность методолога Европейского респираторного общества. P.Subbarao заявляет об отсутствии конфликтов интересов. T.Tonia занимает должность методолога Европейского респираторного общества. I.M.Adcock заявляет об отсутствии конфликтов интересов. E.R.Bleecker проводил клинические исследования для своих работодателей, медицинского факультета Уэйк-Форест и Аризонского университета, для компаний AstraZeneca, MedImmune, Boehringer Ingelheim, Genentech, Johnson and Johnson (Janssen), Novartis, Regeneron и Sanofi Genzyme, а также предоставлял платные консультации компаниям AstraZeneca, MedImmune, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron и Sanofi Genzyme, не относящиеся к представленным рекомендациям. C.Brightling сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний GlaxoSmithKline, Novartis, Genentech/Roche, Chiesi, 4D Pharma, Glenmark, Boehringer Ingelheim, Mologic, Gossamer и AstraZeneca/MedImmune, персонального вознаграждения от компаний Sanofi/Regeneron и Teva, не относящихся к представленным рекомендациям. L.P.Boulet сообщает о получении исследовательских грантов за участие в многоцентровых исследованиях компаний AstraZeneca, Boston Scientific, GlaxoSmithKline,

Hoffman La Roche, Novartis, Ono Pharma, Sanofi и Takeda; поддержку исследовательских проектов, заявленных исследователем, от компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck и Takeda; работу в составе консультационных и экспертных советов для компаний AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis и Methapharm; некоммерческих грантов на составление образовательных материалов от компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Frosst и Novartis; вознаграждения за выступления на конференциях от компаний AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck и Novartis; поддержку участия в конференциях и встречах от компаний Novartis и Takeda. M.Cabana сообщает о получении персонального комиссионного вознаграждения за консультации от компаний Genentech и Novartis, не относящихся к представленным рекомендациям. M.Castro получил университетский грант от NIH, Американской пульмонологической ассоциации и PCORI; получил гранты на фармацевтические исследования от компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis и Sanofi-Aventis; является действующим консультантом компаний Aviragen, Boston Scientific, Genentech, Nuvaira, Neutronic, Therabron, Theravance, Vectura, 4D Pharma, VIDA, Mallinckrodt, Teva и Sanofi-Aventis; выступает на конференциях от имени компаний AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Genentech, Regeneron, Sanofi и Teva; и получает лицензионные платежи от компании Elsevier. P.Chanez выступал в роли консультанта компаний Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi, Sanofi и SNCF, входил в состав консультационных советов компаний Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi и Sanofi, получал вознаграждение за проведение лекций от GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi, Boston Scientific и ALK и получал коммерческие гранты от компаний AstraZeneca, ALK и Novartis. A.Custovic сообщает о получении персонального комиссионного вознаграждения за проведение консультации от компаний Novartis, Regeneron/Sanofi, Boehringer Ingelheim и Philips, комиссионного вознаграждения за проведение лекций от компаний Thermo Fisher Scientific и Novartis, не относящихся к представленным рекомендациям. R.Djukanovic сообщает о получении комиссионного вознаграждения за проведение лекций на симпозиумах, организованных компаниями Novartis, AstraZeneca и Teva, консультации для компаний Teva и Novartis в качестве члена экспертного совета, научные дискуссии по вопросам бронхиальной астмы, организованные компанией GlaxoSmithKline; и является сооснователем и действующим консультантом, а также имеет долю акций Synairgen, дочерней компании Саутгемптонского университета. U.Frey сообщает о получении персонального комиссионного вознаграждения за участие в собраниях научного консультационного совета компании GlaxoSmithKline, не относящихся к представленным рекомендациям. B.Frankemölle заявляет об отсутствии конфликтов интересов. P.Gibson сообщает о получении грантов и персонального комиссионного вознаграждения за проведение обучения от компании GlaxoSmithKline, грантов и персонального комиссионного вознаграждения за проведение обучения и лекций от компании AstraZeneca, персонального комиссионного вознаграждения за работу в комиссии по выработке регламента обучения от компаний Novartis и Sanofi, не относящихся к представленным рекомендациям. D.Hamerlijn — независимый пациент-консультант компании Novartis по вовлечению пациентов со стороны Европейской федерации аллергических заболеваний и заболеваний дыхательных путей (EFA); пациент-сопредседатель Регистра больных тяжелой гетерогенной бронхиальной астмой ERS, пациент-ориентированного комитета по экспертизе клинических случаев; член научного консультационного совета Veelbelovende Zorg for ZIN and ZonMw; член научного консультационного совета BENEFIT (нидерландско-бельгийский совместный проект ZonMw-KBC); член консультационной группы пациентов IMI PARADIGM для EPF; член научного консультационного совета для ERA-NET NEURON Biomarkers; пациент-эксперт Нидерландской федерации пациентов и нескольких научных комитетов ZonMw. N.Jarjour сообщает о получении гранта от Национальных институтов здоровья National Institutes of Health; персональных компенсационных вознаграждений за консультации от компаний AstraZeneca и Boehringer Ingelheim, не относящихся к представленным рекомендациям. S.Konno сообщает о получении грантов от компаний AstraZeneca, Kyorin Pharmaceutical, Japan Allergy Foundation, Novartis и Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологии Японии во время проведения исследования. H.Shen заявляет об отсутствии конфликтов интересов. C.Vitari заявляет об отсутствии конфликтов интересов. A.Bush заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность консультативной группе больных тяжелой бронхиальной астмой Европейского пульмонологического фонда, которые излагали взгляды и предпочтения пациентов на телеконференциях, конгрессах ATS и ERS, а также в письменном виде. Они помогли сформулировать и расставить приоритеты по основным вопросам и исходам.

Заявление о спонсорстве. Данная работа финансировалась ERS и ATS. Сведения о финансировании в рамках подготовки настоящей статьи были переданы в реестр финансирования Crossref Funder Registry.

Настоящий документ одобрен исполнительными комитетами ERS (26.08.19) и ATS (14.09.14).

Рекомендации, опубликованные ERS, охватывают данные, полученные в ходе подробного систематического обзора публикаций по самым последним на тот момент исследованиям. Медицинским работникам рекомендуется учитывать эти рекомендации в клинической практике. Однако эти клинические рекомендации подходят не ко всем ситуациям. Медицинские работники обязаны лично свериться с другими источниками соответствующей информации, принимать целесообразные и правильные решения с учетом состояния здоровья конкретного пациента, при необходимости и (или) в соответствующих случаях консультироваться с пациентом и лицом, осуществляющим уход за ним, а также сверяться с правилами и нормами, действующим по отношению к рассматриваемым лекарственным препаратам и медицинским изделиям на момент назначения.

©ERS publications

Объединенная рабочая группа ERS и ATS составляет рекомендации по применению новых лекарственных препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы, в особенности биологических препаратов для лечения T2-эндотипа бронхиальной астмы, М-холиноблокаторов и макролидов, а также биомаркеров для прогнозирования ответа на лечение (<http://bit.ly/2kZLRaD>).

Заявление об отказе от ответственности. Этот переведенный материал не проверялся перед выпуском, поэтому Европейское респираторное общество не несет ответственности ни за какие ошибки, пропуски или неточности в тексте, а также ни за какие их последствия. Воспроизведено с разрешения ©ERS, 2021.

European Respiratory Journal. 2020; 55: 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.

Опубликовано 02.01.20.

Перевод — Чашникова Е.П.

Редактор перевода — к. м. н. Чикина С.Ю.

Для цитирования: Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-20

Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline

Fernando Holguin^{1, a}, Juan Carlos Cardet^{2, b}, Kian Fan Chung³, Sarah Diver⁴, Diogenes S. Ferreira^{5, 6}, Anne Fitzpatrick⁷, Mina Gaga^{8, c}, Liz Kellermeyer^{9, d}, Sandhya Khurana¹⁰, Shandra Knight⁹, Vanessa M. McDonald¹¹, Rebecca L. Morgan¹², Victor E. Ortega¹³, David Rigau¹⁴, Padmaja Subbarao¹⁵, Thomy Tonia¹⁶, Ian M. Adcock¹⁷, Eugene R. Bleeker¹⁸, Chris Brightling¹⁹, Louis-Philippe Boulet²⁰, Michael Cabana²¹, Mario Castro²², Pascal Chanez²³, Adnan Custovic²⁴, Ratko Djukanovic²⁵, Urs Frey²⁶, Betty Frankemölle²⁷, Peter Gibson^{28, e}, Dominique Hamerlijnck^{27, f}, Nizar Jarjour⁹, Satoshi Konno³⁰, Huahao Shen³¹, Cathy Vitary³², Andy Bush^{33, j}

- ¹ Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, University of Colorado, Denver, CO, USA
- ² Allergy and Immunology, University of South Florida, Tampa, FL, USA
- ³ Experimental Studies Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK
- ⁴ Respiratory Biomedical Unit, University of Leicester, Leicester, UK
- ⁵ Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brazil
- ⁶ School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia
- ⁷ Division of Pulmonology Allergy/Immunology, Cystic Fibrosis and Sleep, Emory University, Atlanta, GA, USA
- ⁸ Respiratory Medicine Dept and Asthma Centre, Athens Chest Hospital, Athens, Greece
- ⁹ Biomedical Library, National Jewish Health, Denver, CO, USA
- ¹⁰ Pulmonary Diseases and CriticalCare, University of Rochester, Rochester, NY, USA
- ¹¹ School of Nursing, University of Newcastle, Newcastle, Australia
- ¹² Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ¹³ Pulmonary, Critical Care, Allergy and Immunologic Diseases, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA
- ¹⁴ Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain
- ¹⁵ Dept of Pediatrics, SickKids, Toronto, ON, Canada
- ¹⁶ Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland
- ¹⁷ Molecular Cell Biology Group, National Heart and Lung Institute, Imperial College of London, London, UK
- ¹⁸ Division of Genetics, Genomics and Precision Medicine, University of Arizona, Tucson, AZ, USA
- ¹⁹ Dept of Respiratory Sciences, University of Leicester, Leicester, UK
- ²⁰ Respiratory Medicine, Laval University, Quebec, QC, Canada
- ²¹ Division of General Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA
- ²² Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University, St Louis, MO, USA
- ²³ Dept of Respiratory Diseases, University of Aix-Marseille, Marseille, France
- ²⁴ Paediatric Allergy, National Heart and Lung Institute, Imperial College of London, London, UK
- ²⁵ Respiratory Biomedical Research, University of Southampton, Southampton, UK
- ²⁶ Dept of Pediatrics, University Children's Hospital, Basel, Switzerland
- ²⁷ European Lung Foundation, Lausanne, Switzerland

^a is ATS co-chair; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0979-8234>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-4828>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9949-6012>

^d ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6115-4343>

^e ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5865-489X>

^f ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8464-0547>

^j is ERS co-chair

²⁸ School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, Newcastle, Australia²⁹ Division of Pulmonary and Critical Care, University of Wisconsin, Madison, WI, USA³⁰ Dept of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan³¹ Dept of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China³² Asthma Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA³³ Dept of Paediatrics, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, London, UK✉ Fernando Holguin, CU Anschutz Research Complex II, 12700 East 19th Avenue, 9C03, Aurora, CO 80045, CIIIA; e-mail: fernando.holguin@ucdenver.edu

Abstract

This document provides clinical recommendations for the management of severe asthma. Comprehensive evidence syntheses, including meta-analyses, were performed to summarise all available evidence relevant to the European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force's questions. The evidence was appraised using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach and the results were summarised in evidence profiles. The evidence syntheses were discussed and recommendations formulated by a multidisciplinary Task Force of asthma experts, who made specific recommendations on six specific questions. After considering the balance of desirable and undesirable consequences, quality of evidence, feasibility, and acceptability of various interventions, the Task Force made the following recommendations:

- suggest using anti-interleukin (IL)-5 and anti-IL-5 receptor α for severe uncontrolled adult eosinophilic asthma phenotypes;
- suggest using a blood eosinophil cut-point $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ to guide anti-IL-5 initiation in adult patients with severe asthma;
- suggest considering specific eosinophil ($\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$) and exhaled nitric oxide fraction (≥ 19.5 ppb) cut-offs to identify adolescents or adults with the greatest likelihood of response to anti-IgE therapy;
- suggest using inhaled tiotropium for adolescents and adults with severe uncontrolled asthma despite Global Initiative for Asthma (GINA) step 4 – 5 or National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) step 5 therapies;
- suggest a trial of chronic macrolide therapy to reduce asthma exacerbations in persistently symptomatic or uncontrolled patients on GINA step 5 or NAEPP step 5 therapies, irrespective of asthma phenotype;
- suggest using anti-IL-4/13 for adult patients with severe eosinophilic asthma and for those with severe corticosteroid-dependent asthma regardless of blood eosinophil levels.

These recommendations should be reconsidered as new evidence becomes available.

Conflict of interest. F.Holguin has nothing to disclose. J.C.Cardet has nothing to disclose. K.F.Chung has received honoraria for participating in advisory board meetings of GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Merck, Boehringer Ingelheim, 4D Pharma, Pieris and Teva regarding treatments for asthma, cough and chronic obstructive pulmonary disease and has also been remunerated for speaking engagements. S.Diver has nothing to disclose. D.S.Ferreira reports fellowship MTF 2015-02 from the European Respiratory Society, during the conduct of the study. A.Fitzpatrick has nothing to disclose. M.Gaga reports grants and personal fees from AstraZeneca and Chiesi, grants from Novartis, Menarini and Elpen, personal fees from MSD and BMS, outside the submitted work. L.Kellermeyer has nothing to disclose. S.Khurana reports grants from GlaxoSmithKline and Sanofi, outside the submitted work. S.Knight has nothing to disclose. V.M.McDonald reports grants from GlaxoSmithKline, grants and personal fees for lectures from AstraZeneca, personal fees for educational steering committee work from Menarini, outside the submitted work. R.L.Morgan has nothing to disclose. V.E.Ortega has nothing to disclose. D.Rigau acts as a European Respiratory Society methodologist. P.Subbarao has nothing to disclose. T.Tonia acts as a European Respiratory Society methodologist. I.M.Adcock has nothing to disclose. E.R.Bleecker undertaken clinical trials through his employer, Wake Forest School of Medicine and University of Arizona, for AstraZeneca, MedImmune, Boehringer Ingelheim, Genentech, Johnson and Johnson (Janssen), Novartis, Regeneron and Sanofi Genzyme, and has also served as a paid consultant for AstraZeneca, MedImmune, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron and Sanofi Genzyme, outside the submitted work. C.Brightling reports grants and personal fees from GlaxoSmithKline, Novartis, Genentech/Roche, Chiesi, 4D Pharma, Glenmark, Boehringer Ingelheim, Mologic, Gossamer and AstraZeneca/MedImmune, personal fees from Sanofi/Regeneron and Teva, outside the submitted work. L.-P.Boulet reports research grants for participation in multicentre studies from AstraZeneca, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, Hoffman La Roche, Novartis, Ono Pharma, Sanofi and Takeda; support for research projects submitted by the investigator from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck and Takeda; consulting and advisory board work for AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis and Methapharm; nonprofit grants for production of educational materials from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Frosst and Novartis; conference fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck and Novartis; support for participation in conferences and meetings from Novartis and Takeda. M.Cabana reports personal fees for consultancy from Genentech and Novartis, outside the submitted work. M.Castro receives university grant funding from NIH, American Lung Association and PCORI; receives pharmaceutical grant funding from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis and Sanofi-Aventis; is a consultant for Aviragen, Boston Scientific, Genentech, Nuaira, Neutronic, Therabron, Theravance, Vectura, 4D Pharma, VIDA, Mallinckrodt, Teva and Sanofi-Aventis; is a speaker for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Genentech, Regeneron, Sanofi and Teva; and receives royalties from Elsevier. P.Chanez has undertaken consultancy services for Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi, Sanofi and SNCF, served on advisory boards for Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi and Sanofi, received lecture fees from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi, Boston Scientific and ALK, and received industry-sponsored grants from AstraZeneca, ALK and Novartis. A.Custovic reports personal fees for consultancy from Novartis, Regeneron/Sanofi, Boehringer Ingelheim and Philips, personal fees for lectures from Thermo Fisher Scientific and Novartis, outside the submitted work. R.Djukanovic reports receiving fees for lectures at symposia organised by Novartis, AstraZeneca and Teva, consultation for Teva and Novartis as member of advisory boards, and participation in a scientific discussion about asthma organised by GlaxoSmithKline; and is a co-founder of and current consultant for, and has shares in, Synairgen, a University of Southampton spin-out company. U.Frey reports personal fees for meeting attendance from GlaxoSmithKline Scientific Advisory Board, outside the submitted work. B.Frankemölle has nothing to disclose. P.Gibson reports grants and personal fees for educational activities from GlaxoSmithKline, grants and personal fees for lectures and educational activities from AstraZeneca, personal fees for educational steering committee work from Novartis and Sanofi, outside the submitted work. D.Hamerlijnck is independent European Federation of Allergy and Airways (EFA) patient advisor to Novartis on patient involvement; patient co-chair of the ERS Severe Heterogeneous Asthma Registry, Patient-centred CRC; member of the scientific advisory board of the Veelbelovende Zorg for ZIN and ZonMw; member of the scientific advisory board of the BENEFIT (ZonMw–KBC Dutch Belgian collaboration); member of the IMI PARADIGM patient advisory group for EPF; member of the scientific advisory board for ERA-NET NEURON Biomarkers; patient reviewer for the Dutch Patient Federation and several

ZonMw scientific committees. *N.Jarjour* reports the following, outside the submitted work: a grant from National Institutes of Health; personal fees for consultation from AstraZeneca and Boehringer Ingelheim. *S.Konno* reports grants from AstraZeneca, Kyorin Pharmaceutical, Japan Allergy Foundation, Novartis and Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, during the conduct of the study. *H.Shen* has nothing to disclose. *C.Vitari* has nothing to disclose. *A.Bush* has nothing to disclose.

Support statement. This work was supported by the European Respiratory Society and the American Thoracic Society. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

Acknowledgement. With thanks to the European Lung Foundation severe asthma patient advisory group who provided input on patient views and preferences via teleconferences, through their attendance at the ATS and ERS Congresses, and in writing. They contributed to formulating and prioritising the key questions and outcomes. This document was endorsed by the ERS Executive Committee on August 26, 2019, and by the ATS on September 14, 2019.

The guidelines published by the European Respiratory Society incorporate data obtained from a comprehensive and systematic literature review of the most recent studies available at the time. Health professionals are encouraged to take the guidelines into account in their clinical practice. However, the recommendations issued by this guideline may not be appropriate for use in all situations. It is the individual responsibility of health professionals to consult other sources of relevant information, to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and the patient's caregiver where appropriate and/or necessary, and to verify rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

®ERS publications

The ERS/ATS Task Force makes recommendations on the use of novel therapies for severe asthma, specifically biologicals for type 2 high asthma, and antimuscarinic agents and macrolides, as well as on biomarkers for predicting treatment response (<http://bit.ly/2kZLRaD>).

Disclaimer Acknowledgement. This translated material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the © ERS, 2021.

European Respiratory Journal. 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019. Published: January 2, 2020.

Translation — Chashnikova E.P.

Translation editor — Chikina S.Yu., Candidate of Medicine

For citation: Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019

Первые совместные рекомендации Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) и Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) обществ по лечению тяжелой бронхиальной астмы (БА) у взрослых и детей школьного возраста опубликованы в 2014 г. [1]. Тяжелая БА определялась согласно следующему критерию [1]:

- если диагноз БА подтвержден и сопутствующие заболевания контролируются, тяжелая БА определяется как «БА, которая требует высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [...] плюс 2-й препарат базисной терапии (и / или системные ГКС (сГКС)) для предотвращения перехода БА в статус неконтролируемой или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на описанную терапию».

Подчеркнута необходимость подтверждения диагноза БА и исключения других заболеваний со сходной клинической картиной. Кроме того, в рекомендациях признается, что тяжелая БА — это гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы, такие как тяжелая эозинофильная БА. Даны конкретные рекомендации по использованию уровня эозинофилов в мокроте и фракции оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (F_{ENO}) при выборе терапии. Также сформулированы рекомендации по использованию метотрексата, макролидных антибактериальных препаратов (АБП), противогрибковых средств, бронхиальной термопластики и антител к IgE омализумаба при тяжелой БА.

Работа над настоящими рекомендациями, которые являются совместным проектом ERS / ATS, началась

в 2017 г. в связи с появлением новых препаратов для лечения тяжелой БА, в частности новых биологических препаратов для лечения тяжелой эозинофильной БА. С использованием модели PICO (*Patient population, Intervention, Comparison and Outcome* — Популяция Пациентов, Вмешательство, Сравнение и Исход) сформулированы 6 конкретных важных вопросов. Для оценки силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался подход GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* — градация рекомендаций, рассмотрение, формулирование и оценка) [2].

Рабочей группой выбраны и проработаны 6 вопросов (табл. 1).

Вопрос № 6 по модели PICO изначально не планировался к рассмотрению, но во время обсуждений стало ясно, что регуляторными органами будет одобрен блокатор рецептора- α интерлейкина (IL)-4 — IL-4R α дупилумаб, который вводится в эффекты IL-4 и IL-13. Эксперты рабочей группы сосредоточились на вопросах по модели PICO и, в отличие от первой рабочей группы, не рассматривали общие стратегии лечения тяжелой БА.

Методы

Общая методология формулирования вопросов, оценки исходов, отбора исследований, а также оценки совокупности доказательств, формулирования и градации доказательств описана в предыдущих рекомендациях ERS / ATS и дополнительных материалах [3, 4].

Таблица 1

Вопросы, сформулированные совместной рабочей группой по тяжелой бронхиальной астме Европейского респираторного общества и Американского торакального общества

Table 1

European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma Task Force questions

1	Следует ли применять моноклональные антитела к IL-5 у взрослых и детей* с тяжелой БА?
2	Следует ли принимать решение о начале терапии моноклональным антителом к IL-5 или IL-5Rα у взрослых и детей с тяжелой БА в зависимости от уровня какого-либо биомаркера? (рассматриваются следующие биомаркеры: F _{ENO} , количество эозинофилов в мокроте или в периферической крови, сывороточный периостин)
3	Следует ли принимать решение о начале терапии моноклональным антителом к IgE у взрослых и детей с тяжелой БА в зависимости от уровня какого-либо биомаркера в дополнение к общему уровню IgE? (рассматриваются следующие биомаркеры: F _{ENO} , число эозинофилов в мокроте или периферической крови, сывороточный периостин)
4	Следует ли применять ингаляционные М-холиноблокаторы длительного действия у взрослых и детей с тяжелой БА?
5	Следует ли применять макролиды (а именно – азитромицин, кларитромицин) у взрослых и детей с тяжелой БА?
6	Следует ли применять моноклональные антитела к IL-4Rα у взрослых и детей с тяжелой БА?

Примечание: БА – бронхиальная астма; IL – интерлейкин; R – рецепторы; F_{ENO} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; * – данные рекомендации предназначены для больных старше 5 лет.

Note: *, for the purposes of this guideline, age > 5 years.

Состав группы

Экспертами ERS и ATS выбраны сопредседатели рабочей группы (F. Holguin и A. Bush), которые руководили проектом и отобраны остальные эксперты, — клиницисты ($n = 23$) и исследователи с опытом ведения больных тяжелой БА, а также представители пациентов ($n = 2$) с тяжелой БА (B. Frankemolle и D. Hamerlijnck). Методологи (D. Rigau и R. L. Morgan) под руководством старшего методолога ERS (T. Tonia) контролировали ход проекта и обеспечивали соблюдение всех методологических требований. Систематический обзор и применение подхода GRADE осуществляли члены рабочей группы (D. S. Ferreira и S. Diver) и сторонний участник (Ибероамериканский Кохрейновский центр, Барселона, Испания). Методологи принимали участие в собраниях рабочей группы, но не привлекались к составлению рекомендаций и не имели права голоса.

Сопредседатели и эксперты обсуждали доказательства и составляли рекомендации. Для облегчения обсуждения использовались профили доказательств и обоснования рекомендаций в виде таблиц (дополнительный материал), составленные с использованием инструмента для разработки рекомендаций GRADEpro (<https://grade.pro.org>). После обсуждения проводилось голосование по рекомендациям. Все члены группы раскрыли конфликты интересов. Оба сопредседателя не имели конфликтов интересов, связанных с лечением БА, в соответствии с требованиями к составу рабочей группы. Члены группы с соответствующими конфликтами интересов принимали участие в обсуждении доказательств, но не участвовали в составлении рекомендаций в отношении вопросов, по которым у них имелись конфликты интересов.

Использовались следующие минимальные клинически значимые различия (*minimum clinically important difference*) между группами лечения, преимущественно взрослых пациентов, (которые использовали для оценки случайной погрешности по GRADE) — из-

менения по Респираторному вопроснику больницы Св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) на 4 балла, Вопроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire*; ACQ-5, ACQ-6 и ACQ-7) на 0,5 балла, Вопроснику для оценки качества жизни (КЖ) *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) на 0,5 балла и изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 0,23 л (отклонение на 10,38 %_{исх.}) [5–7].

Поиск литературы

Библиотекарями (Sh. Knight и L. Kellermeyer) проведен поиск публикаций в базах готовящихся к публикации и других неиндексированных статей MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, базах MEDLINE, EMBASE и Кохрейновском центральном регистре контролируемых исследований за период с 2008 г. по 27.09.18 (последнее обновление данных). Даты выбраны таким образом, чтобы охватить новые разработки в области терапии тяжелой БА с момента публикации предыдущих рекомендаций ERS / ATS. В ходе поиска отбирались также систематические обзоры рандомизированных клинических исследований (РКИ) в популяциях больных БА средней или тяжелой степени, которые получали лечение, представляющее интерес для рабочей группы. В обзор не включались исследования I фазы (фармакокинетики и фармакодинамики), нерандомизированные дополнительные исследования в условиях реальной клинической практики и исследования, представленные только в формате резюме (например, постеры или тезисы конгрессов).

В обзор включались только клинические исследования и только публикации на английском языке. Каждая стратегия поиска включала заголовки по медицинской теме и слова в тексте по теме БА с ограничениями поиска в соответствии с концепциями, определенными по модели PICO. В дополнение к поиску по электронным базам данным члены рабочей группы обращались за консультацией к экспертам и проводили поиск по спискам литературы вручную.

Оценка совокупности доказательств

Из публикаций по каждому исследованию извлекались характеристики исследования, тип участников, вмешательства, показатели исходов и результаты. Если данные были пригодны для объединения, эффекты оценивались путем метаанализа с помощью программы *Review Manager* версии 5.3 (*The Nordic Cochrane Centre*, Копенгаген, Дания). Для метаанализа использовалась модель случайных эффектов, если не указано иное. Дихотомические исходы представлены в формате относительных рисков (ОР), а непрерывные — в формате средних различий, если не указано иное. Абсолютные различия указаны в сопутствующих документах дополнительных материалах. Качество доказательств проверено членами рабочей группы и валидизировано методологами ERS (*T.Tonia, D.Rigau* и *R.L.Morgan*).

Составление и графация рекомендаций

Профили доказательств отправлены рабочей группе для ознакомления. Рекомендации сформулированы с использованием циклического процесса достижения согласия в формате личных встреч, телеконференций, переписки по электронной почте и итогового голосования всех членов рабочей группы, у которых отсутствовал конфликт интересов, а также с учетом соотношения желательных (польза) и нежелательных (бремя заболевания, побочные эффекты и стоимость) последствий, вмешательства, качества доказательств, ценностей и предпочтений пациентов и доступности вмешательства.

Рекомендация «за» или «против» вмешательства считалась сильной, если эксперты были уверены, что желательные последствия ее применения превосходят нежелательные. Сильная рекомендация — та, которой будут следовать большинство хорошо информированных пациентов.

Рекомендация «за» или «против» вмешательства считалась слабой, если эксперты не были уверены, что желательные последствия ее применения превосходят нежелательные. Причинами неуверенности рекомендации могли быть низкое или очень низкое качество доказательств, небольшая разница между желательными и нежелательными последствиями, неполное соответствие популяции больных в исследовании критериям тяжелой БА (согласно критериям ERS / ATS) или предпочтения пациентов. Слабая рекомендация означает, что хорошо информированные пациенты могут принять разные решения о применении данного вмешательства.

Составление текста рекомендаций

Первоначальный вариант рекомендаций составили 2 сопредседателя, методологи ERS и 1 эксперт (*Kian Fan Chung*). Таблицы с обоснованием рекомендаций представлены в дополнительных материалах. Все материалы отрецензированы и одобрены всеми членами рабочей группы.

В дополнительных материалах можно найти вспомогательную документацию, включая профили доказательств GRADE и таблицы с обоснованием рекомендаций.

Результаты

Вопрос 1. Следует ли применять моноклональные антитела к IL-5 у взрослых и детей с тяжелой БА?

IL-5 — основной цитокин, инициирующий эозинофильное воспаление при БА. По результатам РКИ показано, что при использовании моноклональных антител к IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) или его рецептору IL-5Rα (бенрализумаб) эффективно улучшаются исходы лечения БА. Эти препараты одобрены Федеральным агентством лекарственных средств США (*US Federal Drug Administration* — FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (*European Medicines Agency* — EMA). Обнаружены 12 РКИ, соответствующие критериям отбора [8–19], в которые были включены данные только тех участников, которые получали одобренные FDA / EMA дозы или дозу 20 мг подкожно в исследованиях бенрализумаба II фазы. В следующем разделе кратко представлены результаты метаанализа этих исследований. В понятие «крайне важные исходы» включены обострения БА, симптомы, контроль над БА, КЖ, применение системных сГКС и нежелательные явления (НЯ). Изменение функции легких считалось важным исходом.

Обзор доказательств

Меполизумаб

Критериям отбора соответствовали 3 исследования с участием подростков и взрослых [8–10]. Все 3 работы представляли собой плацебо-контролируемые РКИ (РПКИ) с участием больных тяжелой эозинофильной БА (уровень эозинофилии в крови ≥ 300 кл. / мкл за 12 мес. до скрининга или ≥ 150 кл. / мкл — во время скрининга / периода оптимизации терапии пероральными ГКС (оГКС)). Эксперты рабочей группы считают такие выборки репрезентативными по отношению к популяции больных тяжелой БА, соответствующей определению из рекомендаций ERS / ATS по тяжелой БА. В 2 исследованиях пациенты переносили как минимум 2 обострения за предшествующий год, несмотря на регулярное применение высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) вместе с еще одним препаратом базисной терапии [9, 10], а в 3-м исследовании изучалась возможность снижения дозы ГКС на фоне терапии меполизумабом при ГКС-зависимой БА [8].

Терапия меполизумабом сопровождалась снижением частоты любых обострений на 50 % (отношение шансов (ОШ) — 0,5; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,39–0,65; абсолютный риск — 0,92 vs 1,69 события на 1 пациента в год) и снижением частоты обострений, при которых требовались обращение за неотложной помощью или госпитализация, на 64 % (ОШ — 0,36; 95%-ный ДИ — 0,20–0,66; абсолютный риск — 0,05 vs 0,15 события на 1 пациента в год). У пациентов, полу-

чавших меполизумаб, отмечено абсолютное снижение на 0,43 балла по вопроснику ACQ-5 (95%-ный ДИ — от –0,56 до –0,31 балла) (т. е. улучшение) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и абсолютное снижение на 7,14 балла по вопроснику SGRQ (95%-ный ДИ — от –9,07 до –5,21 балла) (т. е. улучшение).

При применении меполизумаба в исследовании [8] ($n = 135$) поддерживающая доза оГКС снизилась на 50 % (95%-ный ДИ — 20–75 %) по сравнению с плацебо. Влияние меполизумаба на ОФВ₁ было меньше минимально клинически значимой разницы.

Реслизумаб

Критериям отбора соответствовали 4 публикации, которые охватывали 5 РКИ [11–14]. *M. Castro et al.* [13] описаны 2 дублирующих исследования, в 3 из 5 РКИ были включены не только взрослые больные, но и подростки [11, 13]. Во все исследования, кроме [12], были включены пациенты как со среднетяжелой, так и с тяжелой БА. В 3 РКИ критерием включения явился уровень эозинофилии в крови ≥ 400 кл. / мкл [11, 13, 14], в 1 РКИ — уровень эозинофилов в мокроте ≥ 3 % [12]. В 1 РКИ при отборе пациентов не учитывался уровень эозинофилии в крови, но впоследствии проведен анализ в подгруппах с пороговым значением эозинофилов 400 кл. / мкл [14]. В целом терапия реслизумабом сопровождалась снижением частоты любых обострений на 54 % (ОШ — 0,46; 95%-ный ДИ — 0,37–0,58; абсолютный риск — 0,84 vs 1,81 события на 1 пациента в год) по сравнению с плацебо и снижением частоты обострений, при которых требовались обращение за неотложной помощью или госпитализация, на 33 % (ОШ — 0,67; 95%-ный ДИ — 0,39–1,17; абсолютный риск — 0,077 vs 0,12 события на 1 пациента в год). При терапии реслизумабом также снижался риск развития как минимум 1 обострения (29,2 % vs 46,7 %; отношение рисков (ОР) — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,53–0,76). В исследовании, участники которого соответствовали критериям тяжелой БА (согласно критериям ERS / ATS), терапия реслизумабом сопровождалась снижением риска развития обострений на 60 % (7,5 % vs 18,9 %; ОР — 0,40; 95%-ный ДИ — 0,13–1,20).

У пациентов, получавших реслизумаб по сравнению с получавшими плацебо, отмечено абсолютное снижение по ACQ-7 (т. е. улучшение) на 0,26 балла (95%-ный ДИ — от –0,33 до –0,18 балла) и абсолютное повышение по вопроснику AQLQ (т. е. улучшение) на 0,28 балла (95%-ный ДИ — 0,17–0,39 балла). Влияние реслизумаба на ОФВ₁ не превысило минимально клинически значимую разницу.

Бенрализумаб

Критериям отбора соответствовали 5 РКИ бенрализумаба [15–19]. В 4 исследования набирались больные как среднетяжелой, так и тяжелой БА [15–18]. В 2 из 5 РКИ были включены не только взрослые больные, но и подростки [15, 17]. Возможность снижения дозы ГКС на фоне терапии бенрализумабом при ГКС-зависимой БА изучалась в работе [18].

В целом терапия бенрализумабом сопровождалась снижением частоты любых обострений на 42 % (ОШ — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,47–0,73; абсолютный риск — 0,64 vs 1,19 события на 1 пациента в год) и снижением числа пациентов с обострением на 38 % (35,9 % vs 51,1 %; ОР — 0,62; 95%-ный ДИ — 0,36–1,06) по сравнению с плацебо. В исследовании, участники которого соответствовали критериям тяжелой БА ERS / ATS, терапия бенрализумабом сопровождалась снижением частоты обострений на 55 % (число больных с обострениями — 23,3 % vs 52 %; ОР — 0,45; 95%-ный ДИ — 0,28–0,72). Число пациентов, которые обращались за неотложной помощью или были госпитализированы, также снизилось (ОШ — 0,45; 95%-ный ДИ — 0,14–1,47; абсолютный риск — 0,043 vs 0,18 события на 1 пациента в год), особенно в подгруппе больных, соответствующих критериям тяжелой БА ERS / ATS (ОШ — 0,07; 95%-ный ДИ — 0,01–0,63; абсолютный риск — 0,02 vs 0,32 события на 1 пациента в год).

У пациентов, получавших бенрализумаб по сравнению с плацебо, отмечено абсолютное снижение показателя по ACQ-6 (т. е. улучшение) на 0,29 балла (95%-ный ДИ — от –0,4 до –0,17 балла) и абсолютное повышение — по вопроснику AQLQ (т. е. улучшение) на 0,32 балла (95%-ный ДИ — 0,19–0,45). Влияние бенрализумаба на ОФВ₁ было ниже минимально клинически значимой разницы. Медиана снижения дозы оГКС к заключительному визиту (28-я неделя) по сравнению исходным уровнем (диапазон) составила 25,0 % (от –150 до –100 %) в группе плацебо ($n = 75$) и 75,0 % (от –50 до –100 %) — в группе бенрализумаба ($n = 73$) [18].

Побочные эффекты

ОР развития любого НЯ при применении меполизумаба по сравнению с плацебо составило 0,93 (95%-ный ДИ — 0,88–0,99; 74,8 % vs 79,6 %), при применении реслизумаба — 0,88 (95%-ный ДИ — 0,81–0,96; 67,1 % vs 80,4 %); при применении бенрализумаба — 0,96 (95%-ный ДИ — 0,91–1,01; 73,6 % vs 75,5 %). Аналогичным образом, при терапии антителами к IL-5 риск серьезных НЯ был ниже (см. дополнительные материалы). Вероятно, меньший риск развития любых НЯ связан со снижением числа тяжелых обострений БА на фоне этой терапии.

Данные по связанным с исследуемым препаратом НЯ представлены по всем 3 исследованиям меполизумаба, но только по 2 из 5 исследований реслизумаба и по 1 из 5 исследований бенрализумаба. Эти данные показывают, что по сравнению с плацебо на фоне применения меполизумаба риск связанных с терапией НЯ повышался (13,3 % vs 9,2 %; ОР — 1,35; 95%-ный ДИ — 1,01–1,80), на фоне применения реслизумаба — понижался (8 % vs 11,9 %; ОР — 0,69; 95%-ный ДИ — 0,44–1,09), а на фоне применения бенрализумаба — повышался (13,3 % vs 9,2 %; ОР — 1,46; 95%-ный ДИ — 0,96–2,21). Поскольку конечные показатели по связанным с терапией НЯ не были заранее определены, членами рабочей группы при общей оценке

убедительности доказательств эффективности препаратов этот показатель не учитывался.

Преимущества

При применении антител к IL-5 и IL-5Rα снижается частота осложнений и госпитализаций у больных тяжелой эозинофильной БА; при использовании меполизумаба и бенрализумаба у больных тяжелой ГКС-зависимой БА эффективно снижается поддерживающая доза оГКС.

Нежелательные явления

Все 3 препарата антител к IL-5 переносились хорошо. Частота НЯ была близка к таковой в группах плацебо.

Выводы

При терапии антителами к IL-5 снижается частота обострений у больных тяжелой эозинофильной БА. При использовании меполизумаба и бенрализумаба эффективно снижается доза оГКС у больных ГКС-зависимой БА. Влияние на контроль над БА, КЖ и ОФВ₁ являются умеренными для всех препаратов и не достигают минимально клинически значимой разницы.

Дальнейшие направления исследований

Для выбора оптимального препарата антител к IL-5 для конкретного пациента требуются прямые сравнительные исследования. Эксперты не могут прийти к единому мнению о том, какой биомаркер и какое пороговое значение эозинофилов в крови лучше всего прогнозируют эффективность терапии антителами к IL-5. Эффективность этой терапии зависит не только от уровня эозинофилов в крови, но и от тяжести предшествующих обострений БА. Это следует учитывать при оценке клинической и экономической эффективности терапии. Отсутствуют данные по применению меполизумаба и реслизумаба у подростков, а по бенрализумабу доступны лишь данные по ограниченному числу подростков с тяжелой БА. Отсутствуют данные по эффективности терапии антителами к IL-5 у детей младшего возраста (до 5 лет). Таким образом, требуются дополнительные доказательства для разработки высококачественных рекомендаций для педиатрической практики.

Мнения других экспертов

В Глобальной инициативе по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2019) [20] и рекомендации по апробированию технологий Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (*National Institute of Health and Clinical Excellence* — NICE) [21–23] меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб рекомендуются как дополнительная терапия тяжелой эозинофильной БА (5-я ступень терапии по GINA).

Рекомендация ERS / ATS

Предлагается использовать антитела к IL-5 в качестве дополнительной терапии у взрослых с тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным фенотипом и больных тяжелой ГКС-зависимой БА (эксперты рабочей группы посчитали эту рекомендацию слабой, поскольку критерии включения ERS / ATS в различных исследованиях не всегда соответствовали определению тяжелой БА).

Примечания

Врачу следует соотнести высокую стоимость антител к IL-5 и к IL-5Rα, их влияние на экономическую эффективность и доступность такой терапии с клинической пользой [24]. В связи с ограниченными данными по подросткам и детям эксперты рабочей группы не смогли сформулировать рекомендацию по применению антител к IL-5 и IL-5Rα в этих возрастных группах.

Вопрос 2. Следует ли принимать решение о начале терапии моноклональным антителом к IL-5 или IL-5Rα у взрослых и детей с тяжелой БА в зависимости от уровня какого-либо биомаркера (рассматриваются следующие биомаркеры: F_{ENO} , число эозинофилов в мокроте или в периферической крови, сывороточный периостин)?

Обзор доказательств

Обнаружены 12 РКИ терапии антителами к IL-5 у детей и взрослых в возрасте от 12 до 75 лет, по данным которых проводился ретроспективный анализ ответа на терапию в подгруппах больных с высоким или низким уровнем эозинофилов в крови или мокроте [10–17, 19, 25, 26]. Исследование [26] представляло собой метаанализ 2 РКИ влияния меполизумаба в комбинации 100 мг подкожно и 75 мг — внутривенно на уровень эозинофилии крови. Примечательно, что в исследования [11–13, 25] включались только пациенты с эозинофильной БА (уровень эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ или в крови ≥ 200 кл. / мкл). В исследованиях [10, 11, 13, 15, 17, 26] принимали участие дети в возрасте не моложе 12 лет. Наиболее часто используемым биомаркером являлся уровень эозинофилии в крови. Только в исследовании [12] уровень эозинофилии измерялся в мокроте. В исследовании [27] изучался вопрос о том, является ли персистирующая эозинофилия крови или мокроты показателем неэффективности терапии и обоснованием для добавления альтернативного анти-IL-5 препарата.

Пороговые значения исходного уровня эозинофилов в крови и, следовательно, определение эозинофилии, различались для разных анти-IL-5 препаратов. В исследованиях эффективности меполизумаба пороговое значение уровня эозинофилов в крови составляло ≥ 150 кл. / мкл. При применении меполизумаба у пациентов с уровнем эозинофилов в крови ≥ 500 кл. / мкл наблюдалось снижение числа обостре-

ний на 73 % (95%-ный ДИ — от –82 до –59 %) и на 36–39 % — во всех других группах пациентов с уровнем эозинофилов в крови ≥ 150 кл. / мкл. Примечательно, что примерно $\frac{3}{4}$ популяции больных тяжелой БА в этих исследованиях составили пациенты с уровнем эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 400 кл. / мкл, получавших реслизумаб, число обострений уменьшилось на 54 %. Повышение пороговых значений эозинофилии не сопровождалось более выраженным снижением числа обострений. При применении бенрализумаба значимое снижение числа обострений было достигнуто при пороговом значении эозинофилии ≥ 300 кл. / мкл, однако осталось неясным, какое пороговое значение можно считать оптимальным, поскольку число обострений снижалось даже у пациентов с уровнем эозинофилов < 300 кл. / мкл.

Влияние разных анти-IL-5-препаратов на контроль над БА и КЖ также различалось. Среди пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл снижение показателей по вопроснику ACQ-5 на $\geq 0,5$ балла по сравнению с исходным наблюдалось у 63 % пациентов, получавших меполизумаб, и 41 % получавших плацебо (ОР — 1,53; 95%-ный ДИ — 1,27–1,84). Аналогичное улучшение контроля над БА достигнуто у больных с более высоким исходным уровнем эозинофилов (≥ 300 или ≥ 500 кл. / мкл). В исследованиях бенрализумаба только у пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 кл. / мкл наблюдалось значимое улучшение контроля над БА, которое оценивалось по изменению показателя ACQ-6 относительно исходного уровня (среднее различие — 0,28 балла; 95%-ный ДИ — от –0,41 до –0,15 балла), а у пациентов с уровнем эозинофилов < 300 кл. / мкл значимого улучшения не наблюдалось (среднее различие — 0,20 балла; 95%-ный ДИ — от –0,44 до –0,3 балла). Как и для реслизумаба, пороговое значение эозинофилов ≥ 400 кл. / мкл ассоциировалось с улучшением контроля над БА (показатель по ACQ-7 уменьшился в среднем на 0,27 балла по сравнению с исходным уровнем; 95%-ный ДИ — от –0,36 до –0,19 балла), в то время как у пациентов с уровнем эозинофилов < 400 кл. / мкл значимый эффект не получен (–0,12 балла; 95%-ный ДИ — от –0,33 до –0,09 балла). Уровень эозинофилии в мокроте оценивался только в 1 исследовании реслизумаба [12] с пороговым значением 10 %. Между группами не получено статистически значимого различия по контролю над БА. Отмечена тенденция, что более высокий уровень эозинофилии в крови ассоциировался с более выраженным улучшением контроля над БА.

По результатам исключенного из метаанализа исследования [27] оценивалась эффективность лечения реслизумабом (внутривенно) в дозе, скорректированной по массе тела, у пациентов, которые ранее получали меполизумаб в дозе 100 мг подкожно. Сообщалось, что у ответивших на лечение реслизумабом больных после терапии меполизумабом установлена стойкая эозинофилия (> 300 кл. / мкл в крови и > 3 % — в мокроте). Этим пациентам реслизумаб вводился в дозе, скорректированной по массе тела. При применении

реслизумаба в дальнейшем уменьшались симптомы и снижалась эозинофилия. Согласно этим данным показано, что доказательства неконтролируемого эозинофильного воспаления, которое проявляется эозинофилией в мокроте или крови, могут использоваться для идентификации пациентов, которые получают улучшение от дополнительной анти-IL-5-терапии, однако этот вывод требует подтверждения.

Преимущества

Пороговое значение уровня эозинофилов в крови, которое позволяет прогнозировать улучшение контроля над БА и снижение числа обострений, различается для разных анти-IL-5-препаратов. Однако опубликованы доказательства очень низкого качества, что при использовании меполизумаба у пациентов с исходным уровнем эозинофилов в крови ≥ 500 кл. / мкл в большей степени снижается число обострений по сравнению с лицами с исходным уровнем эозинофилов в крови < 150 (от 150 до < 300 и от 300 до < 500 кл. / мкл).

Нежелательные явления

Побочные эффекты бенрализумаба и реслизумаба оценивались по результатам 5 исследований [11, 13–17]. Данные по меполизумабу не позволяют выявить различия в частоте НЯ у пациентов с разным уровнем эозинофилов в крови. При применении бенрализумаба не выявлено различий по частоте НЯ между пациентами с более высоким или более низким уровнем эозинофилов. В исследования по эффективности применения реслизумаба набирались только пациенты с исходным уровнем эозинофилов ≥ 400 кл. / мкл. Меньше всего НЯ зарегистрировано в группе больных с отсутствием данных об уровне эозинофилов на момент включения в исследование по сравнению с лицами с исходным уровнем эозинофилов ≥ 400 кл. / мкл. При уровне эозинофилов ≥ 400 кл. / мкл число НЯ составило < 5 %, что, хотя и является статистически достоверным, но не имеет клинического значения. По данным более поздних исследований показан приемлемый профиль безопасности при длительном применении как бенрализумаба, так и меполизумаба (≤ 2 и $\leq 4,5$ года соответственно) [28, 29].

Дополнительная информация

При проведении большинства исследований в качестве основного биомаркера использовались эозинофилы крови, тогда как данные по числу эозинофилов в мокроте ограничены, а данные по F_{ENO} и сыровороточному периостину полностью отсутствуют. Число эозинофилов в крови можно подсчитать в любой стандартной лаборатории, что облегчает его использование в качестве биомаркера. Кроме того, для уточнения исходного уровня могут потребоваться дополнительные анализы, в особенности у пациентов, которые принимают или недавно принимали сГКС. Эти исследования более доступны, чем определение уровня эозинофилов в мокроте, которое в настоящее время

выполняется только в специализированных центрах. Следует отметить, что эозинофилия периферической крови может быть вызвана не только атопией (но и, например, паразитарными инфекциями), в особенности у людей с низким и средним уровнем дохода.

Пороговые значения для оценки эффективности лечения различались в исследованиях разных анти-IL-5-препаратов, а данные по сравнению терапевтических режимов с использованием разных пороговых значений отсутствуют. Наконец, при большинстве режимов терапии антителами к IL-5 используются фиксированные дозы препаратов, установленные по данным РКИ, что подразумевает достижение плато кривой «доза–ответ». Однако по результатам исследования [27] высказано предположение, что эозинофилия, персистирующая на фоне терапии антителами к IL-5, должна рассматриваться как основание к добавлению реслизумаба в дозе, скорректированной по массе тела.

Выводы и дальнейшие направления исследований

Хотя полученные данные позволяют предположить, что терапия антителами к IL-5 более эффективна при более высоком уровне эозинофилии крови, отсутствуют доказательства того, что определенный уровень эозинофилии в крови (≥ 150 кл. / мкл — для меполизумаба, ≥ 300 кл. / мкл — для бенрализумаба и ≥ 400 кл. / мкл — для реслизумаба) является абсолютным пороговым значением, поскольку клиническое улучшение возможно у некоторых больных с меньшим числом эозинофилов крови. Исходя из имеющихся доказательств (число которых весьма ограничено), уровень эозинофилии в мокроте не может усиливать прогноз эффективности терапии, основанный на числе эозинофилов в крови.

При установлении исходного уровня эозинофилов может потребоваться несколько измерений, поскольку этот биомаркер характеризуется высокой вариабельностью и существенно снижается при использовании сГКС и иГКС. Неизвестно, позволяет ли число эозинофилов, подсчитанных в период обострения БА, более точно прогнозировать эффективность терапии, чем этот же показатель в период клинической стабильности. Требуется поиск дополнительных неинвазивных биомаркеров для взрослых и детей, которые можно использовать в любом медицинском учреждении для прогнозирования эффективности терапии различными антителами к IL-5.

Мнения других экспертов

GINA (2019) [20] рекомендует применение антител к IL-5 и IL-5R α у пациентов с БА, не контролируемой на 4-й или 5-й ступенях терапии и эозинофилией крови ≥ 300 кл. / мкл.

Рекомендация ERS / ATS

Имеется предположение, что пороговое значение числа эозинофилов в крови ≥ 150 кл. / мкл можно

использовать как критерий для начала терапии антителами к IL-5 у взрослых пациентов с тяжелой БА и обострениями БА в анамнезе (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Примечания

Экспертами рабочей группы придается большее значение снижению числа обострений и доступности биомаркера и меньшее — стоимости и инвазивности.

Вопрос 3. Следует ли принимать решение о начале терапии моноклональным антителом к IgE у взрослых и детей с тяжелой БА в зависимости от уровня специфических биомаркеров, помимо общего уровня IgE (рассматриваются следующие биомаркеры: F_{ENO} , число эозинофилов в мокроте и в периферической крови, сыовоточный периостин)?

Обзор доказательств

Выявлены 3 двойных слепых РПКИ [31–33], в которые набирались пациенты в возрасте 12–75 лет. В качестве доказательной базы для составления рекомендаций рабочей группой использовались данные 2 из этих исследований ($n = 1\,014$) [32, 33]. В эти 2 исследования были включены пациенты с неконтролируемой БА. В исследовании [33] у больных сохранялись неконтролируемые симптомы на фоне применения иГКС с дополнительным базисным препаратом или без такового. В исследование [32] набирались только больные тяжелой персистирующей БА, которая оставалась неконтролируемой на фоне терапии иГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для лечения омализумабом или плацебо соответственно. Доза омализумаба определялась по сыовороточному уровню общего IgE до начала лечения (МЕ / мл) и массе тела (кг) согласно европейской [33] или американской [32] таблицам дозирования омализумаба, что соответствовало минимальной дозе омализумаба $0,008$ мг / (кг $\times$ IgE) (МЕ / мл) — каждые 2 нед. или $0,016$ мг / (кг $\times$ IgE) (МЕ / мл) — каждые 4 нед.

W.Busse et al. [33] спланирован анализ, при проведении которого пациенты рандомизированы на 2 подгруппы по числу эозинофилов при скрининге — низкому (< 300 кл. / мкл) и высокому (≥ 300 кл. / мкл). N.A.Hanania et al. [32] проводился анализ в подгруппах с высокими и низкими показателями (низкий уровень $F_{ENO} < 19,5$ ppb, высокий — $\geq 19,5$ ppb); низкий уровень эозинофилии в периферической крови составлял < 260 кл. / мкл, высокий — ≥ 260 кл. / мкл; низкий сыовороточный уровень периостина — < 50 нг / мл, высокий — ≥ 50 нг / мл.

Объединить данные этих 2 исследований было невозможно. W.Busse et al. [33] получено значимое снижение частоты обострений (ОР — 0,41; 95%-ный ДИ — 0,20–0,84) и клинически незначимое, но статистически достоверное повышение ОФВ₁ (% долж.)

через 24 нед. лечения (средняя разница — 7,35; 95%-ный ДИ — 1,38–13,31) при применении омализумаба по сравнению с плацебо у пациентов с высокой эозинофилией при отсутствии различий для лиц с низким уровнем эозинофилов (< 300 кл. / мкл). В исследовании *N.A. Hanania et al.* [32] в течение 48 нед. наблюдения больных с высоким уровнем эозинофилов (≥ 260 кл. / мкл) обострение БА развивалось позже на фоне терапии омализумабом по сравнению с плацебо (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,48–0,85). В то же время у пациентов с низким уровнем эозинофилов (< 260 кл. / мкл) таких различий не наблюдалось (ОР — 0,95; 95%-ный ДИ — 0,68–1,33). Однако между этими подгруппами статистически значимых различий не отмечено. У пациентов с высокой эозинофилией (≥ 260 кл. / мкл), принимавших омализумаб, показатель AQLQ через 48 нед. наблюдения достоверно не изменился по сравнению с плацебо (средняя разница — 0,14 балла; 95%-ный ДИ — от –0,11 до –0,30 балла). В подгруппе пациентов с низким уровнем эозинофилов (< 260 кл. / мкл) отмечена небольшая статистически достоверная, но клинически незначимая динамика этого показателя (средняя разница — 0,26 балла; 95%-ный ДИ — от 0,06 до –0,46 балла).

По результатам анализа показателей F_{ENO} в подгруппах больных выявлено значимое относительное снижение частоты обострений при применении омализумаба по сравнению с плацебо у пациентов с высоким уровнем F_{ENO} ($\geq 19,5$ ppb) (53 %; 95%-ный ДИ — 37–70 %) при отсутствии различий для пациентов с низким уровнем F_{ENO} ($< 19,5$ ppb) (16 %; 95%-ный ДИ — от –32 до –46 %) [32]. В течение 48 нед. наблюдения на фоне терапии омализумабом у пациентов с высоким уровнем F_{ENO} ($\geq 19,5$ ppb) отмечен значимо более продолжительный период до 1-го обострения БА по сравнению с плацебо (ОР — 0,38; 95%-ный ДИ — 0,24–0,60) при отсутствии различий для больных с низким уровнем F_{ENO} ($< 19,5$ ppb) (ОР — 1,00; 95%-ный ДИ — 0,62–1,61). У пациентов с высоким уровнем F_{ENO} ($\geq 19,5$ ppb) также в большей степени изменился средний показатель AQLQ в течение 48 нед. наблюдения при применении омализумаба по сравнению с плацебо (средняя разница — 0,39 балла; 95%-ный ДИ — 0,06–0,72 балла), в то время как при низком уровне F_{ENO} ($< 19,5$ ppb) такой динамики не наблюдалось (средняя разница — 0,24 балла; 95%-ный ДИ — от –0,09 до –0,57 балла).

Между пациентами с высоким (≥ 50 нг / мл) и низким (< 50 нг / мл) уровнями периостина не отмечено различий по относительному снижению частоты обострений или динамике ОФВ₁ в течение 48 нед. на фоне терапии омализумабом либо плацебо [32]. Однако при назначении омализумаба улучшалось КЖ по AQLQ по сравнению с плацебо при низком уровне периостина (< 50 нг / мл) на 48 нед. последующего наблюдения (средняя разница — 0,50 балла; 95%-ный ДИ — 0,22–0,78 балла), в то время как при высоком уровне периостина (≥ 50 нг / мл) таких различий не наблюдалось (средняя разница — 0,10 балла; 95%-ный ДИ — от –0,19 до –0,39 балла).

Преимущества

При уровне эозинофилов в крови ≥ 260 кл. / мкл при применении омализумаба наблюдались более выраженное улучшение ОФВ₁ и уменьшение частоты обострений, а также увеличение времени до 1-го обострения по сравнению с плацебо, в отличие от такового уровня < 260 кл. / мкл.

При показателе $F_{ENO} \geq 19,5$ ppb при применении омализумаба по сравнению с плацебо наблюдалось улучшение оценки по AQLQ, снижение частоты обострений и увеличение времени до 1-го обострения, в отличие от такового $< 19,5$ ppb. У лиц с уровнем периостина < 50 нг / мл при применении омализумаба по сравнению с плацебо наблюдалось улучшение КЖ по AQLQ в отличие от такового ≥ 50 нг / мл. Однако уровень периостина не позволял прогнозировать динамику частоты обострений или функции легких. Также не получено доказательств, что периостин является подходящим биомаркером для выбора терапии у детей или подростков с БА. На уровень периостина оказывают влияние возраст, рост скелета и половое созревание [34].

Нежелательные явления

Пациенты с высоким и низким уровнем F_{ENO} , числом эозинофилов в крови и уровнем периостина не различались по НЯ при применении омализумаба либо плацебо.

Дополнительная информация

Оценка эффективности основана только на 1 исследовании (метаанализ 2 РКИ нельзя было провести), результаты которого не вполне убедительны из-за небольшого числа пациентов в подгруппах. Кроме того, риск систематической ошибки являлся высоким в связи с тем, что у значительной части пациентов исходная информация по биомаркерам отсутствовала.

Выводы и дальнейшие направления исследований

Показатели эозинофилии крови и F_{ENO} могут использоваться для отбора пациентов с наибольшей вероятностью снижения частоты обострений и улучшения легочной функции на фоне терапии омализумабом. Показатели в подгруппах больных с низкими и высокими уровнями биомаркеров не различались по частоте и характеру побочных явлений. Это позволяет предположить, что у пациентов с высокими уровнями эозинофилии крови и F_{ENO} будет достигнут клинический эффект без увеличения риска НЯ, тогда как при низких уровнях биомаркеров отмечается риск НЯ при меньшей вероятности клинической эффективности.

По данным других исследований, исключенных из данного анализа, также сделаны важные выводы по использованию эозинофилов в крови для отбора пациентов с большей вероятностью клинического ответа на омализумаб. *T.B. Casale et al.* [35] представлены результаты объединенного анализа 2 РКИ.

Исследования *W.Busse et al.* [36] и *M.Soler et al.* [37] представляли собой двойные слепые РПКИ III фазы с участием в совокупности 1 071 пациента со средне-тяжелой или тяжелой БА, получавшие омализумаб либо плацебо. В 2018 г. опубликованы результаты объединенного анализа среднегодового числа обострений на фоне терапии омализумабом либо плацебо в подгруппах пациентов с высокой (≥ 300 кл. / мкл) и низкой (< 300 кл. / мкл) эозинофилией крови [35], при этом по результатам подтвердились рекомендации рабочей группы. При применении омализумаба число обострений снижалось в большей степени, чем при применении плацебо у лиц с высоким уровнем биомаркера — при эозинофилии ≥ 300 кл. / мкл этот показатель снизился на 67 %, < 300 кл. / мкл — на 45 %.

В отличие от указанных исследований, в публикации [38] эффективность омализумаба не зависела от уровня биомаркера. По данным этого ретроспективного исследования с участием больных ($n = 872$) тяжелой аллергической БА показано, что при назначении омализумаба частота обострений снижалась на 58,4 % (95%-ный ДИ — 52,7–63,4 %) при высоком уровне биомаркера (эозинофилия ≥ 300 кл. / мкл), и на 58,1 % (95%-ный ДИ — 52,7–63,4 %) — при низком уровне биомаркера (эозинофилия < 300 кл. / мкл).

В планируемых к проведению РКИ следует изучить исходные уровни эозинофилии в крови и F_{ENO} вместе и по отдельности — для оценки их способности прогнозировать влияние терапии на различные конечные показатели, в т. ч. частоту обострений, функцию легких, AQLQ и контроль над БА. Кроме того, существует потребность в выделении маркеров, на основании которых можно принять клинические решения о продолжении или прекращении терапии моноклональными антителами к IgE у взрослых и детей с тяжелой БА.

Мнения других экспертов

Согласно рекомендациям GINA (2019) [20], показатели эозинофилии крови ≥ 260 кл. / мкл и $F_{ENO} \geq 20$ ppb являются предикторами хорошей эффективности лечения.

По данным рекомендаций Британского торакального общества и Шотландской межколлегийной сети по разработке клинических рекомендаций (*British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network — BTS / SIGN*, 2019) [39] и NICE по терапии БА [30], прогностические биомаркеры для оценки эффективности терапии антителами к IgE не рассматриваются.

Рекомендации ERS / ATS

При назначении омализумаба взрослым и подросткам с тяжелой БА рекомендуется использование следующих пороговых значений:

- эозинофилия крови ≥ 260 кл. / мкл у подростков (старше 12 лет) и взрослых с тяжелой БА повышает вероятность клинической эффективности терапии антителами к IgE (слабая рекомендация, низкое качество доказательств);

- при $F_{ENO} \geq 19,5$ ppb у подростков (старше 12 лет) и взрослых с тяжелой БА повышается вероятность клинической эффективности терапии антителами к IgE (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечания

Поскольку проспективная оценка этих рекомендаций не проводилась, при выборе терапии следует учитывать эти пороговые значения биомаркеров с осторожностью, так как у больных с более низкими показателями эозинофилии крови и F_{ENO} терапия омализумабом также может быть эффективной. Кроме того, эти пороговые значения выбраны по результатам единственного исследования [32]. Периостин был исключен из данных рекомендаций по причине недоступности в клинической практике и непригодности применения у детей моложе 12 лет, поскольку продуцируется растущей костной тканью.

В рекомендациях для отбора пациентов большее значение придается повышению эффективности терапии при использовании эозинофилов в крови и F_{ENO} и меньшее значение — использованию периостина.

Вопрос 4. Следует ли применять ингаляционный М-холиноблокатор длительного действия у взрослых и детей с тяжелой БА?

Обзор доказательств

Обнаружены 3 РПКИ с участием взрослых пациентов в возрасте 18–75 лет (1 — перекрестное, 2 — с параллельными группами), 1 исследование с участием подростков (возраст — 12–17 лет) и 1 — с участием детей (возраст — 6–11 лет) [40–42]. В эти исследования включались пациенты с тяжелой БА, не контролируемой на ступенях 4–5 (GINA) или на 5-й ступени терапии — согласно NAEPF. Взрослые пациенты получали как минимум высокие дозы иГКС в комбинации с ДДБА, а дети и подростки — средние дозы иГКС и ДДБА + 3-й препарат базисной терапии.

Подростки и дети были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для терапии тиотропия бромидом в дозе 5 мкг (2 дозы по 2,5 мкг) или 2,5 мкг (2 дозы по 1,25 мкг), или плацебо (2 дозы) на протяжении 12 нед. с использованием ингалятора *Respimat Soft Mist* в дополнение к предшествующей терапии, включающей иГКС + 1 или несколько препаратов базисной терапии. В 2 исследованиях с участием взрослых пациентов [41] сравнивались тиотропия бромид в дозе 5 мкг (2 дозы по 2,5 мкг) и плацебо, доставляемые через ингалятор *Respimat* в течение 48 нед. В рамках 3-стороннего перекрестного исследования с участием взрослых больных [40] проводилась 8-недельная терапия тиотропия бромидом в дозе 5 мкг (2 дозы по 2,5 мкг) либо тиотропия бромидом в дозе 10 мкг (2 дозы по 5 мкг), либо плацебо. Это исследование исключено из дальнейшего анализа и первичных метаанализов. Данные остальных 4 исследований с участием в совокупности 1 433 пациен-

тов (528 человек получали дозу 2,5 мкг) объединены для метаанализа.

В 4 исследованиях с параллельными группами с участием детей, подростков и взрослых при добавлении тиотропия бромид в дозе 5 мкг отмечено увеличение среднего пикового значения ОФВ_1 по сравнению с плацебо (123 мл; 95%-ный ДИ — 88,2–158,7 мл), что было статистически достоверным, но клинически незначимым. Также отмечены серьезные погрешности в оценке убедительности данных по каждой возрастной группе. При добавлении к терапии тиотропия бромида в дозе 5 мкг также отмечено небольшое улучшение КЖ по ACQ-7 (–0,11 балла; 95%-ный ДИ — от –0,2 до –0,01 балла) и предотвращение ухудшения БА (частота обострений или интенсивность симптомов) (ОР — 0,79; 95%-ный ДИ — 0,70–0,89; абсолютный риск — 133); 95%-ный ДИ — 54–122), снижение числа случаев прогрессирования на 1 000 человек) по сравнению с плацебо, однако также выявлена серьезная погрешность в оценке убедительности данных для детей и подростков. У детей и подростков при добавлении тиотропия бромида в дозе 2,5 мкг не улучшался контроль над БА, но повышался ОФВ_1 (%_{дож.}) (средняя разница — 4,99; 95%-ный ДИ — 2,84–7,15) и снижалась частота ухудшения БА (ОР — 0,66; 95%-ный ДИ — 0,45–0,97). По результатам ретроспективного анализа скорректированных средних значений минимального соотношения ОФВ_1 / форсированной жизненной емкости легких у детей также показано статистически значимое улучшение состояния во всех временных точках при применении тиотропия бромида в обеих дозах, за исключением 2,5 мкг на 8-й неделе по сравнению с плацебо.

По данным 2 исследований с участием взрослых показано, что применение тиотропия бромида в дозе 5 мкг не привело к значимым изменениям результатов по AQLQ (средняя разница — 0,10 балла; 95%-ный ДИ — от –0,04 до –0,23 балла), однако установлено увеличение периода до 1-го обострения, при котором потребовалось применение оГКС (ОР — 0,79 vs плацебо; 95%-ный ДИ — 0,62–1,01). Число обострений БА, при которых потребовалась госпитализация, в обеих группах было слишком мало (16 из 453 пациентов — в группе тиотропия бромида и 20 из 454 пациентов — в группе плацебо), чтобы делать какие-либо выводы [41]. В перекрестном исследовании с участием взрослых [40], которое было исключено из основного анализа, отмечено аналогичное благоприятное влияние тиотропия бромида в дозе 5 мкг (средняя разница — 139 мл; 95%-ный ДИ — 96–181 мл) и 10 мкг (средняя разница — 170 мл; 95%-ный ДИ — 128–213 мл) на максимальный показатель ОФВ_1 .

Во всех 4 исследованиях частота НЯ в группах тиотропия бромида была ниже, чем в группах плацебо (ОР — 0,92; 95%-ный ДИ — 0,86–0,98). Тяжелые НЯ также встречались одинаково редко во всех группах.

Преимущества

Применение длительно действующего М-холиноблокатора (ДДАХП) у детей, подростков и взрослых с тяжелой БА способствует улучшению ОФВ_1 и кон-

троля над БА. У взрослых при назначении тиотропия бромида в дозе 5 мкг также улучшается контроль над БА и увеличивается время до 1-го обострения.

Нежелательные явления

У детей, подростков и взрослых, получавших тиотропия бромид в дозе 5 мкг, НЯ наблюдались реже, чем в группах плацебо. Тяжелые НЯ также наблюдались редко и примерно с той же частотой, что и в группах плацебо.

Выводы и направления дальнейших исследований

При добавлении к терапии тиотропия бромида улучшаются показатель ОФВ_1 и контроль над симптомами у детей, подростков и взрослых с тяжелой БА, которая не контролируется комбинированной терапией на ступенях 4–5 (GINA) и ступени 5 (NAEPP). Частота тяжелых обострений, при которых потребовалось применение оГКС, была слишком низкой для каких-либо выводов. Исходя из отмеченных благоприятных эффектов тиотропия бромида, экспертами рабочей группы сделан вывод о том, что преимущества такой терапии перевешивают НЯ, а также обременительность и стоимость терапии тяжелой БА.

В группе разновозрастных пациентов при назначении тиотропия бромида отмечено эффективное предотвращение наступления суммарного исхода в виде ухудшения БА, включая контроль над симптомами и обострения. Однако у подростков и детей эффект такой терапии был недостоверным, вероятно, из-за меньшего размера выборки и меньшей продолжительности исследований. Также недостаточно доказательств благоприятного влияния тиотропия бромида на частоту тяжелых обострений у детей и подростков с тяжелой БА. Следует изучить этот вопрос в рамках более длительных исследований с большим размером выборки. В настоящее время доступны другие ДДАХП (умеклидиний и гликопирроний), которые можно использовать в качестве альтернативной длительной бронхолитической терапии тяжелой БА. Умеклидиний и гликопирроний оказывают благоприятное воздействие на функцию легких и контроль над симптомами у пациентов с легкой или среднетяжелой персистирующей БА [43–45], но их применение в качестве дополнительной терапии тяжелой БА не изучено.

В планируемых к проведению исследованиях следует выделить подгруппы пациентов с тяжелой БА, с большей вероятностью отвечающих на ДДАХП, которые могут получить пользу от пошагового добавления М-холиноблокаторов по сравнению с альтернативным пошаговым увеличением объема терапии, например, при добавлении ДДБА или повышении дозы иГКС. Имеющиеся данные о больших персистирующей легкой или среднетяжелой БА позволяют предположить, что эффективность ДДАХП более вероятна у пациентов с фиксированной или исходной обструкцией дыхательных путей [45, 46]. В 3 РКИ набирались только пациенты с $\text{ОФВ}_1 < 80$ %_{дож.} H.A. Kerstjens et al. [47] продемонстрированы положи-

тельные эффекты терапии у пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 60\%$, или $60\text{--}80\%$ ^{долж.} при скрининге. В 2 исследования набирались дети и подростки с $\text{ОФВ}_1 60\text{--}90\%$ ^{долж.} [42, 48]. Таким образом, остается неясным, принесет ли добавление ДДАХП пользу пациентам, в частности взрослым, с тяжелой БА и более высокими показателями легочной функции, уже получающим комбинированную терапию высокими дозами иГКС и ДДБА.

При анализе эффективности лечения в когорте пациентов с тяжелой БА показаны сопоставимые положительные эффекты в подгруппах больных разного возраста, пола, этнической принадлежности и расы, с различными исходными показателями функции легких, индекса массы тела. Сложно сравнивать эффективность препарата у пациентов разных рас, поскольку в эти исследования набрано крайне малое число представителей афроамериканцев, латиноамериканцев и лиц азиатского происхождения [47]. Требуется новые исследования эффективности терапии ДДАХП у больных тяжелой БА в этих этнических группах, в которых наблюдается высокая заболеваемость БА. Также следует провести фармакогенетические исследования для оценки ответа на терапию в подгруппах с различными вариантами определенных генов. Также необходимы фармакогенетические исследования клинической эффективности в разных генетических подгруппах с использованием образцов ДНК из предыдущих и новых клинических исследований.

Мнения других экспертов

В рекомендациях GINA (2019) [20] тиотропия бромид предлагается использовать в качестве дополнительного препарата на 4-й или 5-й ступени у пациентов с обострениями БА на фоне терапии иГКС и ДДБА. В рекомендациях NAEPP [49] М-холиноблокаторы не рассматриваются.

Рекомендации ERS / ATS

Рекомендуется добавление тиотропия бромида к базисной терапии у детей, подростков и взрослых с тяжелой БА, не контролируемой на 4–5-й ступенях терапии (GINA) или 5-й ступени терапии (NAEPP) (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Примечания

Экспертам рабочей группы удалось найти доказательства эффективности тиотропия бромида у взрослых с тяжелой БА только при дозе 5 мкг. Однако влияние терапии на функцию легких сопоставимо с таковым для одобренных FDA доз 2,5 мкг и 5 мкг, эффективность которых оценивалась по данным плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами с участием взрослых больных легкой или среднетяжелой БА. Кроме того, по данным клинических исследований с участием подростков со среднетяжелой и тяжелой БА показана сопоставимая эффективность доз 2,5 и 5 мкг. При составлении этой рекомендации большое значение придавалось улучшению контроля

над симптомами и снижению частоты обострений. Сила рекомендации основана на результатах сравнения комбинированной терапии с добавлением тиотропия бромида и без такового. Доказательства с умеренной убедительностью демонстрируют преимущества и стандартные риски побочных эффектов с балансом в пользу вмешательства. Эксперты рабочей группы посчитали тиотропия бромид приемлемым и доступным для использования. При составлении этой рекомендации также учитывалась возможность осуществления ингаляционной терапии по сравнению со стоимостью и бременем альтернативных дополнительных биологических препаратов для лечения тяжелой БА.

Вопрос 5. Следует ли применять макролиды (а именно — азитромицин, кларитромицин) у взрослых и детей с тяжелой БА?

Обзор доказательств

В предыдущие рекомендации ERS / ATS была включена основанная на доступных на тот момент доказательствах слабая рекомендация, что длительная терапия макролидными АБП не должна применяться при лечении тяжелой БА у взрослых и детей [1]. С тех пор проведены 6 РКИ [50–55], в 5 из которых приняли участие только взрослые и в 1 — дети в возрасте от 6 до 18 лет. Определение БА с персистирующими симптомами или неконтролируемой БА в этих исследованиях различалось, и ни одно определение не соответствовало критериям тяжелой БА ERS / ATS. В 3 исследованиях использовался азитромицин, в 2 из них ($n = 529$) применялись дозы 250–500 мг 3 раза в неделю на протяжении 26–48 нед. [50, 51]; в 3-м исследовании ($n = 97$) использовалась дозировка 600 мг в сутки на протяжении 3 дней, затем — 600 мг в неделю на протяжении последующих 11 нед. [53]. В РКИ по изучению применения кларитромицина ($n = 171$) использовалась дозировка 600 мг 2 раза в день на протяжении 8–16 нед. [54, 55]. Детям ($n = 55$) азитромицин в дозе 250 мг назначался на ночь на протяжении 12 мес. при массе тела 25–40 кг и 500 мг — при массе тела > 40 кг (исследование прекратилось досрочно через 30 нед. из-за отсутствия клинической эффективности) [52].

На протяжении 48 нед. наблюдения применение азитромицина сопровождалось снижением числа среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с плацебо (1,07 эпизода vs 1,86 эпизода на 1 пациента в год; ОР — 0,59; 95%-ный ДИ — 0,47–0,74) [51]. Кроме того, терапия макролидами сопровождалась уменьшением числа пациентов, перенесших хотя бы 1 среднетяжелое или тяжелое обострение БА, и увеличением времени до 1-го обострения. Однако при указанной терапии не снижалась частота тяжелых обострений (25,3 % vs 34,6 %; ОР — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,44–1,34) у детей и взрослых на протяжении 24–48 нед. наблюдения [50–52]. У взрослых терапия азитромицином и кларитромицином не сопровождалась изменением показателей ACQ-7 (средняя разли-

ца — 0,11 балла; 95%-ный ДИ — от —0,34 до —0,12 балла) или AQLQ (средняя разница — 0,16 балла; 95%-ный ДИ — от —0,06 до —0,37 балла), превышающих минимальную клинически значимую разницу.

И у взрослых, и у детей терапия азитромицином или кларитромицином не сопровождалась изменениями постбронходилатационного ОФВ₁ (%^{дож.}) (средняя разница — 1,95; 95%-ный ДИ — от —2,42 до —6,32) или добронходилатационного ОФВ₁ (л) (средняя разница — 0,37; 95%-ный ДИ — от —2,17 до —2,91), которые превысили бы минимальную клинически значимую разницу относительно плацебо и между группами [50, 53, 54].

Влияние кларитромицина на воспаление дыхательных путей было неоднозначным. Только в одном из двух исследований получено значимое снижение числа нейтрофилов в дыхательных путях [55]. По сравнению с плацебо терапия макролидами у взрослых сопровождалась снижением числа инфекций нижних дыхательных путей, при которых требовалось назначение АБП (20,9 % vs 35,6 %; ОР — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,45–0,79) [50, 51].

Число детей и взрослых с хотя бы 1 НЯ (67,3 % vs 72,2 %; ОР — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,73–1,19) и число серьезных НЯ (9,1 % vs 11,4 %; ОР — 0,81; 95%-ный ДИ — 0,52–1,24) не различались с таковым при использовании плацебо [50, 51, 53, 54].

Преимущества

При назначении макролидов снижается частота обострений БА. Данные по крайней мере 1 исследования позволяют предположить, что этот эффект не зависит от наличия или отсутствия у пациента эозинофилии [51]. Влияние препарата на контроль над БА и КЖ не достигло минимально клинически значимой разницы.

Нежелательные явления

Показано, что длительная терапия макролидами сопровождается повышением частоты развития диареи. Однако число серьезных НЯ или число пациентов с хотя бы 1 побочным эффектом не отличались от таковых при применении плацебо. Хотя применение макролидов сопровождается риском удлинения интервала QT на ЭКГ или потери слуха, в исследованиях у пациентов с исходно нормальным слухом и исходно нормальным корректированным интервалом QT на ЭКГ частота этих явлений была не выше, чем в группе плацебо [51]. Частота выявления резистентного к макролидам стафилококка в носовой полости и ротоглотке увеличилась по сравнению с плацебо только в исследовании [50], а в [51] — не изменилась. У пациентов, получавших азитромицин на протяжении 48 нед., снизилась бактериальная нагрузка *Haemophilus influenzae* в дыхательных путях, но не изменилась общая бактериальная нагрузка или количество патогенных бактерий, хотя в этой группе чаще выявлялись в мокроте гены, отвечающие за резистентность к макролидам, эти пациенты реже принимали

АБП и переносили клинически диагностированные инфекции [51, 56].

Выводы и направления дальнейших исследований

При длительной терапии макролидами снижается риск обострения БА по сравнению с плацебо. Однако отсутствуют убедительные доказательства того, что при такой терапии в какой-либо степени снижается частота тяжелых обострений или госпитализаций. Макролиды применяются только при неконтролируемой БА или БА с персистирующими симптомами, независимо от частоты обострений. Следовательно, неизвестно, позволит ли такая терапия улучшить исходы заболевания у пациентов, соответствующих критериям тяжелой БА согласно рекомендациям ERS / ATS. Развитие резистентности к АБП вследствие длительной антибактериальной терапии, например, макролидами — важный с точки зрения здравоохранения аспект. Следует тщательно взвесить потенциальную пользу такой терапии при тяжелой БА как для отдельного пациента, так и для сообщества в целом.

Мнения других экспертов

Согласно рекомендациям GINA (2019) [20], следует назначать макролиды в низкой дозе в дополнение к базисной терапии пациентам с неэффективностью стандартной терапии, но такое применение классифицируется как несоответствующее инструкции, при этом предлагается соотносить потенциальную пользу с потенциальным риском развития резистентности к АБП.

BTS / SIGN (2016) [57] не рекомендует применение макролидных АБП при БА. По данным пересмотренных рекомендаций BTS / SIGN (2019) [39], длительная макролидная терапия при тяжелой БА не упоминается.

FDA длительная терапия макролидами при БА не одобрена.

Рекомендации ERS / ATS

Для снижения числа обострений у взрослых больных БА, получающих терапию 5-й степени (GINA / NAEP), при персистирующих симптомах или неконтролируемом течении предлагается пробная терапия макролидами (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Длительная терапия макролидами у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой БА не рекомендуется (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Примечания

Эти рекомендации являются слабыми и основаны на необходимости предотвратить обострения и снизить использование оГКС. Польза и безопасность применения макролидов дольше 1 года при БА не установлены.

Вопрос 6. Следует ли применять моноклональные антитела к IL-4Rα у взрослых и детей с тяжелой БА?

Обзор доказательств

Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к α-субъединице рецептора IL-4. Дупилумаб блокирует эффекты 2 основных цитокинов 2-го типа — IL-4 и IL-13. обнаружены 3 РПКИ, в которых оценивалось применение дупилумаба в качестве дополнения к базисной терапии у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА [58–60]. В 2 РКИ приняли участие подростки в возрасте 12–17 лет и взрослые (не моложе 18 лет) [59, 60], а в 3-м исследовании участвовали только взрослые [58].

В рамках клинического исследования IIb фазы по подбору доз [58] изучались 4 режима дозирования дупилумаба — 200 или 300 мг подкожно каждые 2 или 4 нед. на протяжении 24 нед. Взрослые пациенты ($n = 769$) с неконтролируемой, несмотря на средние или высокие дозы иГКС и ДДБА, БА, рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 в 4 группы лечения или плацебо. Основным конечным показателем явилось изменение $ОФВ_1$ (л) через 12 нед. у пациентов с эозинофилией крови ≥ 300 кл. / мкл. В предварительно определенные дополнительные конечные показатели через 12 и 24 нед. включены число обострений БА, время до развития тяжелого обострения, оценка симптомов БА, КЖ при БА и динамика $ОФВ_1$ (%_{долж.}).

По данным РКИ [59] эффективности и безопасности III фазы изучалось применение дупилумаба у подростков и взрослых со среднетяжелой или тяжелой неконтролируемой БА в дополнение к базисной терапии в дозе 200 мг (после нагрузочной дозы 400 мг) или 300 мг (после нагрузочной дозы 600 мг) каждые 2 нед. на протяжении 52 нед. Всего в группы лечения или применения плацебо соответствующего объема рандомизированы 1 902 пациента в соотношении 2 : 2 : 1 : 1. Основными конечными показателями являлись частота обострений за год (через 52 нед.) и абсолютное изменение $ОФВ_1$ (через 12 нед.). Дополнительные конечные показатели включали динамику $ОФВ_1$ (%_{долж.}), показатели ACQ и AQLQ, а также анализ подгрупп в зависимости от эозинофилии крови.

В РКИ III фазы [60] изучалось применение дупилумаба (300 мг каждые 2 нед. в течение 24 нед.) у подростков ($n = 210$) и взрослых с тяжелой гормонозависимой БА. После периода оптимизации дозы ГКС пациенты рандомизированы в соотношении 1 : 1 для терапии дупилумабом или плацебо. С 4-й по 20-й неделю доза оГКС снижалась. Основным конечным показателем являлось снижение дозы оГКС (%), необходимой для поддержания контроля над БА. Дополнительные конечные показатели включали доли пациентов, у которых дозы оГКС были снижены как минимум на 50 % и < 5 мг в сутки.

Данные этих 3 исследований объединены в мета-анализе (см. раздел «Доказательства» в дополнительных материалах). Оценивались влияние дупилумаба на частоту обострений, контроль над БА, КЖ при БА,

легочная функция и побочные эффекты при дозах 200 и 300 мг через 24 и 52 нед. соответственно. Также оценивалась разница в эффектах в зависимости от уровня эозинофилии крови.

У пациентов, которые получали дупилумаб (200 мг или 300 мг каждые 2 нед. в течение 24 и 52 нед.), наблюдалось существенное (46–70,5 %) снижение среднегодовой частоты обострений БА по сравнению с получавшими плацебо. В группе дупилумаба насчитывалось больше пациентов с гормонозависимой тяжелой БА, у которых удалось снизить дозу оГКС на > 50 % (ОР — 1,49; 95%-ный ДИ — 1,22–1,83; абсолютный риск — 26; 95%-ный ДИ — 12–44; на 100 пациентов, снизивших дозу оГКС на 50 %, больше), у которых удалось снизить дозу оГКС до < 5 мг в сутки (ОР — 1,92; 95%-ный ДИ — 1,46–2,53; абсолютный риск — 344; 95%-ный ДИ — 172–572; на 1 000 больше пациентов) и отменить поддерживающую терапию оГКС (ОР — 1,81; 95%-ный ДИ — 1,28–2,57). Улучшения показателей $ОФВ_1$, ACQ-5 и AQLQ были статистически значимыми, но не достигли минимально клинически значимой разницы.

Выраженность эффекта по всем конечным показателям у пациентов с эозинофилией крови ≥ 300 кл. / мкл была выше таковой при эозинофилии < 300 кл. / мкл (см. раздел «Доказательства» в дополнительных материалах). В исследовании [59] пациенты были стратифицированы в когорты по уровню эозинофилии крови — < 150, 150–300 и ≥ 300 кл. / мкл. ОШ для среднегодовой частоты тяжелых обострений за 52 нед. по объединенным данным для дозировок 200 и 300 мг каждые 2 нед. составило 0,33 (95%-ный ДИ — 0,26–0,42; 0,386 эпизода vs 1,158 эпизода на 1 пациента в год) — для подгруппы больных с уровнем эозинофилии крови ≥ 300 кл. / мкл, 0,60 (96%-ный ДИ — 0,43–0,83; 0,515 эпизода vs 0,855 эпизода на 1 пациента в год) — для подгруппы больных с уровнем эозинофилии крови 150–300 кл. / мкл и 1,04 (95%-ный ДИ — 0,76–1,43; 0,604 эпизода vs 0,576 эпизода на 1 пациента в год) — для подгруппы больных с уровнем эозинофилии крови < 150 кл. / мкл. В том же исследовании получены сходные результаты по частоте обострений и функции легких при стратификации по F_{ENO} (≥ 50 , от ≥ 25 до < 50 и < 25 ppb). По данным ретроспективного анализа влияния биомаркеров выявлена максимальная клиническая эффективность у пациентов с $F_{ENO} \geq 25$ ppb и уровнем эозинофилии крови ≥ 150 кл. / мкл.

Преимущества

При назначении дупилумаба в качестве дополнения к базисной терапии больных БА, у которых не удается достичь контроля с помощью высокой дозы иГКС и ДДБА, возможно снижение частоты обострений, уменьшение симптомов и улучшение функции легких. Эффективность препарата выше у пациентов с биомаркерами 2-го типа (уровень эозинофилии крови ≥ 150 кл. / мкл или $F_{ENO} > 25$ ppb). Дупилумаб может способствовать снижению дозы оГКС у пациентов с тяжелой ГКС-зависимой БА.

Нежелательные явления

Риск НЯ при терапии дупилумабом, по-видимому, невелик, и наиболее частый побочный эффект, связанный с препаратом, — реакция в месте инъекции. Частота серьезных и любых других побочных эффектов в группах дупилумаба и плацебо была сопоставимой. Однако механизмы и потенциальная клиническая значимость преходящей эозинофилии крови на фоне лечения понятны не до конца, требуются дальнейшие исследования. Поскольку вызванная дупилумабом эозинофилия не сопровождалась побочными эффектами, специальные рекомендации по ее мониторингу отсутствуют.

Выводы и направления дальнейших исследований

При назначении дупилумаба в дополнение к основной терапии существенно снижается частота обострений неконтролируемой среднетяжелой или тяжелой БА [58–60], при его применении отмечено эффективное снижение дозы оГКС у пациентов с тяжелой ГКС-зависимой БА. Терапия дупилумабом также сопровождается улучшением функции легких, контроля над БА и КЖ. Наиболее выраженное улучшение получено у пациентов с более высокой эозинофилией.

Ожидается, что в текущих и будущих исследованиях будет получена дополнительная информация по долгосрочной безопасности и продолжительности эффектов дупилумаба. Также требуются дополнительные данные по эффективности и безопасности препарата у детей и подростков. В дальнейших исследованиях также следует уделить внимание выявлению характеристик заболевания и популяции больных, которые позволяют прогнозировать эффективность такой терапии.

Мнения других экспертов

По рекомендации GINA (2019) [20], дупилумаб следует применять в качестве дополнения к базисной терапии у пациентов с неконтролируемой БА с тяжелым эозинофильным воспалением или воспалением 2-го типа на фоне высокой дозы иГКС и ДДБА или с поддерживающей терапией оГКС.

В рекомендациях NICE [30] в настоящее время дупилумаб не включен в список дополнительных средств для лечения БА.

Рекомендация ERS / ATS

Предлагается использовать дупилумаб в качестве дополнения к базисной терапии у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной БА или тяжелой ГКС-зависимой БА, независимо от уровня эозинофилов в крови (слабая рекомендация).

Примечания

При составлении рекомендации большое значение придавалось снижению частоты обострений и дозы

ГКС и меньшее значение — стоимости или обременительности вмешательства.

Врачу следует соотнести высокую стоимость дупилумаба и его влияние на экономическую эффективность, доступность и осуществимость терапии с предполагаемым улучшением исходов БА [24]. Поскольку объем данных о применении антител к IL-4 и IL-13 у подростков ограничен, эксперты рабочей группы не смогли сформулировать рекомендацию для этой возрастной группы. Нет данных о применении этих препаратов у детей моложе 12 лет.

Обсуждение

Экспертами рабочей группы по тяжелой БА (согласно критериям ERS / ATS) рассмотрены 6 вопросов, не охваченных предыдущими клиническими рекомендациями. Проведен систематический поиск литературы и анализ GRADE для составления рекомендаций по каждому вопросу по модели PICO относительно терапии тяжелой БА. При составлении каждой рекомендации соотносились такие факторы, как польза и обременительность лечения, побочные эффекты и стоимость, качество имеющихся доказательств, а также доступность и приемлемость вмешательства (табл. 2). Сформулирована слабая рекомендация по применению терапии антителами к IL-5 и IL-4, -13 при тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным фенотипом. Антитела к IL-4, -13 также показаны пациентам с тяжелой гормонозависимой БА при любом уровне эозинофилии. Для выявления пациентов, у которых терапия антителами к IL-5 и IgE с наибольшей вероятностью будет эффективной, предложены пороговые значения числа эозинофилов и F_{ENO} . Подросткам и взрослым с тяжелой БА, не контролируемой терапией 4–5-й ступеней (GINA) и 5-й ступени (NAEPP), рекомендовано применение ингаляционного тиотропия бромида. Пробная длительная терапия макролидами предлагается для снижения частоты обострений у пациентов с БА с персистирующими симптомами или БА, не контролируемой терапией 5-й ступени (GINA) или (NAEPP) (слабая рекомендация). При появлении новых доказательств эти рекомендации следует пересмотреть.

Долгое время считалось, что при традиционных требованиях к качественным контролируемым РКИ не отражаются данные реальной клинической практики [61–63]. При таких исследованиях накладываются строгие ограничения по установлению диагноза, например, во избежание ошибочного диагноза хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто исключаются курящие взрослые больные БА. Однако это нелогично. ХОБЛ может развиваться также у некурящих пациентов, а курящие больные БА могут быть резистентны к ГКС и поэтому с меньшей вероятностью у них может отмечаться улучшение при приеме биологических препаратов. Частым требованием является острый тест с бронхолитическим препаратом, хотя это не позволяет прогнозировать ответ на лечение и для него отсутствует единое определение.

Таблица 2

Рекомендации по терапии тяжелой бронхиальной астмы совместной рабочей группы по тяжелой бронхиальной астме Европейского респираторного и Американского торакального обществ

Table 2

European Respiratory Society / American Thoracic Society Severe Asthma Task Force recommendations for the management of severe asthma

Вопрос	Рекомендация	Сила рекомендации	Качество доказательств
1	Предлагается использовать терапию антителами к IL-5 в качестве дополнения к базисной терапии у взрослых больных тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным фенотипом, а также больных тяжелой ГКС-зависимой БА	Слабая	Низкое
2	Предлагается пороговое значение числа эозинофилов в крови ≥ 150 кл. / мкл можно использовать как критерий начала терапии антителами к IL-5 у взрослых пациентов с тяжелой БА и обострениями БА в анамнезе	Слабая	Низкое
3	Предлагается использовать пороговое значение числа эозинофилов в крови ≥ 260 кл. / мкл для выявления подростков (старше 12 лет) и взрослых с тяжелой БА, которые с большей вероятностью получают клинический эффект от терапии антителами к IgE	Слабая	Низкое
	Предлагается использовать пороговое значение $F_{\text{ENO}} \geq 19,5$ ppb для выявления подростков (старше 12 лет) и взрослых с тяжелой БА, которые с большей вероятностью получают пользу от терапии антителами к IgE	Слабая	Низкое
4	Рекомендуется добавление тиотропия бромида к базисной терапии у детей, подростков и взрослых с тяжелой БА, не контролируемой терапией 4–5-й ступеней GINA или 5-й ступени NAEPP	Сильная	Среднее
5	Предлагается пробная длительная терапия макролидами с целью снижения числа обострений у взрослых больных БА с персистирующими симптомами или БА, не контролируемой терапией 5-й ступени GINA / NAEPP	Слабая	Низкое
	Не рекомендуется длительная терапия макролидами у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой БА	Слабая	Низкое
6	Предлагается использовать дупилумаб в качестве дополнения к базисной терапии у взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной БА или тяжелой ГКС-зависимой БА, независимо от уровня эозинофилов в крови	Слабая	Низкое

Примечание: БА – бронхиальная астма; IL – интерлейкин, F_{ENO} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) – Национальная программа по повышению осведомленности и предотвращению бронхиальной астмы.

Возможны 2 причины исключения пациента с тяжелой БА из исследования, например, прием моноклональных антител против воспаления 2-го типа [61, 63]. Первая, полностью логичная причина – отсутствие каких-либо доказательств активности 2-го типа. Вторая, намного более неоднозначная, – наличие активации 2-го типа, но с одновременным присутствием критерия исключения, такого как курение или отсутствие вариабельной бронхиальной обструкции. Специалистами Уэссекской группы недавно проведен анализ 37 РКИ биологических препаратов, оказывающих влияние на воспаление 2-го типа; показано, что в основные исследования биологических препаратов III фазы включены < 10 % Уэссекской когорты больных тяжелой БА. Наиболее частыми причинами исключения таких пациентов являлись отсутствие фиксированной и (или) вариабельной бронхиальной обструкции [61], а частота исключения пациентов с эозинофильной БА была еще выше. В сопроводительной редакционной статье [64] отмечено, что правильным подходом к проведению будущих исследований, например, препаратов против воспаления 2-го типа, являлось включение всех пациентов с поддающейся лечению эозинофилией дыхательных путей, независимо от других характеристик БА. Это совпадает с подходом комиссии *The Lancet* [63] и данными об эффективности препаратов, подавляющих воспаление 2-го типа, при эозинофильной ХОБЛ [65, 66]. К счастью, лицензирующие органы ориентируются на поддающуюся лечению эозинофилию дыхательных путей, поскольку в противном случае многие пациенты, у которых такая терапия могла бы быть эффективной, не получают доступа к этим пре-

паратам. Это важно и в рамках постмаркетингового наблюдения, которое должно быть обязательным для дорогостоящих препаратов для подтверждения того, что такие характеристики, как курение и фиксированная бронхиальная обструкция, не оказывают влияния на эффективность терапии.

Еще один важный вопрос – следует ли набирать в исследования биологических препаратов только пациентов с истинно тяжелой и резистентной к другой терапии БА. Изначально экспертами рабочей группы ERS / ATS Task Force, как и многими другими, степень тяжести БА определялась по объему назначенной терапии, а также по неблагоприятным исходам, таким как БА, хронические симптомы и риски [1]. При таком определении подразумевается, что пациент надлежащим образом соблюдает указания врача. Однако становится ясно, что риск обострений БА и смерти существует также у пациентов, которым назначены гораздо более низкие дозы препаратов. По данным национального обзора связанных с БА смертей в Великобритании (*UK National Review of Asthma Deaths*) [67, 68] показано, что около 60 % умерших пациентов не соответствовали критериям тяжелой БА ERS / ATS. Помимо положительного прогностического эффекта предшествующих обострений, важными факторами являлись недостаточное использование и ГКС, чрезмерное использование β_2 -агонистов короткого действия и отсутствие регулярных мониторинговых посещений врача. На базе клиник, специализирующихся на тяжелой БА, контроль над БА у таких больных можно улучшить путем устранения таких факторов, как несоблюдение указаний врача. Однако пациенты с т. н. рефрактерной БА, трудно поддающейся лече-

нию, по-прежнему не выполняют указаний врача, у них сохраняются другие факторы риска неконтролируемого течения БА, несмотря на большой объем терапии. Другими словами, их приверженность лечению была улучшена насколько возможно, но она все еще недостаточна. Таким детям (или другим не соблюдающим назначения пациентам) следует предлагать биологические препараты, если их заболевание поддается лечению, во избежание летального исхода [69, 70]. Тот же аргумент можно использовать и по отношению к взрослым. Пациенты указанной категории не включаются в РКИ, поэтому отсутствует возможность составить доказательные рекомендации. Однако представляется нелогичным, что персистирующее, поддающееся лечению заболевание, резистентное к ГКС или неконтролируемое из-за социальных факторов, следует лечить одинаково, независимо от причины. Обязательным условием назначения биологических препаратов пациентам, не выполняющим назначения, должно быть проведение терапии в стационаре. Таким пациентам нельзя назначать это лечение на дому.

Сложности могут возникнуть с обеспечением доступа к биологическим препаратам детям, у которых они могут быть эффективными. Фенотипы БА у взрослых и детей очевидно различаются [71]. У детей с тяжелой БА очень часто встречается атопия, но это никоим образом не означает, что эозинофилия дыхательных путей обязательно обусловлена воспалением 2-го типа [72]. Эозинофильные эндотипы не 2-го типа обнаруживаются даже у взрослых [73]. Также есть причины полагать, что антиэозинофильная терапия может быть опасна для детей из-за той роли, которую эозинофилы играют в поддержании иммунного гомеостаза [74]. Имеются обширные данные по эффективности и безопасности применения у детей моноклонального антитела к IgE омализумаба [75–77], поэтому в отсутствие надежного биомаркера эффективности следует повторить эти исследования с антителами к IL-5. Итак, крайне важно провести исследования применения этих новых препаратов у детей для оценки их влияния на развитие организма и отдаленные исходы лечения, а также продолжить поиск биомаркеров эффективности [78].

Применение биологических препаратов у детей вызывает беспокойство еще с одной точки зрения. Традиционно сначала проводятся исследования с участием взрослых больных, а затем, в случае подтверждения эффективности и безопасности, переходят к исследованиям с участием детей. Если препарат у взрослых неэффективен, дальнейшие исследования не проводятся. Очевидный пример — моноклональное антитело к IL-13 трамокинумаб [79, 80]. Клиническая эффективность этого препарата не показана по данным как минимум 3 РКИ с участием взрослых [81–83], а исследования с участием детей не планируются на том основании, что по имеющимся данным, IL-13 не играет существенной роли для эозинофилии дыхательных путей. В такие исследования включают подростков старше 12 лет, но в ограниченном количестве — из-за большого числа взрослых пациентов. Хотя выводы исследований относительно взрослых логичны, нет данных, которые позволили бы подтвер-

дить или опровергнуть их в отношении детей. Возможно ли, что по результатам исследований у взрослых ошибочно отвергается потенциально ценное для детей моноклональное антитело? В настоящее время будет очень сложно инициировать исследование трамокинумаба у детей, но это доказывает необходимость более глубокого изучения сходств и различий эндотипов БА у детей и взрослых.

В данном документе представлен обзор большого числа высококачественных доказательств и новые доказательства возможности существенного снижения дозы пероральных ГКС и риска обострений БА, однако впереди еще много работы. Меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб воздействуют на воспаление 2-го типа, с большой вероятностью будут зарегистрированы новые, аналогичные вещества. Возникает вопрос: как определить, какой из биологических препаратов с похожим механизмом действия назначить конкретному пациенту? Хотя в большинстве рассмотренных исследований в качестве основного маркера воспаления 2-го типа использовалась эозинофилия периферической крови, для идентификации субэндотипа могут быть информативны и другие биомаркеры, такие как F_{ENO} . Предполагается, что нужны дополнительные биомаркеры воспаления 2-го типа, бесценный вклад при этом принесет систематический анализ существующих когорт больных тяжелой БА, таких как SARP (*Severe Asthma Research Program*) и U-BIOPRED (*Unbiased BIOMarkers in PREdiction of respiratory disease outcomes*). Хотя согласно групповым данным показаны небольшие отличия биомаркеров друг от друга, невозможно представить, что всем пациентам будет подходить один биомаркер. Конечно, можно провести серию исследований типа «n-of-1» (клиническое исследование, в котором 1 пациент проходит в рандомизированном порядке экспериментальное лечение, затем — стандартное или плацебо. — Прим. пер.), однако подобный подход не является научным. Кроме того, комбинация биологических препаратов может оказаться лучше из-за того, что наиболее эффективным подходом к подавлению воспаления 2-го типа окажется блокирование всех типичных для цитокинов 2-го типа — IL-4, IL-5 и IL-13 — с помощью дупилумаба в сочетании с антителами к IL-5 или IL-5R α . Ответы на эти вопросы могут дать исследования в условиях реальной клинической практики [84].

Еще одна задача на будущее — определить роль биологических препаратов в странах с низким и средним уровнем дохода, поскольку большинство данных получены в развитых странах. В разных странах мира могут быть распространены различные эндотипы БА и значимость эозинофилии крови в регионах с высокой частотой паразитарных инфекций может отличаться. Всемирной организацией здравоохранения выделены 3 разновидности тяжелой БА, к странам с низким и средним уровнем дохода наиболее применима такая разновидность, как нелеченная тяжелая БА [85]. Первоочередной задачей должно быть обеспечение одинаковой доступности базисных препаратов для лечения БА во всем мире. Это позволит собрать данные об истинной распространенности

тяжелой резистентной БА и рефрактерной, трудно поддающейся лечению БА в странах с низким и средним уровнем дохода. Серьезным препятствием будет стоимость базисных препаратов и обеспечение доступа к ним пациентов в небогатых странах. Конечно, эта сложность возникает не только при лечении БА.

Наконец, большинство исследований новых препаратов для лечения БА были посвящены предотвращению обострений, при этом применение препаратов было очень успешным. Их использование может сократить и неблагоприятные последствия обострений БА. В случае, когда пациент вовремя получает неотложную помощь, базисная терапия обострения БА проста, намного сложнее предотвратить дальнейшие обострения. Подчеркивается, что наиболее высокий риск наблюдается в течение 1 мес. после перенесенного обострения [67, 68]. Если учесть, что у всех больных, кроме детей дошкольного возраста, обострения БА вызваны респираторной вирусной инфекцией на фоне неконтролируемого воспаления дыхательных путей 2-го типа, перспективной стратегией снижения числа рецидивов может являться однократная инъекция препарата, подавляющего воспаление 2-го типа, особенно потому, что при этом от пациента не требуется соблюдения указаний врача, что поможет выиграть время для устранения социальных и внешнесредовых факторов. Однако для рекомендации такой стратегии нужны дополнительные данные.

Итак, рассмотренные здесь вопросы по модели PICO позволили экспертам рабочей группы ERS / ATS составить рекомендации по лечению тяжелой БА, которые приведут к изменению клинических рекомендаций и улучшению важных для пациента исходов, а именно — к снижению дозы оГКС, частоты обострений и улучшению КЖ. Однако эти рекомендации не будут эффективными у всех больных тяжелой БА, требуются более узкие исследования для разных фенотипов. Следует также напомнить, что перед применением этих новых и зачастую инвазивных и дорогостоящих подходов к лечению следует приложить все усилия к получению максимальной эффективности от стандартной терапии. При этом открывается захватывающий новый и развивающийся мир инновационных эффективных подходов для меньшинства больных БА, которые по каким-либо причинам не отвечают на стандартную терапию и продолжают страдать от частых обострений.

Литература / References

- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Wedzicha J., Miravittles M., Hurst J.R. et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1600791. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Albert R.K. et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1602265. DOI: 10.1183/13993003.02265-2016.
- Santanello N.C., Zhang J., Seidenberg B. et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (1): 23–27. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x.
- Juniper E.F., Svensson K., Mork A.C. et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir. Med.* 2005; 99 (5): 553–558. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008.
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47 (1): 81–87. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90036-1.
- Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
- Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
- Bjerner L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
- Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Park H.S., Kim M.K., Imai N. et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 169: 135–145. DOI: 10.1159/000444799.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Available at: <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> [Accessed: October 28, 2019].
- National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. TA431. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ta431 [Accessed: October 1, 2019].

22. National Institute for Health and Care Excellence. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. TA479. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ta479 [Accessed: October 01, 2019].
23. National Institute for Health and Care Excellence. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. TA565. 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ta565 [Accessed: October 01, 2019].
24. Institute for Clinical and Economic Review. Biologic therapies for treatment of asthma associated with type 2 inflammation: effectiveness, value, and value-based price benchmarks. 2018. Available at: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/04/ICER_Asthma_Draft_Report_092418v1.pdf [Accessed: October 01, 2019].
25. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
26. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
27. Mukherjee M., Aleman Paramo F., Kjarsgaard M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (1): 38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC.
28. Khatri S., Moore W., Gibson P.G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (5): 1742–1751. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
29. Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng80 [Accessed: October 28, 2019].
31. Ledford D., Busse W., Trzaskoma B. et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (1): 162–169. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
32. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
33. Busse W., Spector S., Rosen K. et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (2): 485–486. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.032.
34. Izuhara K., Ohta S., Ono J. Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8 (6): 491–498. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.6.491.
35. Casale T.B., Chipps B.E., Rosen K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
36. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
37. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101.
38. Humbert M., Taille C., Mala L. et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
39. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. SIGN 158. 2019. Available at: www.sign.ac.uk [Accessed: October 28, 2019].
40. Kerstjens H.A.M., Disse B., Schroder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 308–314. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039.
41. 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): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606.
42. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M. et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601100. DOI: 10.1183/13993003.01100-2016.
43. Kerwin E., Wachtel A., Sher L. et al. Efficacy, safety, and dose response of glycopyrronium administered by metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in subjects with intermittent or mild-to-moderate persistent asthma: a randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2018; 139: 39–47. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.04.013.
44. Lee L.A., Briggs A., Edwards L.D. et al. A randomized, three-period crossover study of umecclidinium as monotherapy in adult patients with asthma. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 63–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.009.
45. Lee L.A., Yang S., Kerwin E. et al. The effect of fluticasone furoate/umecclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.012.
46. Peters S.P., Bleecker E.R., Kunselman S.J. et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1068–1074. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.003.
47. Kerstjens H.A., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir. Med.* 2016; 117: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
48. Szeffler S.J., Murphy K., Harper T. 3rd et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1277–1287. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
49. National asthma education and prevention program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007 (EPR-3). Available at: www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma [Accessed: October 28, 2019].
50. Brusselle G.G., VanderStichele C., Jordens P. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (4): 322–329. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
51. Gibson P.G., Yang I.A., Upham J.W. et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 390 (10095): 659–668. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
52. Strunk R.C., Bacharier L.B., Phillips B.R. et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (6): 1138–1144. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.028.
53. Hahn D.L., Grasmick M., Hetzel S., Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2012; 25 (4): 442–459. DOI: 10.3122/jabfm.2012.04.110309.
54. Sutherland E.R., King T.S., Icitovic N. et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (4): 747–753. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.024.
55. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 148–155. DOI: 10.1164/rccm.200707-1134OC.
56. Taylor S.L., Leong L.E.X., Mobegi F.M. et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (3): 309–317. DOI: 10.1164/rccm.201809-1739OC.
57. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2016. SIGN 153. Available at: www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma [Accessed: October 28, 2019].
58. Wenzel S., Castro M., Corren J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomized double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016; 388 (10039): 31–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.

59. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
60. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
61. Brown T., Jones T., Gove K. et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801444. DOI: 10.1183/13993003.01444-2018.
62. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
63. Pavord I.D., Beasley R., Agusti A. et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391 (10118): 350–400. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
64. Shrimanker R., Beasley R., Kearns C. Letting the right one in: evaluating the generalisability of clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1802218. DOI: 10.1183/13993003.02218-2018.
65. Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (17): 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
66. Kerkhof M., Sonnappa S., Postma D.S. et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (1): 1700761. DOI: 10.1183/13993003.00761-2017.
67. Levy M.L., Winter R. Asthma deaths: what now? *Thorax.* 2015; 70 (3): 209–210. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206800.
68. Royal College of Physicians. National Review of Asthma Deaths 2012–2013. 2015. Available at: www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths [Accessed: October 01, 2019].
69. Bush A., Saglani S., Fleming L. Severe asthma: looking beyond the amount of medication. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 844–846. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30379-X.
70. Green R.H., Shaw D. Strict adherence rules to obtain monoclonal therapy might cost lives. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 678–679. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30238-2.
71. Andersson C.K., Adams A., Nagakumar P. et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1819–1829. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.022.
72. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T_H2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 974–982. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059.
73. Kuo C.S., Pavlidis S., Loza M. et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1602135. DOI: 10.1183/13993003.02135-2016.
74. Travers J., Rothenberg M.E. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal. Immunol.* 2015; 8 (3): 464–475. DOI: 10.1038/mi.2015.2.
75. Normansell R., Walker S., Milan S.J. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
76. Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
77. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol. Int.* 2017; 66 (1): 106–115. DOI: 10.1016/j.alit.2016.06.004.
78. Saglani S., Bush A., Carroll W. et al. Biologics for paediatric severe asthma: trick or TREAT? *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 294–296. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30045-1.
79. Nair P., O'Byrne P.M. The interleukin-13 paradox in asthma: effective biology, ineffective biologicals. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (2): 1802250. DOI: 10.1183/13993003.02250-2018.
80. Chung K.F. Tralokinumab unsuccessful for management of severe, uncontrolled asthma. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 480–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30194-2.
81. Busse W.W., Brusselle G.G., Korn S. et al. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (2): 1800948. DOI: 10.1183/13993003.00948-2018.
82. Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M. et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 499–510. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
83. Panettieri R.A. Jr, Sjöbring U., Peterffy A. et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 511–525. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X.
84. Pilette C., Brightling C., Lacombe D., Brusselle G. Urgent need for pragmatic trial platforms in severe asthma. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 581–583. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30291-1.
85. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.

На сайте <https://erj.ersjournals.com> содержатся дополнительные материалы к этой статье.

Получено 13.04.19. Принято после пересмотра: 08.08.19

Авторское право ©ERS, 2020

This article has supplementary material available

from erj.ersjournals.com

Received: April 13, 2019. Accepted after revision: August 08, 2019

Copyright ©ERS, 2020

Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клиничко-лабораторный анализ

И.В.Лещенко , С.А.Царькова, М.А.Лапшин, А.М.Аристархова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме

Основу исследования составила проблема интерпретации педиатрами поражения легких у детей при *COroNaVIrus Disease-2019* (COVID-19) и необходимости назначения при этом антибактериальной терапии. **Целью** исследования явился сравнительный анализ клинических, рентгенографических (РГ) и лабораторных признаков COVID-19 поражения легких и внебольничной пневмонии (ВП) у детей. **Материалы и методы.** В рамках наблюдательного сравнительного исследования проанализированы данные историй болезни детей ($n = 53$) в возрасте от 1 года 4 мес. до 17 лет с поражением легких, госпитализированных за период с июня по август 2020 г. У всех детей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведено исследование на *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), по результатам которого пациентам с SARS-CoV-2⁺ ($n = 34$) установлен диагноз COVID-19, при SARS-CoV-2⁻ ($n = 19$) диагностирована ВП. Проанализированы также анамнез заболевания, клинические, лабораторные показатели и данные РГ. **Результаты.** Отличительными достоверными клиничко-лабораторными и РГ-признаками поражения легких при COVID-19 по сравнению с ВП являлись нарушение обоняния (26 %), двустороннее поражение легких (23 %), эритроцитоз, лейкопения (20,6 %), грануло- и моноцитопения, низкий уровень С-реактивного белка. В группе пациентов с COVID-19 выявлено нерациональное назначение антибактериальных препаратов (94 %). **Заключение.** Установлены достоверные клиничко-лабораторные и РГ-особенности COVID-19 у детей, свидетельствующие о вирусном поражении легких.

Ключевые слова: пневмония, дети, новая коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам архива за предоставленные истории болезни пациентов и рентгеновские снимки, необходимые для написания данной статьи.

Для цитирования: Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А., Аристархова А.М. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клиничко-лабораторный анализ. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 296–303. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303

Lung damage caused by COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: Comparative clinical and laboratory analysis

Igor V. Leshchenko , Sophia A. Tsarkova, Maxim A. Lapshin, Anna M. Aristarkhova

Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

The study is devoted to the challenge of interpreting the lung damage associated with COVID-19 in children and the necessity for antimicrobial therapy in this disease. **The aim** of the research was a comparative analysis of clinical, radiological and laboratory signs in children with COVID-19 and community-acquired pneumonia (CAP). **Methods.** The observational comparative study included medical records of 53 children with the lung damage at the age of 1 year 4 months up to 17 years old, hospitalized for the period from June to August 2020. All children were tested for Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) by polymerase chain reaction (PCR). 34 patients with SARS-CoV-2⁺ were diagnosed with COVID-19 and 19 children with SARS-CoV-2⁻ were diagnosed with CAP. The assessment included medical history, clinical, laboratory and radiological changes. **Results.** Distinctive reliable clinical, laboratory, and X-ray signs of lung damage in COVID-19 compared to CAP were olfactory impairment (26%), bilateral lung damage (23%), erythrocytosis, leukopenia (20.6%), granulocytopenia and monocytopenia, lower levels of reactive protein (CRP). Irrational prescribing of antibiotics (94%) was detected in the group of patients with COVID-19. **Conclusion.** We established the reliable clinical, laboratory and radiological features of COVID-19 in children, which indicate the viral nature of lung damage.

Key words: pneumonia, children, SARS-CoV-2, COVID-19.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Voluntary informed consent was not issued (the study is retrospective).

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the archive for the provided patient records and X-ray images for this article.

For citation: Leshchenko I.V., Tsarkova S.A., Lapshin M.A., Aristarkhova A.M. Lung damage caused by COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: Comparative clinical and laboratory analysis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 296–303 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303

В условиях пандемии *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19) перед специалистами здравоохранения поставлены задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции (КИ) явилось поражение легких (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических особенностей заболевания, разработка новых средств его лечения и профилактики [1].

Термин «пневмония» как осложнение новой КИ, согласно Временным методическим рекомендациям (версия 9 от 26.10.20), не всегда отражает клинкорентгенографические (РГ) и морфологические признаки патологического процесса, наблюдаемого при поражении легких у пациентов с COVID-19. По мнению авторов данной работы, наиболее правильным является термин «вирусное поражение легких», что должно быть отражено в диагнозе как вирусное поражение, вирусная пневмония или вирусный пневмонит. Данный факт имеет важное практическое значение, т. к. термин «пневмония» ориентирует врачей на ошибочное назначение антибактериальных препаратов (АБП) при отсутствии объективных признаков бактериальной инфекции, что не дает клинического эффекта и способствует росту резистентности к АБП. Напротив, термин «вирусное поражение легких» позволит практическому врачу правильно оценить ситуацию и своевременно назначить противовоспалительную терапию (глюкокортикостероиды и генноинженерные препараты).

Согласно положениям Временных клинических рекомендаций, клинически выраженная инфекция COVID-19 у детей проявляется следующими формами:

- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- мультисистемный воспалительный синдром [2].

Таким образом, для назначения рациональной терапии важно различать поражение легких при COVID-19 и внебольничную пневмонию (ВП).

Целью данного исследования явился сравнительный клинкорентгенографический анализ течения ВП и поражения легких при COVID-19 у детей.

Материалы и методы

Наблюдательное сравнительное исследование проводилось на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11» в период с июня по август 2020 г. Методом сплошной выборки отобраны истории болезни детей ($n = 53$) с РГ-изменениями в легких. При госпитализации в стационар брался мазок из носоглотки для исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). По результатам ПЦР выявлялась РНК *Severe acute respiratory*

syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2). В зависимости от результатов ПЦР устанавливались диагнозы — COVID-19, пневмония, ВП.

Все пациенты распределены на 2 группы — с положительным (COVID-19; $n = 34$) и отрицательным (ВП неуточненной этиологии; $n = 19$) результатами лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Возрастной состав выборки колебался от 1 года 4 мес. до 17 лет. Средний возраст детей в группах COVID-19 и с ВП составил $11,39 \pm 0,88$ и $6,96 \pm 4,55$ года соответственно ($p = 0,34$). Ключевыми критериями для оценки тяжести ВП у детей старше 1 года являлись лихорадка $< 38,5^\circ\text{C}$, частота дыхательных движений ≤ 50 в минуту, явления диспноэ (легкая одышка) [3], при наличии COVID-19 — критерии тяжести, представленные в методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» [2]. У пациентов сравниваемых групп анализировались данные анамнеза, объективного исследования, а также показатели клинического анализа крови, общего анализа мочи, уровень С-реактивного белка (СРБ), электрокардиографии (ЭКГ) и результаты РГ-исследования органов грудной клетки (ОГК).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Microsoft Excel-2007* и *Microsoft Excel-2013* с определением среднего значения, стандартной ошибки, t -критерия Стьюдента и критерия Фишера.

Результаты

При оценке анамнеза жизни в группе детей с COVID-19 отягощенный преморбидный фон регистрировался у 27 % vs 48 % пациентов с ВП. Среди фоновой патологии чаще встречалась недостаточность питания (12 %) и ожирение (9 %). В группе детей с ВП среди фоновых заболеваний у детей чаще регистрировались пиелонефрит (16 %), бронхиальная астма (11 %), анемия (16 %) (рис. 1).

Особенности демографических и клинических симптомов у больных COVID-19 и ВП, выявленные у детей с поражением легких при госпитализации в стационар, приведены в табл. 1.

Возрастных различий между группами детей с COVID-19 и ВП не установлено ($p = 0,34$), хотя в группе детей с COVID-19 пациенты были в 1,6 раза старше по сравнению с больными ВП. Также не выявлено различий в гендерном составе сравниваемых групп ($p = 0,82$). Семейный контакт с больными новой КИ отмечен у 58,8 % детей с COVID-19, тогда как при ВП такой эпидемиологической особенности не установлено. Дети с COVID-19 госпитализировались достоверно позже по сравнению с больными ВП что, возможно, свидетельствовало о большей остроте дебюта заболевания при ВП ($p = 0,0003$). Длительность госпитализации в группе COVID-19 превышала таковую среди больных ВП, т. к. в этой группе необходимым условием для выписки больного из стационара являлось не только купирование клинических про-

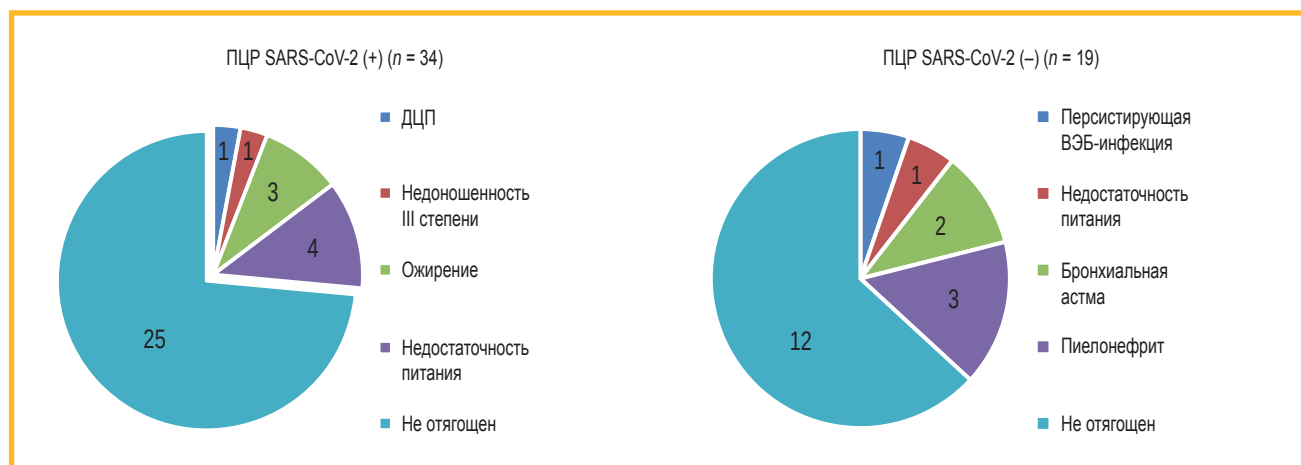


Рис. 1. Преморбидный фон у детей с COVID-19 и внебольничной пневмонией (n = 53); %

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; ДЦП – детский церебральный паралич; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр.

Figure 1. Life history in children with lung damage during COVID-19 and children with community-acquired pneumonia (n = 53); %

Таблица 1
Демографические и клинические данные детей с поражением легких при COVID-19 и больных внебольничной пневмонией (n = 53)

Table 1
Demographic and clinical data in children with lung damage during COVID-19 and children with community-acquired pneumonia (n = 53)

Показатель	COVID-19	ВП	p
	n = 34	n = 19	
Возраст годы (M ± m)	11,39 ± 0,88	6,96 ± 4,55	0,34
Девочки, n (%)	15 (44,1)	9 (47,4)	0,82
Мальчики, n (%)	19 (55,9)	10 (52,6)	0,82
День госпитализации от начала болезни (M ± m)	5,24 ± 0,58	2,8 ± 0,24	0,0003
Продолжительность госпитализации, дни (M ± m)	12,44 ± 1,00	7,64 ± 0,57	0,0001
Начало болезни с респираторных симптомов, n (%)	22 (64,7)	16 (84,2)	0,11
Контакт с больным COVID-19, n (%)	20 (58,8)	0	0,0000
Клинические симптомы при госпитализации			
Течение заболевания средней тяжести, n (%)	34 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Максимальная температура тела, °C (M ± m)	38,44 ± 0,16	38,54 ± 0,24	0,73
Продолжительность лихорадки, дни (M ± m)	3,50 ± 0,52	3,78 ± 0,65	0,74
Заложенность / выделения из носа, n (%)	18 (52,94)	16 (84,21)	0,012
Снижение обоняния, n (%)	9 (26,47)	0	0,001
Наличие кашля, n (%)	18 (52,94)	17 (89,47)	0,002
Наличие хрипов, n (%)	10 (29,41)	13 (68,42)	0,005
Частота дыхания (M ± m)	20,71 ± 0,49	23,68 ± 0,95	0,008
Частота сердечных сокращений (M ± m)	94,56 ± 2,58	110,89 ± 5,87	0,014
Сатурация кислородом, % (M ± m)	97,76 ± 0,24	97,79 ± 0,6	0,14
Бронхообструктивный синдром, n (%)	0	3 (16,0)	0,06
Односторонний плевральный выпот, n (%)	0	2 (10,5)	0,14

Примечание: ВП – внебольничная пневмония.

явлений заболевания, но и отрицательный результат ПЦР на КИ ($p = 0,0001$).

При сравнении данных анамнеза заболевания установлено, что в группе пациентов с ВП у большего числа детей заболевание начиналось с респираторных симптомов и протекало с заложенностью

и выделениями из носа, хотя достоверных различий по сравнению с пациентами с COVID-19 не отмечено ($p = 0,11$).

По данным историй болезни в обеих группах отмечено среднетяжелое течение заболевания. В группах наблюдения не установлено также достоверных

различий показателей температуры тела и продолжительности лихорадки ($p = 0,73$ и $0,74$ соответственно). У 47,0 % пациентов с COVID-19 заболевание сопровождалось только подъемом температуры тела. У 26,5 % больных COVID-19 отмечено снижение обоняния, что не регистрировалось при ВП.

У пациентов обеих сравниваемых групп кашель являлся ведущей жалобой, однако при ВП он регистрировался достоверно чаще ($p = 0,001$), так же, как и хрипы при аускультации легких ($p = 0,004$). Между больными обеих групп выявлены достоверные различия показателей частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений (более высокие — в группе больных ВП), что, возможно объясняется особенностями возрастного состава группы больных ВП. Показатели сатурации кислородом у пациентов сравниваемых групп не выходили за пределы нормальных значений ($p = 0,14$). Бронхообструктивный синдром и выпот в плевральной полости в незначительном числе случаев встречались только у пациентов с ВП (16,0 и 10,5 % соответственно).

Сравнительные результаты показателей гемограммы представлены в табл. 2.

Клинический анализ крови у детей с COVID-19 (см. табл. 2) характеризовался достоверным повышением среднего уровня эритроцитов по сравнению с таковым при ВП ($p = 0,047$). В группе больных COVID-19 средний уровень лейкоцитов был достоверно ниже, чем при ВП ($p = 0,0005$), у 20,59 % детей с COVID-19 отмечена лейкопения по сравнению с таковой при ВП.

Уровень лимфоцитов в сравниваемых группах не выходил за пределы возрастных норм ($p = 0,19$). У пациентов с ВП по сравнению с больными COVID-19 отмечены достоверно более высокие абсолютные показатели гранулоцитов ($p = 0,0003$) и моноцитов ($p = 0,0031$).

Согласно установленным критериям, свидетельствующим о возможной бактериальной этиологии пневмонии, у детей вероятность бактериальной инфекции высока, если регистрируется лейкоцитоз > 15 тыс. / мкл, нейтрофилез > 10 тыс. / мкл, уровень СРБ > 30 мг / л и продолжительность лихорадки > 3 дней [4]. В обследуемой выборке проанализиро-

вано соответствие данных указанным в табл. 3 критериям.

Согласно данным, представленным в табл. 3, при COVID-19 продемонстрирован достоверно более низкий средний уровень СРБ по сравнению с таковым у больных ВП ($p = 0,003$). Уровень СРБ > 5 мг / л регистрировался в 2,3 раза чаще у больных ВП по сравнению с таковым у больных COVID-19 ($p = 0,0004$). Уровень СРБ > 30 мг / л в 4 раза чаще встречался у детей с ВП по сравнению с таковым у пациентов группы COVID-19 ($p = 0,02$).

Одним из косвенных показателей, свидетельствующих о возможной бактериальной инфекции, является уровень лейкоцитов в общем анализе периферической крови. По данным сравнительного исследования более высокий уровень лейкоцитов крови в день госпитализации по сравнению с нормальными возрастными показателями зарегистрирован более чем у 50 % детей с ВП, что в 4 раза больше, чем при COVID-19 ($p = 0,02$). В этой же группе детей с лейкоцитозом $\geq 15 \times 10^9$ / л в 3 раза превысило таковое при COVID-19 ($p = 0,019$). Уровень СРБ и лейкоцитов в пределах возрастной нормы отмечался примерно у 50 % детей с COVID-19 и только у 2 детей с ВП ($p = 0,015$).

Фебрильная лихорадка продолжительностью > 3 дней как один из косвенных критериев наличия бактериальной инфекции наблюдалась в 35,3 % случаев при COVID-19 и в 42,1 % случаев — при ВП ($p = 0,77$). Только у 1 ребенка с COVID-19 и 4 пациентов с ВП выявлены уровень СРБ > 30 мг / л, число лейкоцитов $> 15 \times 10^9$ / л и продолжительность лихорадки > 3 дней.

Таким образом, только у 3 % детей с COVID-19 и 21 % больных ВП выявлен полный спектр маркеров вероятной бактериальной этиологии заболевания, однако терапию АБП получали 94,1 и 100 % детей соответственно ($p = 0,53$). В обеих группах среди назначенных АБП преобладала доля кларитромицина (65,6 % — в группе COVID-19 и 42,1 % — ВП).

У всех детей в день госпитализации выполнена РГ ОГК (рис. 2).

На рис. 2 продемонстрировано, что у > 50 % детей обеих сравниваемых групп выявлено правостороннее поражение легких, вместе с тем 2-стороннее пораже-

Таблица 2
Результаты клинического анализа крови при госпитализации детей с COVID-19 и больных внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Table 2
Complete blood count upon admission in children with COVID-19 and community-acquired pneumonia ($M \pm m$)

Показатель	COVID-19	ВП	p
	$n = 34$	$n = 19$	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ / л	$4,95 \pm 0,07$	$4,65 \pm 0,13$	0,047
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л	$6,63 \pm 0,54$	$12,15 \pm 1,39$	0,0005
Лейкопения, n (%)	7 (20,59)	0	0,041
Лимфоциты, $\times 10^9$ / л	$2,20 \pm 0,19$	$2,80 \pm 0,41$	0,19
Гранулоциты, $\times 10^9$ / л	$4,13 \pm 0,47$	$8,43 \pm 0,99$	0,0003
Моноциты, $\times 10^9$ / л	$0,30 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,07$	0,0031

Примечание: ВП — внебольничная пневмония.

Таблица 3
Клинико-лабораторные критерии бактериальной инфекции у детей с внебольничной пневмонией и поражением легких при COVID-19

Table 3
Clinical and laboratory criteria for bacterial infection in children with community-acquired pneumonia and lung damage in COVID-19

Показатели	Группа COVID-19	Группа ВП	p
	n = 34	n = 19	
СРБ, мг / л, n (%):			
• M ± m	7,16 ± 1,35	35,26 ± 8,96	0,003
• > 5	13 (40,63)	17 (89,74)	0,0004
• > 30	2 (6,25)	8 (42,11)	0,002
Лейкоцитоз (выше возрастной нормы), n (%)	4 (11,76)	10 (52,63)	0,002
Лейкоцитоз > 15 × 10 ⁹ / л, n (%)	2 (6,25)	6 (31,58)	0,019
Уровень СРБ и лейкоцитов в пределах возрастной нормы, n (%)	15 (46,9)	2 (10,53)	0,015
Лихорадка > 3 дней, n (%)	12 (35,3)	8 (42,1)	0,77
СРБ > 30 мг / л, число лейкоцитов > 15 × 10 ⁹ / л, лихорадка > 3 дней	1 (3,13)	4 (21,05)	0,05
Назначение АБП, n (%)	32 (94,12)	19 (100,0)	0,53

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; СРБ – С-реактивный белок; АБП – антибактериальные препараты.

ние наиболее характерно для COVID-19 (23 % vs 5 % в группе с ВП; $p = 0,04$). Важно отметить характер легочной инфильтрации по данным РГ ОГК, который при ВП характеризовался альвеолярным типом, в то время как у детей с COVID-19 отмечался интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло»).

По результатам ЭКГ-исследования показано, что у 44 % детей с COVID-19 и 31 % пациентов с ВП отмечены отклонения показателей. Так, в группе пациентов с COVID-19 чаще регистрировались брадикардия, тахикардия, экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада I степени, изменения процесса реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, хотя достоверных различий между показателями не установлено (рис. 3).

Таким образом, 5 (83,3 %) из 6 изученных параметров превышали таковые у детей с ВП, однако достоверной разницы не установлено.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования можно составить следующий «портрет» пациента детского возраста с COVID-19 (с учетом полученных достоверных клинико-лабораторных различий показателей по сравнению с ВП): это ребенок в возрасте около 11,5 года, госпитализированный на 5-й день болезни в среднетяжелом состоянии с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений и кашель, заложенность / выделения из носа (52,9 %), снижение обоняния (26,47 %). В клиническом анализе крови у ребенка с COVID-19 среднетяжелой формы часто отмечаются лейкопения (20,6 %), снижение числа гранулоцитов и моноцитов, нормальный или умеренно повышенный уровень СРБ. По данным РГ ОГК обнаруживается альвеолярный тип инфильтрации, в 1/4 случаев отмечается двустороннее поражение

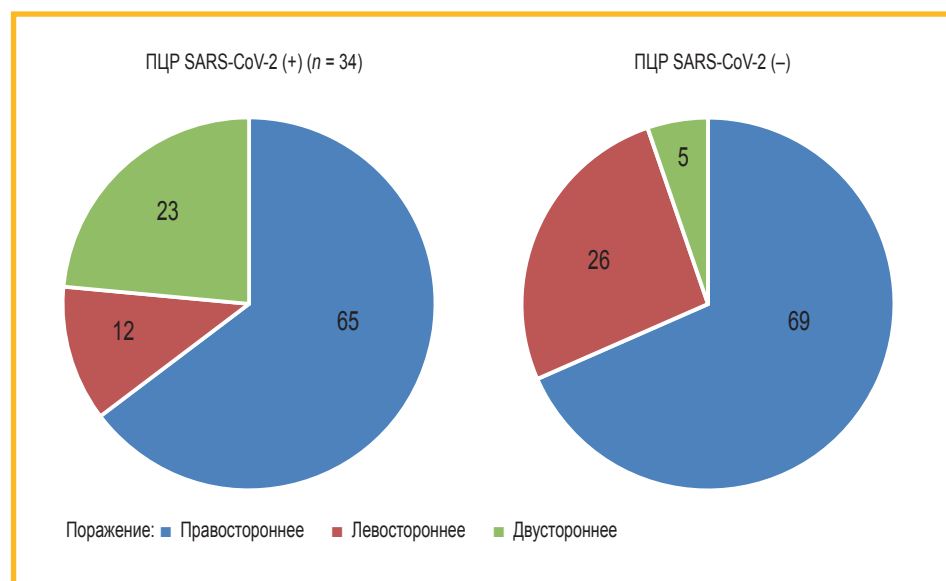


Рис. 2. Объем поражения легочной ткани у детей (n = 53) с COVID-19 и внебольничной пневмонией; %

Примечание: SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Figure 2. Volume of lung tissue damage in children (n = 53) with COVID-19 and community-acquired pneumonia community-acquired pneumonia; %

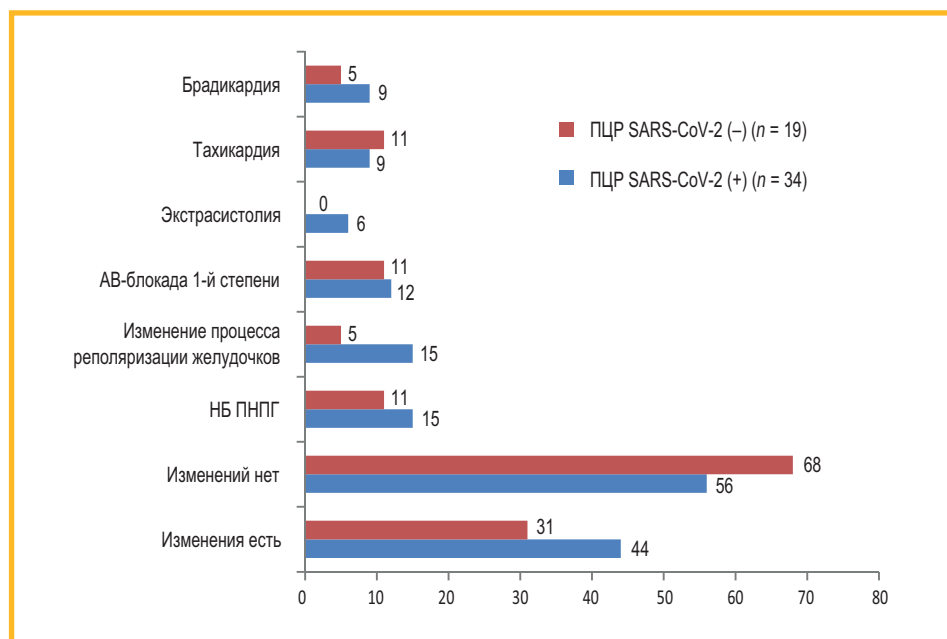


Рис. 3. Сравнение показателей электрокардиографии у детей с COVID-19 и внебольничной пневмонией (n = 53); %
Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; НБ ПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса; ПЦП – полимеразная цепная реакция; SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2.

Figure 3. Comparison of ECGs in children with lung damage during COVID-19 and children with community-acquired pneumonia (n = 53); %

ние легких. Заболевание, как правило, протекает без осложнений. По данным ЭКГ возможно нарушение признаков реполяризации желудочков и другие изменения, при которых требуются реабилитационные мероприятия, разработанные совместно с детским кардиологом.

Таким образом, «портрет» ребенка с поражением легких при COVID-19 обусловлен течением типичной картины вирусного инфекционного процесса. Особенно ярко это можно наблюдать при сравнении с клинической картиной ВП. По данным литературы, при патоморфологическом обследовании больных COVID-19 наблюдаются признаки, характерные для вирусного поражения – гистологически паренхима легкого выглядит как диффузное повреждение альвеол с периваскулярной инфильтрацией Т-клетками. При гистологическом анализе легочных сосудов при COVID-19 показано наличие широко распространенного тромбоза с микроангиопатией [5]. Морфологическая картина сходна с пневмониями, вызванными SARS-CoV и КИ ближневосточного респираторного синдрома (*Middle East respiratory syndrome coronavirus* – MERS-CoV) – на начальной стадии развивается картина шоковых легких, которая в дальнейшем завершается фиброзом и организующейся пневмонией [6].

В настоящее время мировое медицинское сообщество находится в поисках эффективного этиотропного лечения новой КИ. Учеными из Катании (Италия) достоверных результатов по эффективности применения интерферона, лопинавира / ритонавира, умифеновира и осельтамивира не получено [7].

Особенно остро стоит вопрос о целесообразности назначения АБП.

Критерии достоверной бактериальной инфекции приведены в клинических рекомендациях по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний у детей [4]. Согласно результатам исследования, достоверных признаков, описывающих возможную бактериальную этиологию заболевания у детей

с COVID-19, не установлено, следовательно, назначение АБП не показано.

Проблема применения АБП стала темой многочисленных обсуждений. В частности, профессор А.И. Синопальников [8] указывает, что назначать АБП следует только в тех случаях, когда имеются доказательства или обоснованные подозрения на наличие бактериальной инфекции, а при отсутствии таковых следует прибегнуть к иным методам лечения, избегая формирования резистентности к АБП. В статье о ведении детей с COVID-19 Ю.С. Александрович, Е.Н. Байбарина придерживаются того же мнения и выступают против неоправданного применения АБП, особенно широкого спектра действия. По их мнению, для решения вопроса о необходимости назначения противомикробных средств следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления [9]. Согласно результатам исследования ученых из Великобритании, АБП следует назначать на основании стандартных показаний и результатов предварительных клинических анализов – посев мочи и / или крови, мазок из носоглотки, люмбальной пункции (в зависимости от обстоятельств) [10]. Немалое внимание уделяется применению АБП в 7-м издании руководства по диагностике и лечению COVID-19 (Национальная комиссия здравоохранения Китайской Народной Республики): «Избегайте ненужного или ненадлежащего назначения противомикробных препаратов, особенно широкого спектра действия» [11].

В методических рекомендациях по лечению новой КИ у детей указано, что АБП не действуют на SARS-CoV-2 и их необоснованного назначения следует избегать. Однако по данным Временных методических рекомендаций (версия 9 от 26.10.20), в числе основных препаратов указывается азитромицин, этот факт может ввести врача в заблуждение. Необходимо подбирать лечение, исходя из состояния пациента, учитывать критерии наличия бактериальной инфекции. Особое внимание следует обращать на тяжелые

формы болезни, т. к. присоединение бактериальной инфекции у таких детей наиболее вероятно.

Закключение

По результатам исследования установлены достоверные клиничко-лабораторные и РГ-особенности COVID-19 у детей, свидетельствующие о вирусном характере поражения легких по сравнению с больными ВП. Клиничко-лабораторные критерии возможного бактериального поражения отмечены только у 3 % детей с COVID-19, следовательно, назначение терапии АБП при данном заболевании оправдано только в 3 % случаев. Нерациональное назначение терапии АБП при COVID-19 установлено в 91 % случаев.

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://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/versiya-9-ot-26-10-2020-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie-no/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf
3. Геппе Н.А. и др. (ред.). Внебольничная пневмония у детей: Клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020.
4. Баранов А.А. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей. М.; 2014. Доступно на: https://minzdrav.gov-turman.ru/files/Klinicheskie_rekomendatsii_ORZ.pdf
5. Ackermann M., Stijn E.V., Kuehnelt M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е. и др. Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020; 35 (3): 47–52. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52.
7. Pavone P., Ceccarelli M., Taibi R. et al. Outbreak of COVID-19 infection in children: fear and serenity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (8): 4572–4575. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21043.
8. Синопольников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (1): 27–38. DOI: 10.36488/cmac.2019.1.27-38.
9. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (2): 103–118. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2096.
10. Shen K., Yang Y., Wang T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 223–231. DOI: 10.1007/s12519-020-00343-7.
11. Song Y., Zhang M., Yin L. et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (2): 106080. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080.

Поступила: 14.01.21
Принята к печати: 18.03.21

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 9 (October 26, 2020). Available at: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/versiya-9-ot-26-10-2020-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie-no/> (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. Guidelines: [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Version 2 (July 03, 2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
3. Geppe N.A. et al. (eds). [Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines]. Moscow: MedKom-Pro; 2020 (in Russian).
4. Baranov A.A. (ed.). [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute respiratory diseases (ARI); treatment of pneumonia in children]. Moscow; 2014 (in Russian).
5. Ackermann M., Stijn E.V., Kuehnelt M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. Lobanova O.A., Trusova D.S., Rudenko E.E. et al. [Pathomorphology of a new coronavirus infection COVID-19]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny.* 2020; 35 (3): 47–52. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52 (in Russian).
7. Pavone P., Ceccarelli M., Taibi R. et al. Outbreak of COVID-19 infection in children: fear and serenity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (8): 4572–4575. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21043.
8. Sinopalnikov A.I. [Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one?]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2019; 21 (1): 27–38. DOI: 10.36488/cmac.2019.1.27-38 (in Russian).
9. Alexandrovich Yu.S., Baybarina E.N., Baranov A.A. et al. [Management of children with disease caused by new coronaviral infection (SARS-CoV-2)]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (2): 103–118. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2096 (in Russian).
10. Shen K., Yang Y., Wang T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 223–231. DOI: 10.1007/s12519-020-00343-7.
11. Song Y., Zhang M., Yin L. et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (2): 106080. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080.

Received: January 14, 2021
Accepted for publication: March 18, 2021

Информация об авторах / Author 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; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: 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; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Царькова Софья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Sophia A. Tsarkova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Department outpatient Faculty training and retraining, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Лапшин Максим Алексеевич — ординатор поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (912) 604-61-59; e-mail: maxim.lapshin@inbox.ru

Maxim A. Lapshin, Resident, Department of Outpatient Pediatrics, School of advanced training and professional retraining, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (912) 604-61-59; e-mail: maxim.lapshin@inbox.ru

Аристархова Анна Михайловна — ординатор поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (906) 803-13-34; e-mail: aristarkhova5569@gmail.com

Anna M. Aristarkhova, Resident, Department of polyclinic pediatrics and pediatrics postgraduate training, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (906) 803-13-34; e-mail: aristarkhova5569@gmail.com

Участие авторов

Лещенко И.В. — научное консультирование и редактирование

Царькова С.А. — написание текста, редактирование

Лапшин М.А. — сбор и статистическая обработка материала

Аристархова А.М. — сбор и статистическая обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — scientific consulting and editing

Tsarkova S.A. — text writing, editing

Lapshin M.A. — collection and statistical processing of the material

Aristarkhova A.M. — collection and statistical processing of the material

All authors made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article. All have read and approved the final version before publication.

Распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших легочную эндартерэктомию (по данным одноцентрового регистра)

И.Ю.Логинова , О.В.Каменская, А.С.Клинова, В.В.Ломиворотов, А.М.Чернявский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Целью исследования явилась оценка распространенности и клинико-функциональных особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов, перенесших легочную эндартерэктомию (ЛЭЭ), на примере одноцентрового регистра. **Материал и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 127$) с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, перенесшие в период с января 2016 по март 2020 г. ЛЭЭ и состоявшие в группе диспансерного наблюдения. Срок наблюдения после хирургического вмешательства составил ≥ 6 мес. Проведена оценка распространенности COVID-19 и клинико-функциональных особенностей кардиореспираторной системы у обследованных пациентов. **Результаты.** Средний срок наблюдения после ЛЭЭ составил $2,5 \pm 0,9$ года. Летальность, не ассоциированная с COVID-19, за этот период составила 14 (11 %) случаев, среди остальных пациентов ($n = 113$) выявлено 5 случаев COVID-19. В 1 случае течение инфекционного заболевания было бессимптомным, в остальных – с типичной клинической симптоматикой и развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. Случаев, при которых потребовалась искусственная вентиляция легких, и летальных исходов не зарегистрировано. Все пациенты, перенесшие ЛЭЭ, соблюдали рекомендации по приему антикоагулянтов и при наличии резидуальной легочной гипертензии получали специфическую терапию. Во время лечения COVID-19 коррекция терапии не требовалась. **Заключение.** Заболеваемость COVID-19 в группе пациентов, перенесших ЛЭЭ, составила 4,4 %, летальных исходов не зарегистрировано. При диспансерном наблюдении и своевременном информировании пациентов, перенесших ЛЭЭ, уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 может не превышать таковой в общей популяции. Требуется дальнейшее изучение и оценка влияния на клиническую картину и исход COVID-19 при постоянном приеме антикоагулянтов и специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, легочная эндартерэктомия, антикоагулянтная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Логинова И.Ю., Каменская О.В., Клинова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. Распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших легочную эндартерэктомию (по данным одноцентрового регистра). *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 304–310. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-304-310

Prevalence of new coronavirus infection COVID-19 in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy (data from a single-center registry)

Irina Yu. Loginova , Oksana V. Kamenskaya, Asya S. Klinkova, Vladimir V. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavsky

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

Abstract

Aim. To assess the prevalence and clinical and functional features of a new coronavirus infection (COVID-19) in patients who underwent pulmonary thromboendarterectomy (PTE) using data from a single-center registry. **Methods.** This study included 127 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension who underwent PTE from January 2016 to March 2020 and were included in a follow-up group. The follow-up after surgery was 6 or more months. The prevalence of COVID-19 and clinical and functional properties of the cardiorespiratory system were assessed in the study group. **Results.** The average follow-up period after PTE in the study group was 2.5 ± 0.9 years. 14 (11%) deaths not associated with COVID-19 were reported during this period. 5 cases of COVID-19 were detected among the remaining 113 patients. In one case, the infection was asymptomatic, while other patients had the typical clinical symptoms and developed bilateral polysegmental pneumonia. No patients required mechanical ventilation or died of COVID-19. All patients who underwent PTE were compliant with anticoagulation therapy and PAH-specific therapy for residual pulmonary hypertension. No adjustment of PAH-specific and anticoagulation therapy was required during COVID-19. **Conclusion.** The prevalence of COVID-19 in patients who underwent PTE was 4.4%, no deaths were recorded. Outpatient follow-up and timely informing of patients undergoing PTE allow keeping the COVID-19 morbidity and mortality in the studied group at the general population level. Evaluation of the impact of chronic anticoagulants and PAH-specific therapy on the outcome of COVID-19 deserves further research.

Key words: COVID-19, new coronavirus infection, pulmonary thromboendarterectomy, anticoagulation therapy.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

For citation: Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Lomivorotov V.V., Chernyavsky A.M. Prevalence of new coronavirus infection COVID-19 in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy (data from a single-center registry). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 304–310 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-304-310

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванной коронавирусом 2-го типа, с развитием острого респираторного синдрома (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* – SARS-CoV-2) является глобальной проблемой системы здравоохранения [1–3]. COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, представляя наибольшую опасность для людей пожилого возраста, а также лиц с сопутствующей патологией, особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1, 4, 5]. Высказываются предположения о том, что лица с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергаются более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 с более высокими показателями смертности по сравнению с таковым в общей популяции [6, 7].

В настоящее время известно, что COVID-19 часто сопровождается гиперкоагуляцией, повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением гомеостаза эндотелия сосудов. Это приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов, а при тяжелом развитии инфекционного процесса – тромбозу крупных сосудов и тромбоемболическим осложнениям [8].

Предложена гипотеза о патофизиологическом сходстве поражения легочных сосудов при COVID-19 и хронической тромбоемболической (ХТЭ) легочной гипертензии (ЛГ) [9]. Эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция при хронической ЛГ также являются одними из наиболее важных признаков и решающими факторами, определяющими начало и прогрессирование заболевания, которые составляют основу ремоделирования сосудов [10], в связи с этим пациенты данной категории являются особенно уязвимыми к острым состояниям, приводящим к развитию дыхательной недостаточности [11], к числу которых относятся инфекционные респираторные заболевания. Уязвимыми пациенты данной категории остаются и после хирургического лечения. Несмотря на хорошие отдаленные результаты, легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) остается вмешательством высокого риска [12, 13]. Ввиду возможности сохранения резидуальной ЛГ (РЛГ) после ЛЭЭ, необходимости соблюдения режима антикоагулянтной терапии и применения специфической профилактики инфекционных респираторных заболеваний рекомендуется проводить диспансерное наблюдение пациентов с ХТЭ ЛГ и после хирургического вмешательства [13].

Целью данного исследования явилась оценка распространенности и клинико-функциональных особенностей COVID-19 у пациентов, перенесших ЛЭЭ, на примере одноцентрового регистра.

Материалы и методы

В одноцентровое исследование включены пациенты ($n = 127$), которые с 2016 г. по март 2020 г. в плановом порядке перенесли открытое хирургическое лечение ХТЭ ЛГ в объеме ЛЭЭ и были включены в группу диспансерного наблюдения и регистр Федерального государственного бюджетного учреждения «Нацио-

нальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В октябре 2020 г. ретроспективно проанализирована распространенность и клинико-функциональные особенности COVID-19 в изучаемой группе.

На момент проведения ЛЭЭ средний возраст пациентов (76 (60 %) мужчин, 51 (40 %) женщина) составил $51,0 \pm 6,4$ года. Большинство пациентов – 99 (78 %) – соответствовали III функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (*New York Heart Association* – NYHA), II ФК соответствовали 15 (12 %), IV – 13 (10 %). Генетически подтвержденная тромбофилия зарегистрирована у 55 (49 %) наблюдаемых, тромбофлебит нижних конечностей в анамнезе – у 84 (66 %).

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет с ХТЭ ЛГ, перенесшие ЛЭЭ;
- период после операции на момент опроса – ≥ 6 мес.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Верификация диагноза ХТЭ ЛГ, оценка объема поражения легочного русла и состояния легочной перфузии до хирургического лечения проводилась на основании результатов катетеризации правых отделов сердца с ангиопульмонографией. Хирургическое вмешательство в объеме ЛЭЭ у всех пациентов выполнено в условиях глубокой гипотермии (18°C) и циркуляторного ареста.

Оценка распространенности и особенностей течения коронавирусной инфекции у пациентов изучаемой группы, получение медицинской документации выполнены с помощью дистанционных методов связи. Диагноз новая коронавирусная инфекция установлен после лабораторного подтверждения наличия SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в биоматериале мазка из носоглотки. Степень тяжести заболевания определялась на основании клинико-лабораторных данных, рентгенографии и / или мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК).

По результатам исследования анализировались следующие параметры: пол, возраст, антропометрические данные, характеристики госпитального и отдаленного послеоперационного периодов ЛЭЭ, наличие у пациентов сопутствующей патологии, соблюдение рекомендаций по приему лекарственных препаратов. Клинико-функциональные данные до заболевания COVID-19 включали оценку результатов эхокардиографии, спирографии, диффузионной способности легких.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.1*. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), качественные

переменные — в виде частоты встречаемости и / или процентного отношения.

Результаты

Характеристика госпитального и отдаленного периодов после хирургического вмешательства представлена в табл. 1.

До хирургического лечения специфическая терапия при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) применялась у 47 (37 %) пациентов с ХТЭ ЛГ, а в отдаленном периоде наблюдения после ЛЭЭ — у 17 (15 %) больных в результате развития у них РЛГ. Антикоагулянтная терапия показана всем пациентам, перенесшим ЛЭЭ. Варфарин принимали 39 % пациентов, ривароксабан или дабигатрана этексилат — 52,2 %, 10 (8,8 %) больных в отдаленном периоде наблюдения не соблюдали данные рекомендации либо принимали препараты нерегулярно. В течение госпитального периода после ЛЭЭ зарегистрированы 11 (8,7 %) случаев летального исхода, в отдаленном периоде наблюдения — 3. Суммарная летальность от причин, не ас-

социированных с COVID-19, в отдаленном периоде наблюдения после ЛЭЭ составила 11 %.

Оценка распространенности и клинико-функциональных особенностей COVID-19 проводилась у больных ($n = 113$), включенных в диспансерную группу и регистр Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации после ЛЭЭ, срок наблюдения за которыми составил > 6 мес. после операции. Среди всех пациентов изучаемой группы в период с марта 2020 г. по сентябрь 2020 г. зарегистрированы 5 (4,4 %) случаев лабораторно подтвержденного COVID-19 (табл. 2).

У 1 пациента диагноз COVID-19 установлен при бессимптомном течении инфекционного процесса, данный пациент выезжал за пределы Российской Федерации. В остальных случаях ($n = 4$) инфекционный процесс протекал с клиническими проявлениями и был осложнен развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. Данные пациенты не выезжали за пределы региона проживания, кон-

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика госпитального и отдаленного периодов наблюдения пациентов, перенесших легочную эндартерэктомию ($M \pm SD$)

Table 1
Clinical and functional characteristics of inpatient and long-term outpatient follow-up of patients after pulmonary thromboendarterectomy ($M \pm SD$)

Параметр	Значение для общей группы
Госпитальный период	
Продолжительность периода:	
• госпитализации, сутки	18 $\pm$ 4
• операции, мин	352 $\pm$ 54
• искусственного кровообращения, мин	234 $\pm$ 32
• циркуляторного ареста, мин	38 $\pm$ 5
• пребывания в отделении реанимации, сутки	4,0 $\pm$ 1,2
• инотропной поддержки, ч	50,0 $\pm$ 11,4
Продленная искусственная вентиляция (> 24 ч), n (%)	38 (30)
Госпитальная летальность, n (%)	11 (8,7)
Отдаленный период наблюдения	
Длительность наблюдения, годы	2,5 $\pm$ 0,9
Фракция выброса левого желудочка, %	61,0 $\pm$ 6,1
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	47,0 $\pm$ 3,7
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	28,0 $\pm$ 6,5
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % _{доп.}	98,0 $\pm$ 4,3
Диффузионная способность легких, % _{доп.}	66,0 $\pm$ 3,2
Артериальная оксигенация, %	95,0 $\pm$ 2,0
РЛГ, n (%)	17 (15)
Антикоагулянтная терапия, n (%):	
• варфарин	44 (39)
• ривароксабан / дабигатрана этексилат	59 (52,2)
• не соблюдали рекомендации	10 (8,8)
Отдаленная летальность, n (%)	14 (11)

Примечание: РЛГ — резидуальная легочная гипертензия.

Таблица 2
Характеристика пациентов с COVID-19
Table 2
Characteristics of patients with COVID-19

Пациент	Пол	Возраст, годы	Срок после операции, годы	Постоянная терапия	Клиническая симптоматика	Артериальная оксигенация, %	Результаты МСКТ органов грудной клетки
С.	Женский	52	4	Варфарин	Лихорадка 3 суток, одышка, кашель, слабость	84	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, поражение 60 % легочной ткани
Ш.	Женский	63	2	Варфарин	Лихорадка 20 суток, одышка, слабость, тахикардия	80	Вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония, поражение 50 % легочной ткани
Д.	Женский	40	4	Ривароксабан	Лихорадка 7 суток, одышка, аносмия, кашель, боль в грудной клетке, эпизоды потери сознания	96	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, поражение 50 % легочной ткани
М.	Мужской	69	1	Варфарин, риноцигуат	Лихорадка 4 суток, боль в горле, одышка, слабость	80	Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, поражение 25 % легочной ткани
З.	Мужской	37	3	Варфарин, риноцигуат	Бессимптомное течение	97	Не показана

Примечание: МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

такт с лицами, переносившими COVID-19, установлен у 3 заболевших.

Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших ЛЭЭ, характеризовалась лихорадкой от ≥ 3 суток, общей слабостью, одышкой. У всех пациентов проводилась МСКТ, по результатам которой верифицировано развитие двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением легочной ткани 25–60 %.

Лечение COVID-19 у лиц с симптомами заболевания ($n = 4$) начато в 1-е сутки. Все больные на 3–7-е сутки после начала клинических проявлений госпитализированы в стационар в связи с нарастанием одышки (частота дыхательных движений — > 25 в минуту), снижением артериальной сатурации до 80–90 % и / или снижением артериального давления (АД). В 1 случае снижение АД сопровождалось эпизодами потери сознания.

Все пациенты для лечения COVID-19 принимали противовирусные препараты, антикоагуляционные, муколитические препараты, жаропонижающие, в связи с высоким риском микст-инфекции применялась эмпирическая антибактериальная терапия. В 1 случае тяжелого течения пневмонии (женщина 63 лет) потребовался перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ингаляции кислорода, пропозиция с положительным эффектом. При установлении тенденции к снижению ($n = 2$) и повышению ($n = 2$) АД потребовалась коррекция доз антигипертензивной терапии.

У всех пациентов выполнен анализ мазков из ротоглотки на наличие SARS-CoV-2. После 2-кратного получения отрицательного результата и купирования симптомов инфекционного заболевания на 14–34-е сутки госпитализации пациенты были выписаны из стационара.

Пациенты с ХТЭ ЛГ, перенесшие ЛЭЭ, с подтвержденным COVID-19 осуществляли телефонный контакт с врачом, курирующим группу диспансер-

ного наблюдения. Проводилось дистанционное наблюдение совместно с очным осмотром врачами инфекционного отделения на этапе госпитализации и терапевтами из поликлиники по месту жительства и / или врачами скорой медицинской помощи на амбулаторном этапе. Пациентам с ХТЭ ЛГ, перенесшим хирургическое лечение, в условиях пандемии рекомендовано соблюдение режима самоизоляции, правил личной гигиены, масочного режима в общественных местах. При осуществлении контроля за состоянием сердца по результатам эхокардиографии, выполненной на этапе госпитализации, значимых нарушений сократительной функции миокарда, а также значимого повышения уровня давления в легочной артерии по сравнению с результатами до перенесенной пневмонии COVID-19 не выявлено. Эпизодов тромбоэмболии во время лечения и после перенесенного COVID-19 не зарегистрировано.

Среди заболевших COVID-19 пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших ЛЭЭ ($n = 2$), зарегистрирована РЛГ. В связи с этим пациенты принимали ЛАГ-специфическую терапию. Все пациенты выполняли рекомендации по приему антикоагуляционных препаратов после ЛЭЭ – принимали варфарин ($n = 4$) и ривароксабан ($n = 1$) в рекомендованной дозировке. Во время лечения COVID-19 коррекции антикоагулянтной и ЛАГ-специфической терапии не требовалось.

Обсуждение

По данным литературы установлено, что в настоящее время среди лиц с ХТЭ ЛГ выявлены лишь несколько случаев заболевания COVID-19 [14, 15]. Это наблюдение объясняется как низкой распространенностью заболевания в общей популяции, так и повышением осведомленности пациентов с хроническими заболеваниями с особым акцентом на соблюдение мер социального дистанцирования. Тем не менее необходимость дальнейшего изучения и систематизации

- inal/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062 [Дата обращения: 20.11.20].
4. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
 5. Nuche J., Segura de la Cal T., Jiménez López Guarch C. et al. Effect of coronavirus disease 2019 in pulmonary circulation. The particular scenario of precapillary pulmonary hypertension. *Diagnostics*. 2020; 10 (8): 548. DOI: 10.3390/diagnostics10080548.
 6. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 7. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 8. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
 9. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020; 20 (6): 807–811. DOI: 10.2174/1871530320666200427112902.
 10. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
 11. Harder E.M., Small A.M., Fares W.H. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014. *Respir. Med.* 2020; 161: 105850. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105850.
 12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73.
 13. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1855–1856. DOI: 10.1183/13993003.51032-2015.
 14. Horn E.M., Chakinala M., Oudiz R. et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm. Circ.* 2020; 10 (2): 2045894020922799. DOI: 10.1177/2045894020922799.
 15. Segura de la Cal T., Nuche J., Jiménez López-Guarch C. et al. Unexpected favourable course of Coronavirus Disease 2019 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (11): 749–752. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.004 (in English, Spanish).
 16. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
 17. Smeda M., Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): e118–121. DOI: 10.1093/cvr/cvaa190.
 18. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
 19. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMr0800028.
 20. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (4): 376–378. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
 21. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 22. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
 23. 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.
 24. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged COVID-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109121.
 25. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thrombosis Thrombolysis*. 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.

Поступила: 10.12.20
Принята к печати: 15.12.20

References

1. Avdeev S.N., Tsareva N.N., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 189. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200727-covid-19-sitrep-189.pdf?sfvrsn=b93a6913_2 [Accessed: July 27, 2020].
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 9 (October 26, 2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062 [Assessed: 20.11.20] (in Russian).
4. Bubnova M.G., Aronov D.M. [COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 (in Russian).
5. Nuche J., Segura de la Cal T., Jiménez López Guarch C. et al. Effect of coronavirus disease 2019 in pulmonary circulation. The particular scenario of precapillary pulmonary hypertension. *Diagnostics*. 2020; 10 (8): 548. DOI: 10.3390/diagnostics10080548.
6. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
7. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
8. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
9. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020; 20 (6): 807–811. DOI: 10.2174/1871530320666200427112902.
10. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
11. Harder E.M., Small A.M., Fares W.H. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014. *Respir. Med.* 2020; 161: 105850. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105850.
12. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2)]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73 (in Russian).
13. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1855–1856. DOI: 10.1183/13993003.51032-2015.

14. Horn E.M., Chakinala M., Oudiz R. et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm. Circ.* 2020; 10 (2): 2045894020922799. DOI: 10.1177/2045894020922799.
15. Segura de la Cal T., Nuche J., Jiménez López-Guarch C. et al. Unexpected favourable course of Coronavirus Disease 2019 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (11): 749–752. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.004 (in English, Spanish).
16. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
17. Smeda M., Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): e118–121. DOI: 10.1093/cvr/cvaa190.
18. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
19. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
20. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (4): 376–378. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
21. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
22. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
23. 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.
24. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged COVID-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109121.
25. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thrombosis Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.

Received: December 10, 2020

Accepted for publication: December 15, 2020

Информация об авторах / Author Information

Логинова Ирина Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Irina Yu. Loginova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Clinical Physiology Group, Anesthesiology and Intensive Care Center, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Каменская Оксана Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Oksana V. Kamenskaya, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Group of clinical physiology, Anesthesiology and Intensive Care Center, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Климова Ася Станиславовна — к. м. н., старший научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика

Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru

Asya S. Klinkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Group of clinical physiology, Anesthesiology and Intensive Care Center, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Vladimir V. Lomivorotov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Center, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Чернявский Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Alexander M. Chernyavsky, Doctor of Medicine, Professor, Director, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Участие авторов

Логинова И.Ю. — сбор данных, применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (25 %)

Каменская О.В. — разработка дизайна и методологии, подготовка рукописи (25 %)

Климова А.С. — сбор данных, подготовка рукописи (20 %)

Ломиворотов В.В. — руководство проведением исследования, рецензирование и утверждение финальной версии рукописи (15 %)

Чернявский А.М. — сбор данных, рецензирование и утверждение финальной версии рукописи (15 %)

Authors Contribution

Loginova I.Yu. — data/evidence collection, application of statistical techniques to analyze, preparation of the manuscript (25%)

Kamenskaya O.V. — development of design and methodology, preparation of the manuscript (25%)

Klinkova A.S. — data/evidence collection preparation of the manuscript (20%)

Lomivorotov V.V. — oversight and leadership responsibility for the research, critical review, final version approval (15%)

Chernyavsky A.M. — data/evidence collection, critical review, final version approval (15%)

Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией

А.А.Дей¹ ✉, Б.И.Гельцер¹, М.В.Антонюк², Т.А.Гвозденко², Е.П.Калинина², И.Н.Титоренко^{1,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Школа биомедицины: 690091, Россия, Владивосток, ул. Суханова, 8

² Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 73Г

³ Федеральное государственное казенное учреждение «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации: 692511, Россия, Приморский край, Уссурийск, ул. Карбышева, 7

Резюме

Целью исследования явилась оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц (ДМ) у больных внебольничной пневмонией (ВП). **Материалы и методы.** Обследованы мужчины ($n = 84$; возраст – 18–26 лет; медиана – 19,5 (18,4; 22,8) года), госпитализированные в стационар по поводу ВП. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 62 (73,8 %) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (26,2 %). При помощи аппарата MicroRPM (CareFusion, Великобритания) зарегистрированы показатели силы экспираторных (MEP, $MRPD_{out}$) и инспираторных (MIP, $MRPD_{in}$, SNIP) ДМ. Верификация тяжести эндогенной интоксикации проводилась с использованием гематологического (ГИИ), лейкоцитарного (ЛИИ) и ядерного индексов. В сыворотке крови определялась концентрация интерлейкинов (IL)–2, –8, –10, базисного фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и растворимого рецептора к TNF- α . Обработка данных выполнялась методами кластерного и корреляционного анализа. **Результаты.** Выделены 3 кластера больных ВП с характерными комбинациями индикаторов силы ДМ, эндогенной интоксикации и цитокинового статуса. Первый из них представлен больными НВП, 2-й – НВП и ТВП, 3-й – лицами с ТВП. У лиц 1-го кластера преобладала дисфункция экспираторных, 2-го и 3-го – инспираторных ДМ. В разгар ВП зарегистрированы достоверные отрицательные взаимосвязи показателей силы ДМ с ЛИИ, ГИИ, TNF- α , IL-10, IL-8, IL-2. В период реконвалесценции у всех пациентов индексы эндогенной интоксикации достигали контрольных значений. У лиц 1-го кластера установлено снижение уровня анализируемых цитокинов на фоне изолированной дисфункции экспираторных ДМ. У пациентов 2-го кластера зафиксирована тенденция к восстановлению TNF- α и IL-8, а уровню, наблюдаемому у здоровых, соответствовал только показатель SNIP. У реконвалесцентов 3-го кластера отмечены минимальные средние показатели силы ДМ на фоне сохраняющегося дисбаланса в профиле про- и противовоспалительных цитокинов. **Заключение.** Дисфункция ДМ при ВП ассоциируется с участием в ее патогенезе цитокин-опосредованных механизмов, интенсивность вовлечения которых в данный процесс зависит от тяжести эндогенной интоксикации и распространенности альвеолярного воспаления.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дыхательные мышцы, цитокины, эндогенная интоксикация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Для цитирования: Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319

Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia

Alexandra A. Dei¹ ✉, Boris I. Geltser¹, Marina V. Antonyuk², Tatyana A. Gvozdenko², Elena P. Kalinina², Igor N. Titorenko^{1,3}

¹ Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, School of Biomedicine: ul. Sukhanova 8, Vladivostok, 690091, Russia

² Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia

³ Federal State Treasury Institution “439 Military Hospital”, Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Karbysheva 7, Primorsky region, Ussuriysk, 692511, Russia

Abstract

Aim. Assessment of the role of cytokine-mediated changes in the development of respiratory muscle (RM) dysfunction in patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods.** 84 men aged 18 – 26 years with a median of age 19.5 [18.4; 22.8]. Mild to moderate CAP (MCAP) was diagnosed in 62 (73.8%) patients and severe (SCAP) in 22 (26.2%). The expiratory (MEP, $MRPD_{out}$) and inspiratory (MIP, $MRPD_{in}$, SNIP)

strength indices of RM were recorded on a MicroRPM apparatus (CareFusion, UK). The severity of endogenous intoxication was verified using the following indices: hematologic (HII), leukocyte (LII), and nuclear. Serum concentrations of interleukins-2, -8, -10, basic fibroblast growth factor, transforming growth factor-beta, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and a soluble receptor for TNF- α . Data processing was performed by cluster and correlation analysis methods. **Results.** Three clusters of patients with CAP were identified by the characteristic combinations of indicators of RM strength, endogenous intoxication, and cytokine status. The first cluster had MCAP, the second – both MCAP and SCAP, the third – SCAP. In the first cluster, dysfunction of expiratory RM prevailed, and in the second and third – dysfunction of inspiratory RM. In the midst of CAP, significant negative correlations of RM strength indicators with LII, HII, TNF- α , IL-10, IL-8, and IL-2 levels were recorded. The endogenous intoxication indices reached control values in all patients during recovery. The first cluster showed a decrease in the level of analyzed cytokines against isolated dysfunction of expiratory RM. The second cluster showed a tendency toward restoration of TNF- α and IL-8 levels, and only their SNIP index was normal. The third cluster showed minimal medians of RM strength against the continuing imbalance in the profile of pro- and anti-inflammatory cytokines during recovery. **Conclusion.** RM dysfunction in CAP is associated with cytokine-mediated dysfunction. The degree of cytokine involvement in this process depends on the severity of endogenous intoxication and the volume of alveolar inflammation.

Key words: community-acquired pneumonia, respiratory muscles, cytokines, endogenous intoxication.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. This work was carried out with partial financial support from the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No.18-29-03131.

For citation: Dei A.A., Geltser B.I., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kalinina E.P., Titorenko I.N. Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 311–319 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и занимает 6-е место среди причин общей смертности в Российской Федерации [1]. Темой многочисленных исследований, проводимых в различных областях фундаментальной и клинической медицины, является совершенствование технологий профилактики и лечения ВП, что подчеркивает актуальность этой проблемы. Одним из системных проявлений локального воспаления в легочной ткани является дисфункция скелетных мышц, относящихся к различным функциональным группам, которая проявляется в десинхронизации их растяжимости, силы и выносливости [2]. По данным ряда работ показано, что в этот процесс вовлекаются и дыхательные мышцы (ДМ) [3, 4]. Предполагается, что патофизиологические механизмы их дисфункции связаны как с объемом альвеолярного воспаления, так и с факторами эндогенной интоксикации, дисбалансом иммунной системы, наличием и активностью коморбидной патологии [5]. В настоящее время пневмония рассматривается не только как биологическая модель гипоксии, но и как классическая модель противомикробной защиты, в обеспечении которой особая роль принадлежит цитокиновой регуляции [6]. Доказано, что в условиях резистивного дыхания усиленно сокращающиеся миоциты трансформируются в метаболический «плацдарм», продуцирующий спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7]. Установлено, что через 45 мин дыхания с добавочной инспираторной нагрузкой происходит достоверное увеличение концентрации в плазме крови уровня интерлейкинов (IL)-1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [8]. Таким образом, резистивное дыхание рассматривается как «иммунный вызов» организму, который иллюстрируется повышением локального и системного уровня цитокинов. Предполагается, что увеличение экспрессии провоспалительных медиаторов является одним из механизмов утомления ДМ, которое развивается после длительного периода повышенной сократительной активности [9]. Их избыточная индукция способствует формированию локального мышечного воспаления, ухудшающего эффективность сокращения респираторных

миофибрилл [10]. По данным ряда работ показана роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции ДМ при хронических заболеваниях легких [11]. Вместе с тем значение иммунных факторов в патогенезе респираторно-мышечной дисфункции у больных ВП до конца не изучено и многие аспекты этой проблемы нуждаются в уточнении.

Целью исследования явилась оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции ДМ у больных ВП.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины ($n = 84$; возраст – 18–26 лет; медиана (Me) – 19,5 (18,4; 22,8) года), госпитализированные в пульмонологические отделения Федерального государственного казенного учреждения «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации и Федерального государственного казенного учреждения «1477 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации по поводу ВП. Диагноз ВП во всех случаях устанавливался по результатам клинко-рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [1] Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 62 (73,8 %) больных, тяжелая (ТВП) – у 22 (26,2 %). Односторонняя субсегментарная воспалительная инфильтрация легочной ткани фиксировалась при НВП, а для ТВП характерно наличие полисегментарных, долевого или бидолевого инфильтратов в одном или обоих легких. Лечение проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, а его продолжительность составила 14,8 (14,3; 15,6) дня. Этиологическая структура ВП представлена *Streptococcus pneumoniae* (40,2 %); *Haemophilus influenzae* (18,3 %), *Mycoplasma pneumoniae* (8,4 %), *Chlamydia pneumoniae* (5,8 %). У 23 (27,3 %) больных этиологический диагноз ВП не верифицирован. Контрольную группу составили здоровые мужчины ($n = 45$) аналогичного возраста.

При определении степени тяжести эндогенной интоксикации использовались гематологический (ГИИ),

лейкоцитарный (ЛИИ) и ядерный (ЯИИ) индексы интоксикации, которые рассчитывались по показателям расширенной лейкограммы [5]. В сыворотке крови определялись концентрации IL-2, IL-8, IL-10, базисного фактора роста фибробластов (*fibroblast growth factor-2* – FGF-2), трансформирующего фактора роста- β (*transforming growth factor- β* – TGF- β), TNF- α и растворимого рецептора (RI) к TNF- α (p55). Для получения сыворотки использовалась периферическая кровь, взятая натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3 500–4 000 об./мин в течение 10 мин, затем сыворотка алиquotировалась и замораживалась при температуре ниже -20°C и хранилась от 1 до 4 мес., не подвергаясь размораживанию и оттаиванию.

Исследование проводилось методом проточной цитометрии на аппарате BD FACS (Canto II, США) с помощью тест-систем указанной компании. Данные обрабатывались с использованием программы FCAP Array 3.0.

Оценка силовых индикаторов ДМ осуществлялась путем регистрации максимального статического давления на уровне полости рта и носа при закрытых дыхательных путях на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Определялось максимальное инспираторное (*Maximum Inspiratory Pressure* – MIP), максимальное экспираторное (*Maximum Expiratory Pressure* – MEP) и интраназальное (*Sniff Nasal Inspiratory Pressure* – SNIP) давление. MIP и SNIP характеризуется сила инспираторных, а MEP – экспираторных ДМ. Тесная корреляция SNIP с уровнем трансдиафрагмального давления позволяет относить данный показатель к индикаторам функциональной активности диафрагмы [9]. Максимальная скорость подъема экспираторного и инспираторного давления (*Maximal Rate of Pressure Development* – MRPD_{выд.} и MRPD_{вл.} соответственно) в ротовой полости оценивалась с помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания). Сила ДМ регистрировалась в положении обследуемых сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров с фиксацией максимального результата. Должные величины для MEP, MIP, SNIP рассчитывались по ранее разработанной модели [4]. Сила ДМ, показателей эндогенной интоксикации и цитокинового статуса исследовалась на 1–3-й день заболевания и перед выпиской из стационара. Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 45$), сопоставимые по возрасту и полу.

Обследование больных проводилось после подписания добровольного информированного согласия.

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательной статистики (*Me* и их 95%-ные доверительные интервалы – ДИ), непараметрического теста Манна–Уитни (коэффициенты эксцесса > 3 и асимметрии > 0) и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых различий категориальных факторов использовался χ^2 -тест. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Кластеризация показателей проводилась с использованием нейронных сетей Кохонена и К-средних¹. Оценка валидности кластеризации выполнялась с помощью индекса Дэвиса–Болдина². Обработка данных выполнялась на языке R в среде R-studio v.10.153.

Результаты

Кластеризация иммунных и силовых индикаторов, а также показателей эндогенной интоксикации у больных ВП проводилась с учетом 5 критериальных факторов (MIP, MEP, ЛИИ, TNF- α , IL-10), медиана (*Me*) которых превышали их нормативные и контрольные значения, что позволило выделить среди обследованных 3-го кластера. При этом индекс Дэвиса–Болдина, указывающий на точность кластеризации, составил 0,88, что свидетельствовало о приемлемости ее результатов.

В 1-й кластер вошли 40 (48 %) пациентов с НВП. У больных данной группы в разгар ВП зарегистрировано относительно равномерное увеличение отдельных показателей эндогенной интоксикации, максимально высокими оказался ГИИ (в 3,2 раза выше контрольных значений). Продemonстрировано умеренное (14–25 %) повышение остальных маркеров эндогенной интоксикации по отношению к таковым у здоровых лиц (табл. 1). По результатам анализа цитокинового профиля продемонстрирован существенный рост должных значений ряда показателей – IL-2 увеличивался в 3,5 раза, TNF- α – в 16, TGF- β – в 17, а IL-8 – в 40 раз (табл. 2). В данном кластере выявлены существенно более низкие абсолютные значения силовых индикаторов экспираторных ДМ по сравнению с таковыми у здоровых лиц (MEP – на 54,6 %), и менее заметное ограничение их инспираторной функции (MIP – на 17 %, SNIP – на 7 %) (табл. 3). В этих случаях соотношение фактически измеренных и должных значений составляли для MEP – 78 %, для MIP и SNIP – 88 %, что свидетельствовало о преимущественно экспираторном варианте дисфункции ДМ.

Второй кластер составили 28 (33 %) пациентов, у 6 из которых диагностирована ТВП, у 22 – НВП. У больных этой группы зафиксировано существенное увеличение индикаторов эндогенной интоксикации – уровень ЛИИ, ЯИИ и ГИИ возрастал в 2; 3,7 и 5 раз соответственно. В разгар заболевания дисбаланс иммунного ответа иллюстрировался определенным соотношением про- и противовоспалительных цитокинов – по отношению к здоровым лицам концентрация IL-2, IL-8 и TNF- α возрастала от 4,2 до 70 раз,

¹ Круг П.Г. Нейронные сети и нейрокompьютеры: Учебное пособие по курсу «Микропроцессоры» для студентов, обучающихся по направлению «Информатика и вычислительная техника». М.: Издательство МЭИ; 2002.

² Флах П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. Пер. с англ. А.А.Слинкина. М.: ДМК Пресс; 2015.

Таблица 1
Значения индикаторов эндогенной интоксикации в отдельных кластерах внебольничной пневмонии в динамике заболевания (Me; 95%-ный доверительный интервал); усл. ед.

Table 1
Indicators of endogenous intoxication in individual clusters of community-acquired pneumonia during the disease (Me; 95% confidence interval); conventional units

Контроль	Показатель	Кластер			p*
		1-й	2-й	3-й	
n = 45		n = 40	n = 28	n = 16	
Лейкоцитарный индекс интоксикации					
1,3 (1,1; 1,4)	В разгар ВП	1,6 (1,5; 2)	2,8 (2,6; 3)	8,4 (8; 8,6)	p _{0,1} = 0,036
	В период реконвалесценции	1,2 (1; 1; 4)	1,5 (1,2; 1,6)	1,4 (1,2; 1,6)	p _{0,2,3} < 0,0001
Ядерный индекс интоксикации					
0,08 (0,05; 0,1)	В разгар ВП	0,11 (0,09; 0,12)	0,3 (0,25; 0,34)	0,7 (0,68; 0,73)	p _{0,1} = 0,034
	В период реконвалесценции	0,1 (0,09; 0,11)	0,12 (0,08; 0,14)	0,08 (0,06; 0,1)	p _{0,2,3} < 0,0001
Гематологический индекс интоксикации					
0,74 (0,4; 0,8)	В разгар ВП	2,4 (2,1; 2,5)	3,8 (3,5; 4)	5,2 (4,8; 5,3)	p _{0,1} = 0,0001
	В период реконвалесценции	0,7 (0,5; 0,9)	0,83 (0,6; 0,15)	0,78 (0,5; 0,9)	p _{0,2,3} < 0,0001
					p _{1,2} = ,002
					p _{2,3} < 0,0001

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; *p*₀ – достоверность различий по отношению к контролю; * – достоверность различий между кластерами.

Note: *p*₀ – significance of differences in relation to control; * – reliability of differences between clusters.

Таблица 2
Уровень цитокинов в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией в различных кластерах (Me; 95%-ный доверительный интервал)

Table 2
Serum cytokine levels in three clusters of patients with community-acquired pneumonia (Me; 95% confidence interval)

Показатель, пг / мл	Контроль <i>n</i> = 45	Кластеры		
		1-й <i>n</i> = 40	2-й <i>n</i> = 28	3-й <i>n</i> = 16
TNF-α	0,5 (0,4; 0,6)	8,1 (7,3; 8,5)***	11 (9; 12)	12,2 (11,8; 12,9)***
		5 (4,2; 5,3)**	5,6 (4,8; 6,2)	6,6 (6,5; 6,7)***
RI TNF-α	753,5 (738; 764)	1 550 (1 472; 1 580)**	1 964 (1 890; 2 010)	2 763 (2 754; 2 774)**
		1 275 (1 211; 1 310)**	1 571 (1 546; 1 612)	1 837 (1 821; 1 853)***
IL-2	3,3 (2,7; 3,8)	12,6 (11,7; 13,1)***	13,9 (13,4; 14,3)	17 (15,9; 18,1)***
		10,4 (9,4; 10,8)***	11 (10,6; 11,4)	11,8 (10,6; 12,4)***
IL-8	1,7 (1,4; 2,2)	68,4 (62,2; 74,2)***	118,6 (105,9; 131,1)	158,3 (146,4; 170,2)***
		19,6 (18,6; 22,4)***	32 (31,2; 33,5)	40,1 (39,3; 40,9)***
IL-10	2,3 (1,5; 3,1)	4,8 (4,4; 5,2)	7,4 (7,1; 7,9)***	12,8 (12,6; 13,1)***
		5,8 (5,3; 6,3)	9,4 (8,7; 9,9)	14,3 (13,6; 15)
FGF-2	33,7 (33,1634,3)	33,2 (33; 33,4)	38,4 (37,2; 39,3)	47,6 (46,7; 48,5)*
		65,1 (64,4; 65,7)***	41 (40,4; 42,5)	50 (49,4; 50,6)***
TGF-β	1 519 (1 517; 1 521)	25 770 (25 769; 25 781)***	27 005 (27 026; 26 992)	29 806 (29 792; 29 820)***
		20 075 (20 059; 20 081)***	4 071 (4 066; 4 087)	27 050 (27 061; 27 049)***

Примечание: TNF-α (*tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; RI (*receptor-1*) – растворимый рецептор-1; IL – интерлейкин; FGF (*fibroblast growth factor*) – фактор роста фибробластов; TGF (*transforming growth factor*) – трансформирующий фактор роста; при обозначении показателей в верхней строке указаны значения у больных в разгар внебольничной пневмонии, в нижней строке – у реконвалесцентов; * – достоверность различий по отношению к контрольной группе; * – *p* < 0,05, ** – *p* < 0,01, *** – *p* < 0,001.

Note: The top line – indicators in patients in the midst of community-acquired pneumonia, the bottom line – in convalescents; * – reliability of differences in relation to the control group; *, *p* < 0,05, **, *p* < 0,01, ***, *p* < 0,001.

а уровень IL-10 – в 3,2 раза. При этом концентрация TGF-β в системном кровотоке увеличивалась в 18, а RI TNF-α (p55) – в 2,6 раза. Несмотря на различный объем воспаления легочной ткани, у больных ТВП

и НВП силовые характеристики ДМ существенно между собой не различались, что косвенно указывало на ведущую роль при развитии их дисфункции внелегочных причин, связанных с эндогенной инток-

Таблица 3
Показатели силы дыхательных мышц у больных внебольничной пневмонией в различных кластерах
(Me; 95%-ный доверительный интервал)

Table 3
Respiratory muscle strength indices in three clusters of patients with community-acquired pneumonia
(Me; 95% confidence interval)

Показатель силы ДМ	Контроль <i>n</i> = 45	Кластеры			<i>p</i>
		1-й <i>n</i> = 40	2-й <i>n</i> = 28	3-й <i>n</i> = 16	
MEP, см вод. ст.	133 (128; 140)	86 (82; 88)	78 (70; 82)	64 (61; 67)	$p_{0-3} < 0,0001$
		102 (98; 106)*	98 (96; 100)*	76 (73; 78)*	$p_{1,2} = 0,058$
					$p_{1,3} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,0014$
MEP, % _{допж.}	102 (96; 108)	78 (74; 80)	74 (72; 76)	68 (65; 72)	$p_{0-3} < 0,0001$
		94 (92; 98)*	88 (83; 90)*	74 (70; 78)*	$p_{1,2} = 0,26$
					$p_{1,3} = 0,024$
					$p_{2,3} = 0,042$
MIP, см вод. ст.	96 (92; 98)	82 (74; 82)	76 (72; 78)	55 (61; 69)	$p_{0-3} < 0,0001$
		92 (88; 94)	78 (76; 80)*	68 (64; 70)*	$p_{1,2} = 0,046$
					$p_{1,3} = 0,001$
					$p_{2,3} = 0,023$
MIP, % _{допж.}	94 (96; 104)	88 (83; 90)	74 (72; 75)	58 (56; 62)	$p_{0-3} < 0,0001$
		90 (87; 96)	85 (81; 87)*	75 (72; 80)*	$p_{1,2} = 0,03$
					$p_{1,3} < 0,002$
					$p_{2,3} = 0,025$
SNIP, см вод. ст.	94 (90; 96)	88 (84; 90)	70 (67; 72)	62 (57; 65)	$p_{0,1} = 0,068$
		92 (89; 94)	90 (82; 94)	73 (71; 75)*	$p_{0-3} < 0,0001$
					$p_{1,3} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,025$
SNIP, % _{допж.}	96 (94; 98)	94 (90; 96)	75 (72; 77)	65 (62; 68)	$p_{0,1} = ,056$
		94 (92; 96)	93 (79; 85)	75 (73; 80)*	$p_{0,3} = 0,0001$
					$p_{1,2} < 0,0012$
					$p_{2,3} = 0,0034$
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	462 (440; 476)	358 (346; 360)	238 (231; 242)	212 (208; 219)	$p_{0-3} < 0,0001$
		459 (450; 470)	346 (339; 350)*	320 (311; 325)*	$p_{1,2} < 0,001$
					$p_{2,3} = 0,038$
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	664 (650; 670)	496 (420; 500)	254 (248; 257)	228 (217; 232)	$p_{0-3} < 0,0001$
		510 (500; 515)*	363 (358; 370)*	315 (308; 319)*	$p_{1,2} < 0,0001$
					$p_{2,3} = 0,034$

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; показатели силы дыхательных мышц: MEP, MRPD_{выд.} – экспираторных; MIP, MRPD_{вд.}, SNIP – инспираторных; * – данные, имеющие достоверные различия между контролем и реконвалесцентами.

Note: *, data are indicated that have significant differences between control and convalescents.

сикацией и дисбалансом в системе цитокинов. При сопоставлении фактически измеренных индикаторов силы ДМ с их персонифицированными нормативами показано, что у больных 2-го кластера уровень MEP, MIP и SNIP составлял 74–75 %_{допж.}, что характеризует умеренное ограничение сократительной функции экспираторных и инспираторных ДМ (см. табл. 3).

Третий кластер составили 16 (19 %) пациентов с ТВП. В разгар ВП у больных данной группы гематологические индексы эндогенной интоксикации

возрастали по отношению к контролю от 1,3 до 5 раз, а дисбаланс цитокинов проявлялся максимальными значениями IL-2, IL-8 и TNF-α, концентрация которых в сыворотке крови увеличивалась от 5 до 93 раз. На этом фоне уровень противоспалительного цитокина IL-10 увеличился в 5,6 раза, TGF-β – в 19,5, а RI TNF-α (p55) – в 3,7 раза. При исследовании функционального состояния ДМ у больных этого кластера показано, что при нарастании объемов альвеолярного воспаления, тяжести эндогенной интоксикации

и дисбаланса в иммунной системе степень отклонения силовых индикаторов от такового у здоровых лиц достигает максимальных значений. В этих случаях показатели МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ по отношению к контролю снижались в 2 раза, SNIP – в 1,5, а MIP – в 1,75 раза, что указывало на сокращение кинетической энергии инспираторного и экспираторного воздушных потоков и формирование выраженной дисфункции ДМ смешанного типа. Это подтверждено по результатам сопоставления абсолютных значений силовых индикаторов с их должными величинами, составлявшими 58–68 %. Согласно полученным результатам, у больных 3-го кластера по отношению ко 2-му продемонстрировано более существенное ограничение силы инспираторных ДМ, в т. ч. за счет снижения функциональной активности диафрагмы (см. табл. 3). Необходимо отметить, что у больных всех групп сила ДМ не зависела от этиологического фактора ВП.

По результатам корреляционного анализа показано, что в разгар ВП отмечаются отрицательные взаимосвязи между индикаторами силы ДМ, эндогенной интоксикацией и показателями цитокинового статуса. Так, отрицательные корреляции средней силы установлены между МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ – с одной стороны, и ЛИИ и ГИИ – с другой ($r_1 = (-0,52)$; $p_1 = 0,034$; $r_2 = (-0,61)$; $p_2 = 0,012$; $r_3 = (-0,56)$; $p_3 = 0,024$; $r_4 = (-0,68)$; $p_4 = 0,0012$). Аналогичные связи зафиксированы у TNF- α с МЕР, $MRPD_{\text{выд.}}$ и SNIP ($r_1 = (-0,54)$; $p_1 = 0,003$, $r_2 = (-0,76)$; $p_2 = 0,002$; $r_3 = (-0,63)$; $p_3 = 0,08$); у IL-10 – с MIP и SNIP ($r_1 = (-0,72)$; $p_1 = 0,017$; $r_2 = (-0,68)$; $p_2 = 0,0027$). Тесные отрицательные корреляции отмечены у IL-8 с МЕР, $MRPD_{\text{выд.}}$ и SNIP ($r_1 = (-0,76)$; $p_1 = 0,01$, $r_2 = (-0,72)$; $p_2 = 0,04$; $r_3 = (-0,75)$; $p_3 = 0,001$).

В период реконвалесценции у пациентов 1-го кластера зарегистрировано снижение уровня всех анализируемых цитокинов, нормализация индексов эндогенной интоксикации и тенденция к восстановлению силовых характеристик ДМ. При этом контрольных значений достигали только показатели MIP, SNIP и $MRPD_{\text{выд.}}$, а МЕР и $MRPD_{\text{выд.}}$ достоверно отличались от них, что указывало на сохраняющиеся признаки изолированной дисфункции экспираторных ДМ (см. табл. 3). В период реконвалесценции у больных 2-го кластера гематологические индексы эндогенной интоксикации также достигали контрольных значений, а динамика изменений уровня отдельных цитокинов различалась. Из общего пула этих показателей более выраженная тенденция к восстановлению отмечена у TNF- α и IL-8, однако и их уровень оставался значительно выше такового в контроле. Концентрация IL-2, RI TNF- α (p55) и TGF- β в сыворотке крови существенно не изменялась, а уровень IL-10 и FGF-2 увеличивался. У реконвалесцентов этого кластера сохранялись признаки снижения функционального статуса ДМ – уровню, отмеченному у здоровых лиц, соответствовал только показатель SNIP, а остальные силовые индикаторы достоверно уступали, что свидетельствовало о полном восстановлении функциональной активности только главного инспиратора – диафрагмы и ограничении сократительной

функции вспомогательных инспираторных и экспираторных ДМ. У реконвалесцентов 3-го кластера *Me* всех показателей силы ДМ были минимальными по отношению к таковым у обследованных других групп, индикаторы эндогенной интоксикации соответствовали уровню контроля на фоне сохраняющегося дисбаланса в профиле про- и противовоспалительных цитокинов.

Обсуждение

ДМ выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания и обеспечивают процесс легочной вентиляции в соответствии с текущими потребностями организма. Показано, что в разгар ВП развивается дисфункция ДМ, механизмы которой остаются не до конца изученными [3]. К одной из причин ограничения их сократительного потенциала относится эндогенная интоксикация, обусловленная накоплением в тканях организма продуктов клеточного распада, метаболитов оксидативного и нитрозативного стресса, избыточного протеолиза, бактериальных токсинов и других физиологически активных веществ [12]. Данная гипотеза подтверждена выявленными взаимосвязями индикаторов силы ДМ и эндогенной интоксикации. Вместе с тем тяжесть эндогенной интоксикации при ВП не всегда соответствовала объему поражения легочной ткани и в большей степени ассоциировалась с дисбалансом профиля про- и противовоспалительных цитокинов. По данным анализа цитокинового статуса показано, что в разгар заболевания у больных ВП наиболее существенно возрастают уровни TNF- α и IL-8. Известно, что TNF- α является одним из основных провоспалительных медиаторов, ответственных за реактивность клеточного иммунитета [13]. TNF- α индуцирует синтез IL-6, IL-1, IL-2 и его рецепторов, IL-3, IL-8, IL-10 и других острофазных реактантов. IL-8 наряду с TNF- α опосредует метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на бактериальную или вирусно-бактериальную агрессию. Вместе с тем TNF- α и IL-8 служат мощными аутокринными стимуляторами защитных функций мононуклеарных фагоцитов, обеспечивая их мобилизацию в очаг воспаления и повышение экспрессии поверхностных рецепторов, опосредующих фагоцитоз. Кроме того, они усиливают микробицидность за счет индукции синтеза супероксидных и нитрооксидных радикалов [14]. С увеличением тяжести ВП в системном кровотоке нарастала концентрация IL-2, что может быть сопряжено с его пролиферативной активностью. Избыточная продукция IL-2 и TNF- α у больных ВП свидетельствует также об активации воспалительного процесса по Th1-типу иммунного ответа [15].

Проявления системного воспаления при ВП ограничиваются за счет механизмов негативного контроля, опосредованных продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Так, активация синтеза TGF- β является закономерной реакцией на увеличение концентрации TNF- α . IL-10 относится к наиболее

мощным ингибиторам провоспалительных цитокинов. Вместе с тем его избыток приводит к снижению противоинфекционной защиты, усугубляя прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на ткани [16]. Уровень лиганд-рецептора к TNF- α превышал контрольные значения и нарастал с тяжестью ВП. Растворимые рецепторы могут служить пассивными переносчиками цитокинов, способствовать их ускоренной элиминации, но способны также prolongировать период циркуляции цитокинов в крови. Отмечено, что избыточная секреция FGF-2 у больных ВП может рассматриваться как фактор риска хронизации воспалительного процесса [17]. В целом результаты исследования цитокинового статуса у больных ВП соответствуют литературным данным и свидетельствуют о том, что острый воспалительный процесс в легочной ткани у молодых людей нередко протекает с резкой активацией всех компонентов иммунной системы [13]. Вместе с тем по данным исследования у пациентов установлена неоднородность иммунного ответа на острое альвеолярное воспаление. С использованием кластерного анализа определены 3 группы больных ВП с характерным набором изменений силовых индикаторов ДМ и показателей цитокинового статуса, указывающих на взаимосвязь изучаемых явлений. Так, незначительное снижение силы ДМ по экспираторному типу, характерное для больных НВП, было сопряжено с умеренной провоспалительной гиперцитокинемией. Более выраженные ограничения сократительной функции экспираторных и инспираторных ДМ развивались на фоне резкого повышения про- и противовоспалительного потенциала крови. В развитие и поддержание воспаления существенный вклад вносят гладкомышечные клетки дыхательных путей, которые ранее рассматривались лишь как сократительная составляющая воздухоносных путей. В настоящее время известно, что гладкомышечные клетки являются источником цитокинов, хемокинов и факторов роста, модулирующих воспаление бронхолегочной ткани через хемотаксические, аутокринные или паракринные эффекты. Показано, что многофункциональные биологически активные медиаторы могут оказывать влияние на сократительную способность гладкомышечных клеток и вызывать пролиферативные реакции [18]. У пациентов с ВП эти изменения способствуют развитию дисфункции ДМ и являются основой для ремоделирования бронхолегочной ткани. Выявленная закономерность свидетельствует о том, что системная воспалительная реакция, проявляющаяся чрезмерной продукцией цитокинов, является важным звеном патогенеза дисфункции ДМ. Влияние цитокинов на функцию скелетных мышц подтверждено по данным ряда исследований. Так, инфильтрация мышечной ткани активированными иммунными клетками наблюдается при заболеваниях, связанных с хроническим воспалением [19]. По данным литературы обнаружено, что ряд цитокинов, в т. ч. IL-1 α и IL-17, могут оказывать прямое повреждающее действие на мышечную ткань путем активации сигнальных путей, ассоциированных с ядерным фактором NF- κ B, благодаря которому усиливается

воспалительный ответ через избыточную продукцию цитокинов / хемокинов [19]. Известно, что мышечные клетки способны высвобождать миокины — функционально активные белки и пептиды, среди которых наиболее изучены IL-6, IL-8, IL-15 и миостатин (TGF- β). Миокины способны модулировать функцию клеток иммунной системы, локальный кровоток, энергетический метаболизм мышечной ткани, процессы пролиферации и дифференцировки миоцитов [10]. На модели аспирационной пневмонии у мышей показано, что в диафрагме животных увеличивается уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, которые активируют протеолиз и атрофию этой мышцы. Наблюдались более высокие уровни провоспалительных цитокинов в диафрагме и плазме животных, подверженных хронической прерывистой гипоксии. Доказано, что TNF- α , синтезируемый воспалительными клетками или миофибриллами, может оказывать негативное влияние на структуру и функцию ДМ в ответ хроническую высокоинтенсивную инспираторную нагрузку [19]. Главным стимулом для индукции цитокинов в усиленно сокращающихся ДМ является оксидативный стресс, который развивается при резистивном дыхании. Сохраняющиеся признаки дисфункции ДМ у большинства реконвалесцентов свидетельствуют о патофизиологических последствиях воздействия на мышечную ткань медиаторов воспаления, интенсивность которого в разгар заболевания у больных отдельных кластеров различалась и была связана с тяжестью эндогенной интоксикации и объемом альвеолярного воспаления.

Заключение

Таким образом, полученные данные указывают на возможное участие цитокин-опосредованных механизмов в развитии респираторно-мышечной дисфункции при ВП. Вместе с тем для более детального анализа данной проблемы необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
2. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; (4): 12–17. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike/viewer>
3. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 93–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108.
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058.
5. Бородин Е.А., Егоршина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндо-токсикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при

воспалительных заболеваний легких. Благовещенск: АГМА; 2003.

6. Плехова Н.Г., Кондрашова Н.М., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль в патогенезе пневмонии. *Иммунология*. 2017; 38 (2): 124–129. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletочно-molekulyarnye-factory-vrozhdennoy-zaschity-i-ih-rol-v-patogeneze-pnevmonii/viewer>
7. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиология человека*. 2012; 38 (2): 119–129. Доступно на: <http://naukarus.com/tsitokiny-i-rezistivnoe-dyhanie>
8. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Захарова А.Н. и др. Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов. *Успехи физиологических наук*. 2016; 47 (2): 7–26.
9. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии. *Военно-медицинский журнал*. 2018; 339 (11): 27–33.
10. Смирнова О.В., Костюнина Д.С., Иванова А.Д. Миостатин: двадцать лет спустя. *Физиология человека*. 2018; 44 (1): 99–114. DOI: 10.7868/S0131164618010125.
11. Калинина Е.П., Гельцер Б.И., Курпатов И.В. и др. Оценка роли цитокин-опосредованных механизмов в развитии дисфункции дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (3): 487–494. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-487-494.
12. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультрасруктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06.
13. Устьянцева И.М., Петухова О.В., Скопинцев М.А. Цитокины крови больных внебольничной пневмонией с учетом степени тяжести состояния. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2005; (4): 66–70.
14. Сабитова О.Н., Совалкин В.И. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии. *Омский научный вестник*. 2009; (1): 42–45. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-produktsiya-osnovnyh-immunoregulyatornyh-tsitokinov-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer>
15. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R. et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
16. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.
17. Nitahara-Kasahara Y., Takeda S., Okada T. Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. *Inflamm. Regen.* 2016; 36: 14. DOI: 10.1186/s41232-016-0019-0.
18. McKay S., Sharma H.S. Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 11. DOI: 10.1186/rr160.
19. McRae N., Forgan L., McNeill B. et al. Glucocorticoids improve myogenic differentiation in vitro by suppressing the synthesis of versican, a transitional matrix protein overexpressed in dystrophic skeletal muscles. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2629. DOI: 10.3390/ijms18122629.
20. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Dei A.A., Kozhanov A.G. [Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases]. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2019; 91 (3): 93–100 DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108 (in Russian).
21. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G. [The results of modeling the proper values of the strength of the respiratory muscles based on the method of artificial neural]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058 (in Russian).
22. Borodin E.A., Egorshina E.V., Samsonov V.P. [Biochemistry of endotoxemia. Pathogenic mechanisms and the estimation of the degree of severity at the inflammatory lung diseases]. *Blagoveshchensk: AGMA*; 2003 (in Russian).
23. Plekhova N.G., Kodrashova N.M., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. [Cellular and molecular factors of innate defense and its role in the pathogenesis of pneumonia]. *Immunologiya*. 2017; 38 (2): 124–129. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletочно-molekulyarnye-factory-vrozhdennoy-zaschity-i-ih-rol-v-patogeneze-pnevmonii/viewer> (in Russian).
24. Aleksandrova N.P. [Cytokines and resistive respiration]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 119–129. Available at: <http://naukarus.com/tsitokiny-i-rezistivnoe-dyhanie> (in Russian).
25. Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zakharova A.N. et al. [Secretory function of skeletal muscles: producing mechanisms and myokines physiological effects]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016; 47 (2): 7–26 (in Russian).
26. Gel'tser B.I., Dei A.A., Titorenko I.N., Kotel'nikov V.N. [Assessment of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia]. *Voенно-медицинский журнал*. 2018; 339 (11): 27–33 (in Russian).
27. Smirnova O.V., Kostyunina D.S., Ivanova A.D. [Myostatin: Twenty years later]. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44 (1): 99–114. DOI: 10.7868/S0131164618010125 (in Russian).
28. Kalinina E.P., Gel'tser B.I., Kurpatov I.G. et al. [Evaluation of cytokine-mediated mechanisms involved in development of respiratory muscle dysfunction in the patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditinskaya immunologiya*. 2019; 21 (3): 487–494. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-487-494 (in Russian).
29. Kotelnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Gel'tser B.I. [Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (2): 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06 (in Russian).
30. Ust'yantseva I.M., Petukhova O.V., Skopintsev M.A. [Blood cytokines of patients with community-acquired pneumonia, taking into account the severity of the condition]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2005; (4): 66–70 (in Russian).
31. Sabitova O.N., Sovalkin V.I. [Gene polymorphism and production of basic immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia]. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2009; (1): 42–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-produktsiya-osnovnyh-immunoregulyatornyh-tsitokinov-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> (in Russian).
32. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R. et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
33. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.
34. Nitahara-Kasahara Y., Takeda S., Okada T. Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. *Inflamm. Regen.* 2016; 36: 14. DOI: 10.1186/s41232-016-0019-0.
35. McKay S., Sharma H.S. Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 11. DOI: 10.1186/rr160.
36. McRae N., Forgan L., McNeill B. et al. Glucocorticoids improve myogenic differentiation in vitro by suppressing the synthesis of versican, a transitional matrix protein overexpressed in dystrophic skeletal muscles. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2629. DOI: 10.3390/ijms18122629.

Поступила: 04.03.20
Принята к печати: 04.06.20

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
2. Avdeev S.N. [Assessment of respiratory muscle strength in clinical practice]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; (4): 12–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshys-v-klinicheskoy-praktike/viewer> (in Russian).
3. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Dei A.A., Kozhanov A.G. [Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases]. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2019; 91 (3): 93–100 DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108 (in Russian).
4. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G. [The results of modeling the proper values of the strength of the respiratory muscles based on the method of artificial neural]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058 (in Russian).
5. Borodin E.A., Egorshina E.V., Samsonov V.P. [Biochemistry of endotoxemia. Pathogenic mechanisms and the estimation of the degree of severity at the inflammatory lung diseases]. *Blagoveshchensk: AGMA*; 2003 (in Russian).
6. Plekhova N.G., Kodrashova N.M., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. [Cellular and molecular factors of innate defense and its role in the pathogenesis of pneumonia]. *Immunologiya*. 2017; 38 (2): 124–129. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kletочно-molekulyarnye-factory-vrozhdennoy-zaschity-i-ih-rol-v-patogeneze-pnevmonii/viewer> (in Russian).
7. Aleksandrova N.P. [Cytokines and resistive respiration]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 119–129. Available at: <http://naukarus.com/tsitokiny-i-rezistivnoe-dyhanie> (in Russian).
8. Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zakharova A.N. et al. [Secretory function of skeletal muscles: producing mechanisms and myokines physiological effects]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016; 47 (2): 7–26 (in Russian).
9. Gel'tser B.I., Dei A.A., Titorenko I.N., Kotel'nikov V.N. [Assessment of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia]. *Voенно-медицинский журнал*. 2018; 339 (11): 27–33 (in Russian).
10. Smirnova O.V., Kostyunina D.S., Ivanova A.D. [Myostatin: Twenty years later]. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44 (1): 99–114. DOI: 10.7868/S0131164618010125 (in Russian).
11. Kalinina E.P., Gel'tser B.I., Kurpatov I.G. et al. [Evaluation of cytokine-mediated mechanisms involved in development of respiratory muscle dysfunction in the patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditinskaya immunologiya*. 2019; 21 (3): 487–494. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-487-494 (in Russian).
12. Kotelnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Gel'tser B.I. [Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (2): 53–60. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.06 (in Russian).
13. Ust'yantseva I.M., Petukhova O.V., Skopintsev M.A. [Blood cytokines of patients with community-acquired pneumonia, taking into account the severity of the condition]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2005; (4): 66–70 (in Russian).
14. Sabitova O.N., Sovalkin V.I. [Gene polymorphism and production of basic immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia]. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2009; (1): 42–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-produktsiya-osnovnyh-immunoregulyatornyh-tsitokinov-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> (in Russian).
15. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R. et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1482.
16. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.
17. Nitahara-Kasahara Y., Takeda S., Okada T. Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. *Inflamm. Regen.* 2016; 36: 14. DOI: 10.1186/s41232-016-0019-0.
18. McKay S., Sharma H.S. Autocrine regulation of asthmatic airway inflammation: role of airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 11. DOI: 10.1186/rr160.
19. McRae N., Forgan L., McNeill B. et al. Glucocorticoids improve myogenic differentiation in vitro by suppressing the synthesis of versican, a transitional matrix protein overexpressed in dystrophic skeletal muscles. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2629. DOI: 10.3390/ijms18122629.

Received: March 04, 2021
Accepted for publication: June 04, 2021

Информация об авторах / Author Information

Дей Александра Анатольевна — аспирант департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (924) 123-45-23; e-mail: phdmd@yandex.ru

Alexandra A. Dei, Postgraduate student, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (924) 123-45-23; e-mail: phdmd@yandex.ru

Гельцер Борис Израилевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Boris I. Geltser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Medicine Department, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Антонюк Марина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Rehabilitation Treatment Laboratory, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гвозденко Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор, главный научный сотрудник Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Tatyana A. Gvozdenko, Doctor of Medicine, Professor, Director, Chief researcher, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Калинина Елена Петровна — д. м. н., старший научный сотрудник Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kalinina72@yandex.ru

Elena P. Kalinina, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kalinina72@yandex.ru

Титоренко Игорь Николаевич — аспирант департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, начальник пульмонологического отделения Федерального государственного казенного учреждения «439 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; тел. (914) 343-54-14; e-mail: titorenkoigor82@mail.ru

Igor N. Titorenko, Postgraduate student, Department of clinical Medicine, School of biomedicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Pulmonary Department, Federal State Treasury Institution “439 Military Hospital”, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (914) 343-54-14; e-mail: titorenkoigor82@mail.ru

Участие авторов

Дей А.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Гельцер Б.И. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Антонюк М.В. — обработка материалов, написание текста

Гвозденко Т.А. — обработка материалов, написание текста, редактирование текста

Калинина Е.П. — сбор материала, обработка материалов, написание текста

Титоренко И.Н. — сбор и обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Dei A.A. — collecting and processing of material, text writing and editing

Geltser B.I. — research concept and design, text writing and editing

Antonyuk M.V. — processing material, text writing

Gvozdenko T.A. — processing material, text writing and editing

Kalinina E.P. — collecting and processing material, writing text

Titorenko I.N. — material collecting and processing

All authors made a significant contribution to preparing of the article, read and approved the final version before publication.

Место импульсной осциллометрии в диагностике ранних обструктивных нарушений при бронхиальной астме

Н.М.Леонтьева , И.В.Демко, Е.А.Собко, О.П.Ищенко, И.А.Соловьева

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных социально значимых заболеваний человека. На сегодняшний день спирометрия входит в большинство рекомендаций в качестве «золотого стандарта» диагностики обструктивных нарушений. Однако в реальной клинической практике результаты исследования не всегда позволяют выявить признаки бронхиальной обструкции не только на ранних стадиях заболевания, но и при более тяжелом течении БА при достижении контроля. В последнее время для выявления ранних нарушений вентиляционной функции легких все шире используются тесты осцилляторной механики, основу которых составляет техника форсированных осцилляций и ее последняя модификация — импульсная осциллометрия (ИОМ). Целью данного исследования явилось изучение возможностей ИОМ в диагностике ранних изменений функции респираторной системы у больных БА и выявление наиболее информативных параметров метода. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 146$) с установленным диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения вне обострения. В зависимости от степени тяжести БА больные были распределены на 2 группы. В группу сравнения включены больные ($n = 40$) без признаков патологии легких. **Результаты.** При проведении спирометрии в группах больных БА нарушения вентиляционной функции легких выявлены в 23 % случаев, по данным бодиплетизмографии — в 42 %, при использовании метода ИОМ — в 72 %. По данным ИОМ установлены обструктивные изменения, локализующиеся в центральных отделах дыхательных путей (ДП) у 11 % больных, смешанная обструкция — у 6 %. Нарушения на уровне периферических ДП диагностированы в 56 % случаев. Поражения ДП на уровне мелких бронхов преобладали в обеих группах, обструктивные нарушения, локализующиеся в крупных бронхах, а также смешанная обструкция у пациентов 2-й группы наблюдались несколько чаще. У больных БА обеих групп наиболее часто регистрировалось повышение абсолютной величины, представленной разницей значений резистивного компонента дыхательного импеданса (резистивного сопротивления) при частоте осцилляций 5 (R_{rs5}) и 20 (R_{rs20}) Гц соответственно ($\Delta(R_{rs5} - R_{rs20})$). **Заключение.** По сравнению со стандартными методами ИОМ обладает большей чувствительностью и преимуществами в диагностике нарушений функции респираторной системы как на ранних стадиях БА, так и при более тяжелом течении заболевания вне обострения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обструкция дыхательных путей, диагностика, импульсная осциллометрия, бодиплетизмография, спирометрия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Добровольное информированное согласие. Всеми участниками исследования подписано добровольное информированное согласие.

Протокол исследования № 79/2017 от 22.11.17 одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90030.

Для цитирования: Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А. Место импульсной осциллометрии в диагностике ранних обструктивных нарушений при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 320–328. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-320-328

The place of impulse oscillometry system in the diagnosis of early obstructive disorders associated with asthma

Nigora M. Leontieva , Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Olga P. Ischenko, Irina A. Solovyeva

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Asthma is one of the most common and socially significant human diseases. To date, spirometry is included in most recommendations as the gold standard for the diagnosis of obstructive disorders. However, in real clinical practice, this procedure does not always reveal signs of bronchial obstruction, not only in the early stages of the disease but also in more severe controlled bronchial asthma. Tests of oscillatory mechanics are increasingly being used to detect early violations of the pulmonary ventilation function. These tests are based on the forced oscillation technique, and the latest modification is impulse oscillometry system. The **aim** of this study was to investigate the capabilities of impulse oscillometry in diagnosing early changes in the function of the respiratory system in patients with asthma and identifying the most informative parameters of the method. **Methods.** A total of 146 patients with an established diagnosis of mild and moderate asthma were examined during remission. The patients were divided into 2 groups by the severity of

asthma. The comparison group included 40 people with no signs of lung abnormalities. **Results.** Disorders of the pulmonary ventilation function were found in 23% of patients with asthma by spirometry, in 42% by bodyplethysmography in 42%, and in 72% of patients by impulse oscillometry. Impulse oscillometry system revealed obstructive changes localized in the central respiratory tract in 11% of patients, and obstruction of mixed localization was found in 6% of respondents. Peripheral respiratory tract disorders were diagnosed in 56 % of patients. Most respiratory tract lesions were located in the small bronchi in both groups. The obstructive disorders in large bronchi and generalized obstruction were observed more often in the 2nd group. Among impulse oscillometry parameters, the increase in Delta ($R_{rs} - R_{rs20}$) was most often recorded in both examined groups of patients with asthma. **Conclusion.** Compared to standard methods, impulse oscillometry system is more sensitive. Therefore, it has advantages in diagnosing respiratory system dysfunctions both in the early stages of asthma and in more severe cases during remission.

Key words: asthma, airway obstruction, diagnosis, impulse oscillometry, bodyplethysmography, spirometry.

Conflict of interest. Conflict of interest has not been declared by the authors.

Voluntary informed consent. All study participants signed informed voluntary consent.

The study protocol was approved by the local ethics committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol No.79/2017 of November 22, 2017).

Funding. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research, project No.19-315-90030.

For citation: Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P., Solovyeva I.A. The place of impulse oscillometry system in the diagnosis of early obstructive disorders associated with asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 320–328 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-320-328

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний человека [1]. Так, по данным Глобальной сети бронхиальной астмы (*The Global Asthma Network*), на сегодняшний день БА страдают около 300 млн человек [2]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, а среди детей и подростков – около 10 % [3].

Исследования функциональной диагностики являются важным этапом при установлении диагноза для уточнения выраженности вентиляционных нарушений и контроля параметров в процессе проводимого лечения. На сегодняшний день проведение спирометрии входит в число большинства клинических рекомендаций в качестве «золотого стандарта» диагностики обструктивных нарушений. Однако в реальной клинической практике по результатам исследований не всегда выявляются признаки бронхиальной обструкции не только на ранних стадиях заболевания, но и при достижении контроля над БА более тяжелого течения. Данные о показателях информативности метода противоречивы. Так, по данным ряда проведенных на сегодняшний день исследований продемонстрирована слабая взаимосвязь между параметрами спирометрии и клиническими симптомами БА [4, 5]. Кроме того, методика является трудоемкой, при этом требуется хорошая кооперация пациента с исследователем.

В последнее время для выявления ранних нарушений вентиляционной функции легких все шире используются тесты осцилляторной механики, основу которых составляет техника форсированных осцилляций и ее последняя модификация – импульсная осциллометрия (ИОМ). Сущность ИОМ заключается в анализе ответа аппарата вентиляции на внешние мультичастотные колебания воздуха, существенно превышающие обычную частоту дыхания [6].

Важное преимущество ИОМ перед стандартными методами заключается в том, что при ее использовании не требуется выполнения пациентом форсированных дыхательных маневров. Кроме того, ИОМ

дает возможность дифференцированно производить оценку проходимости дыхательных путей (ДП) в зависимости от их калибра. Так, резистивный компонент дыхательного импеданса (R_{rs}) при частоте осцилляций 20 Гц (R_{rs20}) позволяет оценить проходимость центральных отделов ДП, тогда как R_{rs} при частоте осцилляций 5 Гц (R_{rs5}) отражает сопротивление, оказываемое как крупными, так и мелкими ДП. Разница между R_{rs5} и R_{rs20} (иначе – частотная зависимость R_{rs}), в большей степени демонстрирует состояние периферических отделов ДП [7, 8]. Кроме показателей R_{rs5} , R_{rs20} , ($R_{rs5} - R_{rs20}$), ИОМ дает возможность проанализировать ряд других параметров, которыми характеризуется вентиляционная функция легких [9]. Невзирая на преимущества перед классическими методиками исследования функции респираторной системы, метод ИОМ пока не нашел широкого применения в клинической практике. На сегодняшний день проведен ряд исследований, по результатам которых подтверждена информативность ИОМ в диагностике обструктивных нарушений при различных бронхолегочных патологиях* [7, 8, 10–12]. Однако аспекты, касающиеся интерпретации получаемых при обследовании результатов, а также чувствительности и специфичности метода, остаются малоизученными.

Целью данного исследования явилось изучение возможностей ИОМ в диагностике ранних изменений функции респираторной системы у больных БА и выявление наиболее информативных параметров метода.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 146$: 55 (38 %) мужчин, 91 (62 %) женщина; медиана (*Me*) возраста – 28 (24; 37) лет; *Me* продолжительности заболевания – 5 (2; 13) лет) с установленным диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения вне обострения без признаков острых заболеваний за 2 мес. до включения в исследование. В зависимости от степени тяжести БА пациенты распределены на 2 группы: 1-ю ($n = 68$: 27 (40 %) мужчин, 41 (60 %) женщина; *Me* возраста – 26 (22;

* Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Импульсная осциллометрия в оценке провокационного теста. В кн.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. М.; 2005: 213 (785).

33) лет; *Me* продолжительности заболевания — 3 (1; 9) года) — составили больные БА легкого течения; 2-ю группу ($n = 78$: 28 (36 %) мужчин, 50 (64 %) женщин; *Me* возраста — 30 (24; 38) лет; *Me* продолжительности заболевания — 6 (2; 14) лет) — пациенты с БА среднетяжелого течения.

Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- БА легкого, среднетяжелого течения вне обострения;
- возраст старше 18 и моложе 45 лет;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя);
- получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- обострение БА;
- БА тяжелого течения;
- наличие цереброваскулярных заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки);
- заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадий);
- злокачественные новообразования;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- хроническая обструктивная болезнь легких.

Диагноз БА у всех пациентов установлен ранее, о чем свидетельствовала медицинская документация о стационарном лечении и / или обращении за амбулаторной медицинской помощью. Степень тяжести заболевания, уровень контроля, форма заболевания устанавливались в соответствии с рекомендациями, изложенными в Глобальной инициативе по БА (*Global Initiative for Asthma — GINA*, 2019).

В группу сравнения (контроля) включены больные ($n = 40$: 15 (38 %) мужчин, 25 (62 %) женщин; *Me* возраста — 31 (25; 38) год) без признаков патологии легких.

Критерии включения в группу контроля:

- отсутствие хронических заболеваний;
- отсутствие признаков острых заболеваний в течение последнего месяца;
- возраст старше 18 и моложе 45 лет;
- неотягощенная по БА и другим аллергическим заболеваниям наследственность;
- оформленное добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Общеклиническое обследование заключалось в опросе пациента (данные анамнеза, жалобы), получении физикальных данных (аускультация, осмотры).

Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, числу ингаляций β_2 -агонистов в сутки [2]. Уровень контроля над симптомами БА оценивался при помощи вопросника о контроле над БА (*Asthma Control Questionnaire —*

ACQ-5) и теста по контролю над БА (*Asthma Control Test — АСТTM*).

Оценка показателей механики дыхания осуществлялась при помощи функциональных методов исследования, проведенных при помощи установки *Master Screen Body* (Jaeger, Германия). При выполнении бодиплетизмографии (БПГ) и спирометрии соблюдались стандарты качества исследований Американского торакального (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society — ERS*, 2005) обществ [13, 14]. ИОМ проводилась согласно рекомендациям *H.J.Smith, P.Reinhold et al.* (2005) [15].

Спирометрия, БПГ, ИОМ проводились в 9–10 ч утра, натощак, без временного интервала между исследованиями. В день обследования больным рекомендовалось исключить прием кофе и курение. Также на соответствующий необходимый временной период отменялись лекарственные препараты.

В ходе работы проанализированы стандартные параметры спирометрии — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Генслера (ОФВ₁ / ФЖЕЛ), по данным БПГ — общая емкость (ОЕЛ) и остаточный объем (ООЛ) легких, ООЛ / ОЕЛ, внутригрудной объем (ВГО), параметры бронхиального сопротивления ($BC_{\text{вд.}}$, $BC_{\text{выд.}}$, $BC_{\text{общ.}}$).

При проведении ИОМ получены и проанализированы показатели дыхательного импеданса (Z_{rs}) и его составляющих — резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 (R_{rs5}) и 20 (R_{rs20}) Гц, реактивного компонента (реактанса) при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}). Данный параметр отражался в разнице от должной величины по следующей формуле:

$$\Delta X_{rs5} = X_{rs5 \text{ долж.}} - X_{rs5 \text{ фактич.}}$$

Частотная зависимость анализировалась как абсолютная величина, представленная разницей значений R_{rs5} и R_{rs20} ($\Delta (R_{rs5} - R_{rs20})$). Также определялась относительная частотная зависимость по следующей формуле [11]:

$$\Delta (R_{rs5} - R_{rs20}) = (R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs20} \times 100 \text{ \%}.$$

Кроме того, в ходе исследования рассматривались параметры резонансной частоты (f_{rs}), площади над кривой $X_{rs}(f)$ в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты (A_x), показатель, характеризующий наличие экспираторного ограничения воздушного потока (ΔX_{rs5}) и когерентность при частоте осцилляций 5 Гц ($Co5$) [9].

Результаты, полученные при проведении спирометрии и БПГ, интерпретировались согласно требованиям ERS, ATS [14, 15] и Федеральных клинических рекомендаций Российского респираторного общества по применению метода спирометрии [16].

Данные ИОМ и анализ выраженности обструктивных изменений оценивались, в первую очередь, на основании анализа показателей R_{rs5} и ΔX_{rs5} . Для

R_{rs5} и R_{rs20} нормальными считались значения, не превышающие 150 %_{долж.}, для $\Delta X_{rs5} \leq 0,15$ кПа • с / л, для относительной частотной зависимости — $R_{rs} < 35$ %, для $\Delta (R_{rs5} - R_{rs20}) < 0,08$ кПа. В пределах значений, не превышающих нормальные, также считались показатели $A_x < 0,33$ кПа / л, $\Delta X_{rs5} < 0,20$ кПа • с / л, $f_{res} - 6-12$ Гц [9, 17].

При анализе параметра ΔX_{rs5} , характеризующего наличие экспираторного ограничения воздушного потока, применялись цветные гистограммы, отражаемые прибором, где в зависимости от уровня ΔX_{rs5} отмечались зона нормальных значений, а также умеренные и выраженные отклонения [9].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ *Statistica-10.0 for Windows*. Количественные значения представлены в виде *Me* и интерквартильного интервала (*Q1*; *Q3*), где *Q1* — 25-й, *Q3* — 75-й процентиль. При сравнении групп по количественным признакам применялся непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. С целью оценки взаимосвязи параметров использовался корреляционный анализ с применением ранговой корреляции Спирмена (*r*). При *r*, соответствующем уровню статистической значимости ($p < 0,05$), отмечалась значимая корреляция, значения *r*, соответствующие уровню статистической значимости ($p < 0,01$), позволяли судить о высокозначимой корреляционной связи.

Также для оценки информативности диагностических методов проанализированы операционные характеристики тестов:

- чувствительность (*Se*) (способность диагностического метода давать правильный результат) рассчитывалась по формуле:

$$Se = (TP / D^-) \times 100 \%;$$

- специфичность (*Sp*) (способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов) определялась по следующей формуле:

$$Sp = TN / (TN + FP) \times 100 \%.$$

Точность (*Ac*) (доля правильных результатов теста среди всех исследованных пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$Ac = (TP + TN) / D + D^- \times 100 \%,$$

где *TP* — истинно положительные результаты (число больных БА с признаками обструктивных нарушений по результатам теста), *TN* — истинно отрицательные результаты (число пациентов группы сравнения без признаков нарушения функции внешнего дыхания), *FP* — число ложноположительных результатов (число пациентов группы сравнения с признаками нарушения функции внешнего дыхания), *D* — число пациентов в группе сравнения, *D⁻* — число пациентов основной группы.

Результаты

Клиническая характеристика больных БА. Все пациенты наблюдались у врача аллерголога-иммунолога ≥ 6 мес. до включения в исследование. Проведена оценка уровня контроля с помощью вопросников АСТ[™], АСQ-5, по результатам которых сделан вывод отсутствия контроля над симптомами заболевания у всех пациентов. Ежедневно β_2 -агонисты короткого действия принимали 23 (34 %) пациента 1-й группы, < 1 раза в сутки — 45 (66 %) больных. У всех респондентов 2-й группы с частотой 2 (1; 3) раза в сутки регистрировались ежедневные симптомы БА, для купирования которых ситуационно применялись β_2 -агонисты короткого действия.

До включения в исследование базисная терапия по поводу БА назначена всем пациентам. При оценке приверженности лечению с использованием модифицированного опросника Мориски–Грина (ММАС-6, 2008) [18] показано, что в наблюдаемых группах часто встречались лица с низкой приверженностью базисной терапии. Так, в обеих группах выявлено крайне низкое число больных, которые постоянно получали противовоспалительную терапию, — в 1-й группе базисные препараты регулярно использовались только 6 % больных, во 2-й — 9 %.

Функциональное состояние респираторной системы. При последовательном проведении диагностических методик в группе больных БА обструктивные нарушения зарегистрированы в 72 % случаев. При использовании стандартной методики спирометрии нарушения проходимости ДП выявлены только у 23 % больных. При последующем добавлении к данному обследованию БПГ удалось зарегистрировать изменения, свидетельствующие об обструкции ДП еще в 25 % случаев. Среди оставшихся пациентов с нормальными результатами спирометрии и БПГ при дополнении диагностического ряда методом ИОМ выявлены нарушения проходимости ДП еще у 55 % респондентов, включенных в исследование.

Таким образом, при проведении спирометрии нарушения вентиляционной функции легких установлены у 23 % больных, по данным БПГ — у 42 %, при использовании метода ИОМ — у 72 % пациентов. В группе сравнения у всех больных показатели спирометрии, БПГ и ИОМ не превышали нормальных значений (табл. 1).

Уровень поражения ДП определялся по результатам анализа изменений параметров ИОМ, величина R_{rs5} — суммарным фрикционным сопротивлением всех отделов ДП, а R_{rs20} — только сопротивлением их центральных отделов. Следовательно, когда обструкция связана с патологическим процессом в центральных ДП, возрастают показатели R_{rs5} и R_{rs20} , а значения абсолютной частотной зависимости R_{rs5} не превышают норму [8]. Повышение R_{rs20} зарегистрировано у 6 % больных БА легкого течения и 26 % — среднетяжелого. Увеличение R_{rs5} выявлено у 13 % респондентов 1-й группы и 35 % — 2-й.

Отклонения от нормальных значений реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте ос-

Таблица 1
Характеристика показателей механики дыхания и параметров импульсной осциллометрии
в группе больных бронхиальной астмой и контрольной группе; Me (Q1; Q3)

Table 1
Characteristics of respiratory mechanics and impulse oscillometry parameters in the group of patients
with asthma and the control group; Me (Q1; Q3)

Показатель	БА	Контроль	Значимость различий*, p_{1-2}
	$n = 146$	$n = 40$	
	1-я	2-я	
ФЖЕЛ, %допж.	99,5 (89; 108,1)	102,8 (95; 110)	0,26
ОФВ ₁ , %допж.	89,7 (80,9; 99,4)	101,5 (92,6; 109)	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	77,4 (72,6; 81,6)	86,4 (82,1; 88,4)	
СОС ₂₅₋₇₅ , %допж.	78,4 (63; 88,7)	89,4 (82,2; 96,8)	
ОЕЛ, %допж.	108,9 (101,6; 116)	101 (95; 107,7)	
ООЛ, %допж.	116,7 (99,7; 132,7)	98,1 (87,8; 110)	
ООЛ / ОЕЛ, %допж.	108,7 (96,3; 121,4)	94,1 (87,1; 105)	< 0,001
ВГО, %допж.	105,4 (94; 116,9)	89,4 (83; 103,6)	< 0,05
$R_{\text{ав общ.}}$, кПа·с / л	0,25 (0,19; 0,34)	0,16 (0,12; 0,2)	
$R_{\text{ав выд.}}$, кПа·с / л	0,28 (0,21; 0,37)	0,2 (0,15; 0,24)	
$R_{\text{ав вд.}}$, кПа·с / л	0,23 (0,16; 0,3)	0,19 (0,14; 0,22)	
Z_{rs5} , %допж.	129,4 (113; 161,2)	106,4 (97,2; 122)	
R_{rs5} , %допж.	133,5 (99; 158)	102 (87,1; 112)	$p_{1-2} < 0,001$
R_{rs20} , %допж.	102 (78; 123)	94,5 (73,3; 99)	< 0,05
$\Delta(R_{\text{rs}} - R_{\text{rs20}})$, %	27,7 (18,6; 37,3)	13,9 (9,4; 19)	
$\Delta(R_{\text{rs5}} - R_{\text{rs20}})$, кПа·с / л	0,1 (0,07; 0,14)	0,04 (0,03; 0,06)	
ΔX_{rs5} , кПа·с / л	0,1 (0,07; 0,14)	0,09 (0,07; 0,12)	
A_x , кПа·с / л	0,37 (0,27; 0,49)	0,18 (0,15; 0,21)	
DX_{rs5} , кПа·с / л	0,15 (0,06; 0,21)	0,04 (0,02; 0,05)	
f_{res} , Гц	18 (12; 24)	9 (7; 11)	< 0,001
Со5	0,7 (0,62; 0,8)	0,72 (0,67; 0,79)	0,89

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $R_{\text{ав общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; $R_{\text{ав выд.}}$, $R_{\text{ав вд.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе и вдохе соответственно; Z_{rs} – показатель дыхательного импеданса; R_{rs5} , R_{rs20} – резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; ΔX_{rs5} – реактивный компонент (реактивное сопротивление, или реактанс) дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; A_x – площадь реактанса; f_{res} – резонансная частота; Со5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; * – значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна–Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: *, the significance of differences between groups was calculated using the Mann–Whitney test; the differences are statistically significant at $p < 0,05$.

цилляций 5 Гц (ΔX_{rs5}) свидетельствуют об изменении эластических свойств легочной ткани и ее инерционности [9]. Увеличение данного показателя зарегистрировано у 15 % пациентов 1-й группы и 23 % – 2-й. Степень выраженности обструктивных нарушений оценивалась по изменению показателей R_{rs5} и ΔX_{rs5} . По данным анализа изменений перечисленных показателей у 13 % больных БА легкого и 12 % – среднего течения диагностированы умеренные нарушения. Нарушения, соответствующие значительной степени, выявлены у 7 % респондентов 1-й группы и 23 % – 2-й.

При проведении корреляционного анализа выявлены тесные обратные связи между указанными параметрами ИОМ и скоростными показателями спирометрии. Так, установлены обратные взаимосвязи между показателями ОФВ₁, средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсиро-

ванного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25-75}) и R_{rs5} ($r = (-0,67)$; $p < 0,001$; $r = (-0,66)$; $p < 0,001$ соответственно) и R_{rs20} ($r = (-0,64)$; $p < 0,001$; $r = (-0,63)$; $p < 0,001$ соответственно). Также выявлены умеренные обратные взаимосвязи R_{rs5} и отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($r = (-0,50)$; $p < 0,001$). Исходя из полученных данных, можно полагать, что чем более выражена степень обструктивных изменений и меньше значения скоростных спирометрических показателей, тем выше показатели R_{rs5} и R_{rs20} по данным ИОМ.

Обструктивные нарушения на уровне периферических ДП характеризуются повышением R_{rs5} , которое сочетается с увеличением значений абсолютной частотной зависимости $\Delta(R_{\text{rs5}} - R_{\text{rs20}})$ и / или отклонением от нормы ΔX_{rs5} . Повышение $\Delta(R_{\text{rs5}} - R_{\text{rs20}})$ при нормальных значениях R_{rs5} и ΔX_{rs5} считается ранним функциональным признаком патологии дистальных отделов ДП. Увеличение показателя площади под кри-

вой $X_{rs}(f)$ в частотном диапазоне от 5 Гц до A_x рассматривается в качестве количественного параметра, которым характеризуется обструкция периферических ДП. Повышение показателя $\Delta(R_{rs5} - R_{rs20})$ зарегистрировано у 61 % пациентов, увеличение показателя A_x — у 57 % больных основной группы. При этом у 42 % респондентов показатели R_{rs5} и ΔX_{rs5} не превышали нормальные значения, что рассматривалось как ранний функциональный признак бронхиальной обструкции. При проведении корреляционного анализа выявлены тесные взаимосвязи между перечисленными параметрами ИОМ и основными показателями спирометрии и БПГ (см. рисунок). По данным ИОМ обнаружено, что обструктивные нарушения, сопровождающиеся повышением параметров БС по результатам БПГ, взаимосвязаны с увеличением показателей $\Delta(R_{rs5} - R_{rs20})$ и A_x .

Генерализованные обструктивные нарушения, сопровождающиеся вовлечением в патологический процесс всех отделов ДП, диагностированы при наличии признаков обструкции как в центральных, так и в периферических бронхах.

Таким образом, у 11 % пациентов по данным ИОМ выявлены обструктивные изменения, локализующиеся в центральных ДП, у 6 % больных установлена смешанная обструкция. Нарушения на уровне периферических ДП диагностированы у 56 % респондентов, при этом в 42 % случаев выявлены ранние признаки патологии дистальных отделов ДП. Частота встречаемости поражения ДП на уровне мелких бронхов преобладала в обеих группах, обструктивные нарушения, локализующиеся в крупных бронхах, а также смешанная обструкция наблюдались у больных 2-й группы несколько чаще (табл. 2).

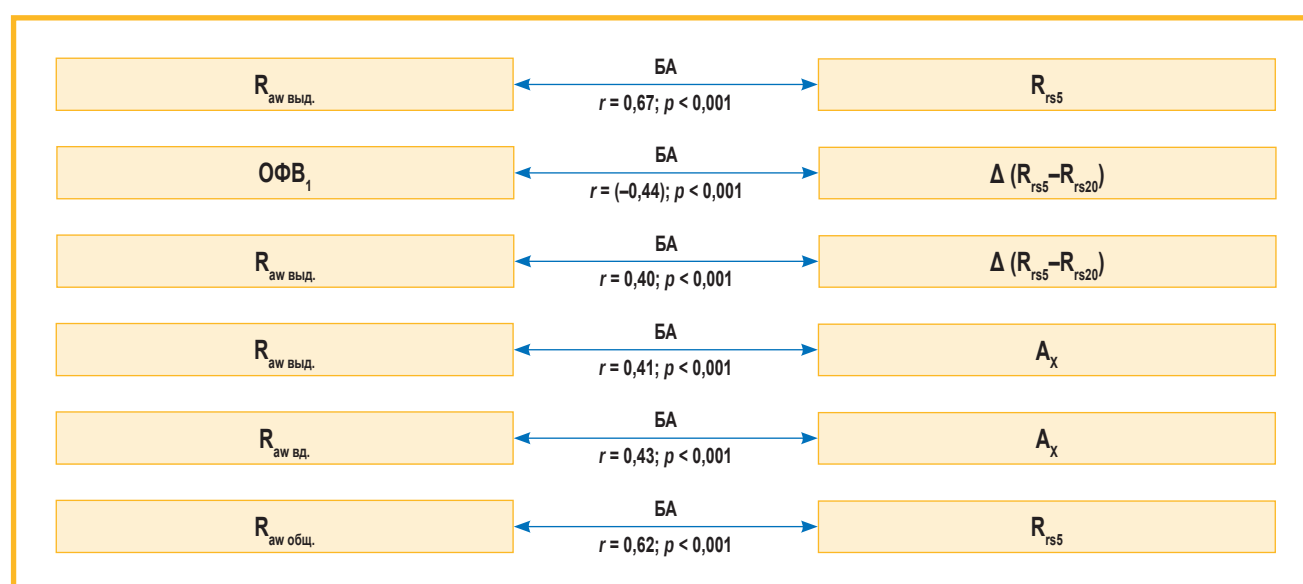


Рисунок. Корреляционные взаимосвязи параметров бронхиального сопротивления и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду с резистивным компонентом дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц, абсолютной частотной зависимостью и площадью реактанса

Примечание: $R_{aw\text{ общ.}}$ — общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; $R_{aw\text{ выд.}}$, $R_{aw\text{ вл.}}$ — бронхиальное сопротивление на выдохе и вдохе соответственно; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; R_{rs5} — резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; $\Delta(R_{rs5} - R_{rs20})$ — абсолютная частотная зависимость R_{rs} ; A_x — параметр площади под кривой $X_{rs}(f)$ в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} .

Figure. Correlation of parameters of bronchial resistance and forced expiratory volume in 1 sec with the resistive component of the respiratory impedance at an oscillation frequency of 5 Hz, absolute frequency dependence and A_x

Таблица 2
Частота встречаемости поражения дыхательных путей по данным импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой; n (%)

Table 2
Frequency of respiratory tract lesions according to pulse oscillometry in patients with asthma; n (%)

Обструкция дыхательных путей	Течение БА		Значимость различий*, p_{1-2}
	легкое (n = 68)	средней тяжести (n = 78)	
	1	2	
Центральных	3 (4,4)	13 (16,7)	0,68
Периферических	40 (58,8)	41 (52,6)	0,14
Генерализованная	1 (1,5)	7 (8,9)	0,06

Примечание: БА — бронхиальная астма; * — различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 .

Note: *, the differences in the studied parameters were calculated using the χ^2 criterion.

Проведен анализ операционных характеристик тестов ИОМ и классического теста спирометрии. Информативность стандартной методики оказалась невысокой — чувствительность составила 23 %, специфичность — 100 %, точность — 39 %. При добавлении к данному обследованию ИОМ чувствительность повышается до 61 %, точность — до 78 %, специфичность — до 100 %.

Обсуждение

Таким образом, одной из основных причин отсутствия контроля над БА легкого течения является низкая приверженность лечению, что связано с невысоким уровнем знаний пациентов о заболевании и важности регулярного использования базисной терапии. При этом при легком течении заболевания даже в период отсутствия контроля показатели спирометрии являются недостаточно информативными и позволяют выявить изменения лишь у 23 % больных. При использовании в диагностике БА БПГ выявляются обструктивные нарушения ДП только в 42 % случаев. В сравнении со стандартными методами ИОМ обладает большей информативностью. При дополнении диагностического ряда данным методом возможно выявить обструктивные изменения у большинства пациентов с нормальными результатами спирометрии и БПГ.

Результаты проведенного корреляционного анализа позволяют говорить о том, что показатели ИОМ находятся в значимой корреляционной зависимости с основными параметрами спирометрии и БПГ. Исходя из полученных данных, можно полагать, что чем более выражена степень обструктивных изменений и меньше значения скоростных спирометрических показателей, тем выше R_{rs5} и R_{rs20} по данным ИОМ. Вместе с тем в сравнении со стандартными методиками ИОМ в ряде случаев может быть более информативна при диагностике ранних обструктивных нарушений. При оценке операционных характеристик тестов с помощью ROC-анализа продемонстрировано, что метод ИОМ обладает большей чувствительностью, точностью и прогностической ценностью.

Заключение

Подводя итоги исследования, необходимо отметить, что при использовании ИОМ у большинства пациентов с БА возможно не только выявить обструктивные изменения, но и сделать заключение об уровне поражения ДП. Высокая информативность ИОМ обусловлена возможностью диагностики нарушений, локализующихся в периферических отделах ДП, а также изменений, которые сложно оценить по данным спирометрии и БПГ.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- параметры ИОМ находятся в значимой корреляционной взаимосвязи с основными показателями спирометрии и БПГ, в большей степени — ОФВ₁, СОС_{25–75} и БС_{выд.};

- наиболее информативными и значимыми для диагностики обструктивных нарушений являются абсолютная частотная зависимость резистивного компонента дыхательного импеданса $\Delta(R_{rs5} - R_{rs20})$ и площадь под кривой $X_{rs}(f)$ в частотном диапазоне от 5 Гц до резонансной частоты (A_{χ});
- в сравнении со стандартными методами ИОМ обладает большей чувствительностью и имеет преимущества при диагностике нарушений функции респираторной системы как на ранних стадиях БА, так и при более тяжелом течении заболевания вне обострения.

Литература

1. Зайцев А.А. Бронхиальная астма у взрослых: ключевые вопросы диагностики и фармакотерапии. *Русский медицинский журнал*. 2015; (18): 1096–1100. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Bronhialynaya_astma_u_vzroslykh_klyuchevye_voprosy_diagnostics_i_farmakoterapii/ [Дата обращения: 10.03.20].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: March 10; 2020].
3. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2019. Доступно на: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Дата обращения: 10.03.20].
4. Perez-Padilla R., Wehrmeister F.C., Montes de Oca M. et al. Outcomes for symptomatic non-obstructed individuals and individuals with mild (GOLD stage 1) COPD in a population based cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3549–3561. DOI: 10.2147/COPD.S175527.
5. dos Santos K., Kwiecinski M.R., da Silva J. Diagnosis of asthma: the challenge goes on. *J. Asthma*. 2016; 53 (2): 113. DOI: 10.3109/02770903.2015.1060610.
6. Navajas D., Farré R. Oscillation mechanics. In: MilicEmili J., ed. *Respiratory mechanics*. Sheffield: European Respiratory Society, Sheffield University; 1999: 112–140 [European Respiratory Monographs, vol. 4.].
7. 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.
8. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Диагностика обструктивных нарушений механики дыхания тяжелой степени выраженности методом импульсной осциллометрии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; 1 (72): 39–46. DOI: 10.12737/article_5d09e408a83da5.52226087.
9. Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. М.: СТРМ; 2017.
10. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P. et al. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
11. Черняк А.В., Амелина Е.Л. Применение импульсной осциллометрии у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2005; (2): 84–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-84-88.
12. Савушкина О.И., Крюков Е.В., Черняк А.В. и др. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41.
13. 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.
14. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
15. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., eds.

Lung function testing. Sheffield: European Respiratory Society; 2005: 72–105. [European Respiratory Monographs, vol. 10]. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.

16. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
17. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. [Die modern impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden]. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461–469 DOI: 10.1055/S-0029-1214938 (in German).
18. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J. Clin. Hypertens*. 2008; 10 (5): 348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.

Поступила: 24.03.20
Принята к печати: 16.10.20

References

1. Zaytsev A.A. [Bronchial asthma in adults: key issues of diagnosis and pharmacotherapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (18): 1096–1100. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Bronhialnaya_astma_u_vzroslykh_klyuchevye_voprosy_diagnostiki_i_farmakoterapii/ [Accessed: March 10; 2020] (in Russian).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: March 10; 2020].
3. [Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines: Bronchial asthma. 2019]. Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Accessed: March 10, 2020] (in Russian).
4. Perez-Padilla R., Wehrmeister F.C., Montes de Oca M. et al. Outcomes for symptomatic non-obstructed individuals and individuals with mild (GOLD stage 1) COPD in a population based cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3549–3561. DOI: 10.2147/COPD.S175527.
5. dos Santos K., Kwiecinski M.R., da Silva J. Diagnosis of asthma: the challenge goes on. *J. Asthma*. 2016; 53 (2): 113. DOI: 10.3109/02770903.2015.1060610.
6. Navajas D., Farré R. Oscillation mechanics. In: MilicEmili J., ed. *Respiratory mechanics*. Sheffield: European Respiratory Society, Sheffield University; 1999: 112–140 [European Respiratory Monographs, vol. 4.].
7. 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.
8. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [The diagnosis of severe obstructive respiratory mechanics defects by impulse oscillometry system]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; 1 (72): 39–46. DOI: 10.12737/article_5d09e408a83da5.52226087 (in Russian).
9. Savushkina O.I., Chernyak A.V., eds. [Pulmonary function tests: from theory to practice]. Moscow: STROM; 2017 (in Russian).
10. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P. et al. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
11. Chernyak A.V., Amelina E.L. [Application of impulse oscillometry in cystic fibrosis patients]. *Pul'monologiya*. 2005; (2): 84–88 DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-84-88 (in Russian).
12. Savushkina O.I., Kryukov E.V., Chernyak A.V. et al. [The use of impulse oscillometry in patients with asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41 (in Russian).
13. 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.
14. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
15. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., eds. *Lung function testing*. Sheffield: European Respiratory Society; 2005: 72–105. [European Respiratory Monographs, vol. 10]. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
16. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
17. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. [Die modern impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden]. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461–469 DOI: 10.1055/S-0029-1214938 (in German).
18. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J. Clin. Hypertens*. 2008; 10 (5): 348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.

Received: March 24, 2020

Accepted for publication: October 16, 2020

Информация об авторах / Author Information

Леонтьева Нигора Минаваровна — аспирант, младший научный сотрудник кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач функциональной диагностики Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 339-83-72; e-mail: nigora-razzakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8915-5153>)

Nigora M. Leontieva, Postgraduate student, Junior Researcher, Department of Internal Medicine and Immunology with a postgraduate course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, functional diagnostic medicine practitioner, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (923) 339-83-72; e-mail: nigora-razzakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8915-5153>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая

легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-15-14; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Immunology with a postgraduate course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergy Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-15-14; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-15-29; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>)

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yase-

netsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Department of Allergology, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-15-29; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>)

Ищенко Ольга Петровна — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-06-28; e-mail: fridag@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>)

Olga P. Ischenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine and Immunology with a postgraduate course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Doctor allergist, Regional State Budgetary Healthcare Institution

“Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-06-28; e-mail: fridag@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>)

Соловьева Ирина Анатольевна — д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-15-14; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>)

Irina A. Soloveva, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a postgraduate course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Doctor pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-15-14; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>)

Участие авторов

Леонтьева Н.М. — сбор и обработка материала, написание текста (45 %)

Демко И.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

Собко Е.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование (25 %)

Ищенко О.П. — статистическая обработка результатов (15 %)

Соловьева И.А. — редактирование (5 %)

Authors Contribution

Leontieva N.M. — collection and processing of the data, writing the text (45%)

Demko I.V. — concept and design of the study, editing (10%)

Sobko E.A. — concept and design of the study, editing (25%)

Ischenko O.P. — statistical analysis of the results (15%)

Soloveva I.A. — editing (5%)

Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения

И.Я.Цеймах , Я.Н.Шойхет

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является распространенным в популяции заболеванием, частота которого возрастает у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) умеренной и тяжелой степени бронхиальной обструкции или гипоксемией, что ассоциируется с повышенными рисками летальных исходов острых сердечно-сосудистых заболеваний. **Целью** исследования явилась оценка влияния на показатели системного воспаления, инсулинорезистентности и тромбогенного риска во взаимосвязи с клиническими исходами метода длительной неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (*Constant Positive Airway Pressure* – CPAP) в период реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии. **Материалы и методы.** В рамках открытого проспективного сравнительного 6-недельного исследования проведен анализ эффективности длительной CPAP-терапии при комплексном лечении больных ($n = 65$) с сочетанием ХОБЛ и СОАС. У пациентов основной группы ($n = 26$; возраст – $55,5 \pm 2,1$ года) применялась длительная CPAP-терапия, у лиц группы сравнения ($n = 39$; возраст – $57,1 \pm 1,5$ года) ($p > 0,1$) НВЛ не проводилась. В обеих группах преобладали мужчины: в основной группе – 92,3 %, у пациентов группы сравнения – 100,0 % ($p > 0,1$). **Результаты.** Клиническая эффективность CPAP-терапии подтверждена улучшением качества жизни больных по опроснику SF-36, уменьшением степени дневной сонливости по шкале *Epworth* (*Johns*, 1991). CPAP-терапия ассоциировалась также с уменьшением сыровоточного содержания фактора некроза опухоли- α , уровня эндотелина-1 в крови (более выраженным, чем у пациентов группы сравнения), снижением уровней С-реактивного белка, интерлейкина-8, С-пептида, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина. **Заключение.** Показано, что применение CPAP-терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии в периоде реабилитации после обострения, связано с уменьшением системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, системное воспаление, дисфункция эндотелия сосудов, гипергомоцистеинемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н. Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 329–337. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337

Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation

Irina Ya. Tseymakh , Yakov N. Shoykhet

Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pr. Lenina 40, Barnaul, Altay Region, 656060, Russia

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease. The incidence is higher in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate to severe bronchial obstruction or hypoxemia. OSA is associated with increased risks of fatal outcomes of acute cardiovascular diseases in such patients. **Objective.** To assess the effect of long-term non-invasive ventilation of the lungs in the spontaneous breathing mode with positive airway pressure (CPAP) on the indicators of systemic inflammation, insulin resistance, and thrombogenic risk together with clinical outcomes during the rehabilitation period after an exacerbation in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea who do not need long-term oxygen therapy. **Methods.** The effects of long-term CPAP therapy as a part of complex treatment were analyzed in an open-label, prospective, comparative six-week study that enrolled 65 patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The main group included 26 people who received CPAP therapy as a part of complex treatment. The comparison group included 39 people who did not use non-invasive ventilation of the lungs. The patients' age was 55.5 ± 2.1 years in the main group and 57.1 ± 1.5 years in the comparison group ($p > 0.1$). Men prevailed in both groups – 92.3% in the main group and 100.0% in the comparison group ($p > 0.1$). **Results.** The clinical efficacy of CPAP therapy was confirmed by an improvement in the quality of life of patients on the SF-36 questionnaire, a decrease in

the degree of daytime sleepiness on the Epworth scale (Johns, 1991). CPAP-therapy was associated with a drop in the serum levels of tumor necrosis factor α and the blood level of endothelin 1, a more pronounced decrease in the levels of C-reactive protein, interleukin 8, C-peptide, vascular endothelial growth factor, homocysteine versus the comparison group. **Conclusion.** The use of CPAP-therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea who do not need long-term oxygen therapy during the rehabilitation period after an exacerbation is associated with a decrease in systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction, and hyperhomocysteinemia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia.

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

Funding. The study was included in the research plan of the Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia.

For citation: Tseymakh I.Ya., Shoykhet Y.N. Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 329–337 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) значительно различается, составляя от 10 до 66 % [1, 2].

В клинических исследованиях отмечены более высокие риски легочной гипертензии, легочной тромбоэмболии, летальных исходов вследствие ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС по сравнению с пациентами, у которых установлено только одно из этих заболеваний [3–5]. Повышение рисков неблагоприятных исходов у больных данной категории ассоциируется с выраженным снижением показателей ночной оксигенации артериальной крови, более тяжелой дневной гипоксемией [6, 7]. По данным ряда исследований показано, что длительная неинвазивная вентиляция легких в режиме спонтанного дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (*Constant Positive Airway Pressure* – CPAP) у больных с сочетанием СОАС и ХОБЛ без тяжелой хронической дыхательной недостаточности сопровождается улучшением качества жизни (КЖ) и сна, снижением рисков госпитализаций и смерти пациентов, уменьшением уровней маркеров системного воспаления и гиперкоагуляционных изменений системы гемостаза [4, 8, 9].

Несмотря на значительную распространенность сочетания ХОБЛ и СОАС, в современной литературе ограничены данные по оценке клинической эффективности, влияния на механизмы системного воспаления и сосудисто-гемостатические реакции длительной CPAP-терапии у таких пациентов.

Целью исследования явилась оценка влияния на показатели системного воспаления, инсулинорезистентности (ИР) и тромбогенного риска во взаимосвязи с клиническими исходами при применении метода длительной неинвазивной вентиляции легких в режиме CPAP-терапии в период реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии.

Материалы и методы

В рамках открытого проспективного сравнительного 6-недельного когортного исследования проведен анализ эффективности длительной CPAP-терапии в комплексном лечении у больных ($n = 65$) ХОБЛ в сочетании с СОАС.

У пациентов основной группы ($n = 26$; возраст – $55,5 \pm 2,1$ года) применялась длительная CPAP-терапия, у лиц группы сравнения ($n = 39$; возраст – $57,1 \pm 1,5$ года) ($p > 0,1$) НВЛ не проводилась. Возраст больных основной группы и группы сравнения не различался ($p = 0,376$). В обеих группах преобладали мужчины: в основной группе – 24 (92,3 %), в группе сравнения – 39 (100,0 %) ($p = 0,305$). Курили 18 (69,2 %) пациентов основной группы и 22 (56,4 %) больных группы сравнения ($p = 0,435$); курение в прошлом отмечено у 1 (3,8 %) больного основной группы и 5 (12,8 %) мужчин группы сравнения ($p = 0,431$). Индекс курения в обеих группах не различался ($36,8 \pm 18,7$ и $31,5 \pm 25,8$ пачко-лет соответственно) ($p = 0,079$).

В основную группу включены пациенты ($n = 26$), представившие согласие на применение в комплексном лечении длительной CPAP-терапии и получавшие это лечение в период участия в исследовании. В группу сравнения вошли больные ($n = 39$), не получавшие кислородотерапию, CPAP-терапию или другую респираторную поддержку.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 30 лет;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2014), подтвержденный при постфактум-анализе клинических данных в соответствии с критериями GOLD (2019);
- обострение ХОБЛ, перенесенное в течение предшествующих 6 нед., при котором потребовались госпитализация и / или назначение системных глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов;
- установленный диагноз СОАС средней или тяжелой степени.

Основные критерии исключения:

- острая респираторная инфекция в течение 1 нед., предшествовавшая включению в исследование;
- пневмония, перенесенная в течение 3 предшествовавших месяцев;
- бронхиальная астма;
- длительная кислородотерапия или длительная вентиляция легких и / или хирургическая редукция объема легких в анамнезе.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 6 от 31.05.11).

Для определения референсных значений показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и активации гемокоагуляционных реакций сформирована контрольная группа здоровых некурящих лиц ($n = 23$: 22 (95,7 %) — мужчины, средний возраст — $54,4 \pm 8,9$ года).

При обследовании пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС применялись общие клинические методы исследования, вопросники для оценки КЖ и специфичных для исследования характеристик изучаемых болезней в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (*American Academy of Sleep Medicine — AASM*) и GOLD [10, 11].

Для скринингового выявления расстройств дыхания, связанных со сном, применялась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия с использованием компьютерного пульсоксиметра рефракционного типа *PulsOx7500* (*SPO Medical*, Израиль). Подтверждение диагноза и уточнение степени тяжести СОАС проводилось с применением полисомнографической системы *Embla N 7000* (*Medcare*, США) или системы респираторного мониторинга *Somno Check Effort* (*Weinmann*, Германия), включавшей регистрацию параметров храпа, носового потока воздуха, усилия мускулатуры грудной и брюшной стенки, пульсоксиметрию, определение позиции тела. У всех больных до начала терапии выполнялся анализ газового состава артериальной крови в интервале между 6.00 и 7.00 утра после пробуждения с использованием газоанализатора крови *ABL5* (*Radiometer*, Дания).

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала лечения и по его окончании оценка связанного со здоровьем КЖ проводилась с использованием вопросника SF-36 v.2 в русской версии, валидизированной Международным центром исследования КЖ (Санкт-Петербург, 2002) [12]. В вопросник SF-36 включены 8 шкал для оценки следующих параметров КЖ:

- физическое функционирование (ФФ);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья;
- жизненная активность;
- социальное функционирование (СФ);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФОЭС);
- психическое здоровье (ПЗ).

Результаты представлялись в виде оценки КЖ по 8 шкалам, группирующимся в компоненты ФФ и ПЗ, и сравнивались со средними популяционными значениями у лиц в возрасте 18–85 лет мужского пола, полученными по данным многоцентрового российского исследования КЖ МИРАЖ [13].

Для оценки влияния нарушений сна, связанных с расстройствами дыхания, на повседневную актив-

ность больных с перекрестом ХОБЛ и СОАС до и после периода лечения применялась шкала *Epworth Sleepiness Scale* (Johns, 1991).

Определение показателей системного воспаления — С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (*Tumor necrosis factor- α — TNF- α*), интерлейкинов (IL)-8 и -6 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки сывороточного содержания показателя ИР С-пептида применялся метод твердофазного ИФА с использованием реагентов фирмы *Roche Diagnostics* (Швейцария).

Оценивались показатели дисфункции эндотелия сосудов — плазменное содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определялось методом твердофазного ИФА (*Biomedica*, Австрия); исследование плазменного уровня фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor — VEGF*) проводилось с применением метода твердофазного ИФА («Вектор-Бест», Россия). В качестве показателя, связанного с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, определялся уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови методом ELISA (*Siemens*, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ *Sigma-plot 11.0*. Характер распределения изучаемых показателей оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Характеристика выборочных данных проводилась с использованием описательной статистики. Данные представлены при нормальном распределении анализируемых выборочных совокупностей в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличном от нормального хотя бы в одной из сравниваемых выборок, данные представлены в виде $M \pm SD$ и медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля ($Me (Q1-Q3)$). При сравнении 2 групп с нормальными распределениями данных использовался t -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов для сравнения 2 несвязанных групп использовался критерий Манна–Уитни, а при сравнении 2 связанных выборок — критерий Уилкоксона. Сравнение удельного веса признаков между 2 группами осуществлялось с помощью Z -критерия Фишера. Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Результаты

Диагностика СОАС осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней, связанных со сном, 2-го пересмотра (ICSD-2), на основании рекомендаций AASM (2009) [10]. Степень тяжести СОАС уточнялась на основании определения индекса апноэ — гипопноэ (ИАГ), представляющего суммарную частоту эпизодов апноэ и гипопноэ в течение 1 ч сна. СОАС средней степени тяжести диагно-

стировался при ИАГ ≥ 15 и < 30 в час, СОАС тяжелой степени тяжести — при ИАГ ≥ 30 в час. В сравниваемых группах в одинаковой степени преобладали больные с СОАС тяжелой степени (22 (84,6 %) — в основной группе, 27 (69,2 %) — в группе сравнения; $p = 0,264$); число случаев СОАС средней степени тяжести составило 4 (15,4 %) в основной группе и 12 (30,8 %) — в группе сравнения ($p = 0,264$).

Распределение больных по степени тяжести obstructивных нарушений при ХОБЛ не имело различий в изучаемых группах — преобладала тяжелая степень бронхиальной обструкции, выявленная у 16 (61,5 %) пациентов основной группы и 18 (46,2 %) больных группы сравнения ($p = 0,335$). При оценке симптомов и риска обострений в соответствии с классификацией GOLD (2019) большинство больных относились к группе D (выраженные симптомы и высокий риск обострений) — 15 (57,7 %) больных основной группы и 22 (56,4 %) — в группе сравнения ($p = 0,878$). К группе B (выраженные симптомы и низкий риск обострений) отнесены 10 (38,5 %) пациентов основной группы и 16 (41,0 %) — группы сравнения ($p = 0,959$). Остальные больные относились к группе C (маловыраженные симптомы, высокий риск обострений).

Ожирение выявлено у 22 (84,6 %) больных основной группы и 35 (89,7 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,817$). Индекс массы тела составил $36,2 \pm 6,5$ кг / м² у больных основной группы и $35,1 \pm 6,7$ кг / м² — у пациентов группы сравнения ($p = 0,395$). Отношение окружностей талии и бедер составило $1,06 \pm 0,1$ у больных основной группы и $1,09 \pm 0,10$ — группы сравнения ($p = 0,913$). Показатели утренней тощакковой гликемии составили $6,8 \pm 2,1$ ммоль / л у больных основной группы и $6,4 \pm 1,4$ ммоль / л — группы сравнения ($p = 0,345$).

Легочная артериальная гипертензия диагностировалась в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии [14] и выявлена у 6 (23,1 %) больных основной группы и 7 (17,9 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,849$).

Среди коморбидных заболеваний преобладали гипертоническая болезнь — у 25 (96,2 %) больных основной группы и 35 (89,7 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,635$), стенокардия напряжения — у 9 (34,6 %) больных основной группы и 9 (23,1 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,462$), пароксизмальная фибрилляция предсердий — у 4 (15,4 %) больных основной группы и 8 (20,5 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,845$), сахарный диабет 2-го типа — у 7 (26,9 %) больных основной группы и 14 (35,9 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,626$). Вторичный эритроцитоз наблюдался у 5 (19,2 %) больных основной группы и 6 (15,4 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,946$). Хроническая дыхательная недостаточность I степени (насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) 90–94 % при дыхании атмосферным воздухом в состоянии покоя) отмечена у 9 (34,6 %) больных основной группы и 19 (48,7 %) — пациентов группы сравнения ($p = 0,385$); хроническая сердечная недостаточность — у 16 (61,5 %) больных основной группы и 28 (71,8 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,551$).

У пациентов изучаемых групп до лечения не выявлено различий по ИАГ сна, составившему $53,4 \pm 23,5$ (53,3 (36,5–64,5)) событий в час у больных основной группы и $48,6 \pm 29,5$ (40,6 (25,1–64,9)) — у пациентов группы сравнения ($p = 0,226$). Между основной группой и группой сравнения отсутствовали различия по показателям средней SaO_2 во время сна — $90,3 \pm 4,1$ (92,6 (89,5–93,8)) и $90,0 \pm 6,1$ (90,3 (85,8–93,2)) % соответственно ($p = 0,138$), удельному весу всего времени сна, общей продолжительности ночной гипоксемии с показателем $\text{SaO}_2 < 89$ % — $31,2 \pm 27,5$ (10,1 (4,9–39,0)) и $34,7 \pm 46,9$ (41,6 (6,8–89,8)) % соответственно ($p = 0,143$).

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС основной группы инициирование CPAP-терапии проводилось с использованием метода автоматического титрования давления. Лечебный уровень положительного давления составил $11,7 \pm 2,0$ см вод. ст. Использовались аппараты *Somnobalance* (Weinmann, Германия), *Auto Set Spirit* (ResMed, Австралия). Применялись носоротовые маски *Mirage* (ResMed, США), *Joyce Full Face* (Weinmann, Германия). Длительность CPAP-терапии в исследовании составила 6 нед. Средняя продолжительность CPAP-терапии во время ночного сна составляла у больных основной группы $5,85 \pm 0,52$ ч.

До начала лечения между больными основной группы и группы сравнения отсутствовали различия в степени выраженности дневной сонливости по шкале *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) — $12,4 \pm 4,8$ и $12,2 \pm 5,9$ балла соответственно ($p = 0,910$). После курса длительной CPAP-терапии у больных основной группы наблюдалось клинически значимое снижение степени дневной сонливости по шкале ESS — с $12,4 \pm 4,8$ до $2,6 \pm 1,1$ балла ($p < 0,001$), у пациентов группы сравнения значимой динамики не отмечено — от $12,2 \pm 5,9$ до $13,2 \pm 2,3$ балла ($p = 0,910$).

При оценке связанного со здоровьем КЖ с применением вопросника SF-36 у пациентов сравниваемых групп установлено отсутствие различий по сопоставимым параметрам шкал в доменах ФФ и ПЗ. У больных основной группы после длительной CPAP-терапии отмечалось улучшение оценки ФФ с $31,4$ (24,03–35,3) до $36,7$ (35,2–44,4) балла ($p = 0,003$), улучшение КЖ по шкалам СФ — с $37,5$ (25,0–100,0) до $75,0$ (56,3–100,0) балла ($p = 0,031$) и РФОЭС — от 0 (0–50,0) до 100 ($33,3 \pm 100,0$) баллов ($p = 0,008$). В группе сравнения при оценке всех шкал КЖ через 6 нед. наблюдения динамические изменения отсутствовали.

При включении в исследование у пациентов обеих изучаемых групп были одинаково повышены уровни показателей системного воспаления — СРБ, IL-8, IL-6 и С-пептида (табл. 1). Уровень TNF- α в сыворотке крови у больных группы сравнения был несколько более высоким, чем в основной группе. До лечения уровни ЭТ-1, VEGF и ГЦ были одинаково повышены у больных обеих групп в сравнении с контрольными значениями (табл. 2).

После проведения CPAP-терапии у больных основной группы наблюдалось снижение уровня содержания TNF- α , у пациентов группы сравнения таковой не изменился (рис. 1). В основной группе по отноше-

Таблица 1

Показатели системного воспаления и уровень С-пептида у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна до начала терапии

Table 1

Indicators of systemic inflammation and C-peptide levels in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome before the treatment

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
СРБ, мг / л	3,68 ± 1,93	4,12 (2,19–4,90)	8,72 ± 1,48*	8,96 (7,29–9,93)	9,29 ± 1,72*	9,40 (8,25–10,78)	0,344
TNF-α, пг / мл	2,10 ± 1,19	1,99 (1,34–2,41)	3,37 ± 0,51*	3,32 (2,99–3,64)	3,94 ± 0,84*	4,02 (3,59–4,69)	0,038
IL-8, пг / мл	3,23 ± 2,09	2,66 (2,14–3,61)	6,40 ± 1,20*	6,12 (5,51–6,91)	6,68 ± 1,29*	6,70 (6,11–7,33)	0,544
IL-6, пг / мл	2,20 ± 0,82	2,10 (1,61–2,55)	4,13 ± 0,09*	4,12 (4,06–4,18)	4,29 ± 0,31*	4,25 (4,09–4,37)	0,091
С-пептид, нг / мл	1,07 ± 0,47	1,18 (0,82–1,96)	1,80 ± 0,31*	1,79 (1,52–2,04)	1,94 ± 0,40*	1,97 (1,65–2,25)	0,293

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.001$.

Таблица 2

Показатели тромбогенного риска и дисфункции эндотелия сосудов у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна до начала терапии

Table 2

Indicators of thrombotic risk and vascular endothelial dysfunction in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before the treatment

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
ЭТ-1, фмоль / мл	0,65 ± 0,40	0,65 (0,32–0,98)	1,18 ± 0,29*	1,09 (0,92–1,23)	1,22 ± 0,38**	1,20 (1,01–1,50)	0,302
VEGF, пг / мл	233,22 ± 100,37	238,66 (155,82–320,56)	423,17 ± 101,42**	405,20 (362,50–501,70)	475,81 ± 117,75**	481,20 (403,90–585,40)	0,209
ГЦ, мкмоль / л	8,00 ± 1,86	8,25 (6,75–9,55)	11,16 ± 2,89*	10,85 (8,64–14,04)	12,28 ± 3,81**	12,49 (9,49–15,32)	0,385

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ГЦ – гомоцистеин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$.

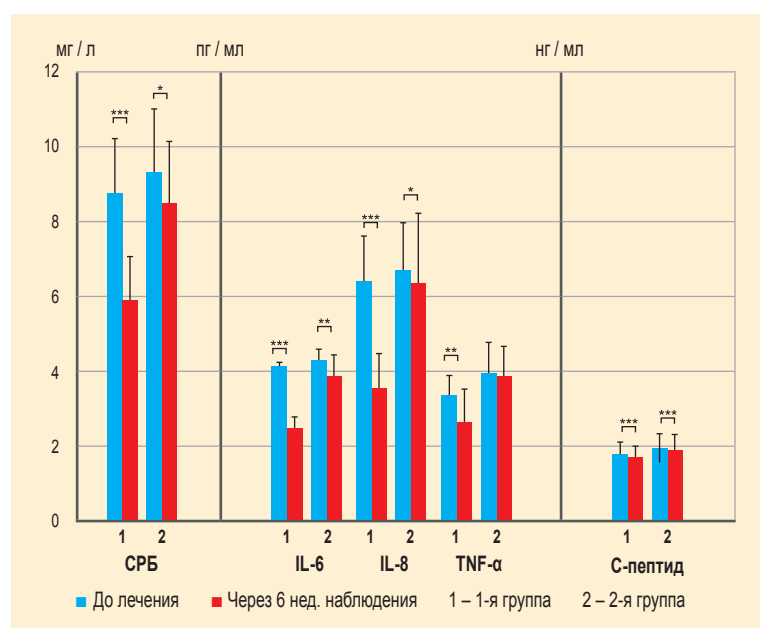


Рис. 1. Динамика показателей системного воспаления после проведения длительной СИПАР-терапии у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов основной группы и группы сравнения

Примечание: СИПАР-терапия (*Constant Positive Airway Pressure*) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях; СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Таблица 3

Показатели системного воспаления и уровня С-пептида у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна через 6 нед. наблюдения

Table 3

Indicators of systemic inflammation and C-peptide levels in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome after 6 weeks of follow-up

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
СРБ, мг / л	3,68 ± 1,93	4,12 (2,19–4,90)	5,92 ± 1,13*	5,96 (5,09–6,58)	8,47 ± 1,65*	8,70 (7,41–9,75)	< 0,001
TNF-α, пг / мл	2,10 ± 1,19	1,99 (1,34–2,41)	2,65 ± 0,87	2,63 (1,86–2,98)	3,93 ± 0,74*	3,93 (3,57–4,31)	< 0,001
IL-8, пг / мл	3,23 ± 2,09	2,66 (2,14–3,61)	3,55 ± 0,93	3,76 (2,70–4,09)	6,37 ± 1,82*	6,36 (5,80–7,10)	< 0,001
IL-6, пг / мл	2,20 ± 0,82	2,10 (1,61–2,55)	2,48 ± 0,30	2,53 (2,20–2,74)	3,86 ± 0,56*	4,03 (3,31–4,34)	< 0,001
С-пептид, нг / мл	1,07 ± 0,47	1,18 (0,82–1,96)	1,72 ± 0,31*	1,76 (1,43–1,97)	1,91 ± 0,39*	1,93 (1,63–2,24)	0,168

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; TNF-α (*Tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.001$.

нию к группе сравнения отмечались более выраженное снижение уровней СРБ (на $2,80 \pm 0,97$ и $0,83 \pm 0,84$ мг / л соответственно; $p < 0,001$), IL-8 (на $2,87 \pm 0,80$ и $0,31 \pm 1,76$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$), С-пептида (на $0,073 \pm 0,021$ и $0,028 \pm 0,025$ нг / мл соответственно; $p < 0,001$).

В конце периода 6-недельного наблюдения концентрация в крови СРБ, TNF-α, IL-8, IL-6 у больных основной группы были ниже, чем у пациентов группы сравнения, при этом показатели TNF-α, IL-8, IL-6 не отличались от контрольных значений (табл. 3). Уровень С-пептида через 6 нед. наблюдения сохранялся одинаково повышенным в обеих группах больных по отношению к контролю.

У больных основной группы через 6 нед. наблюдения отмечалось статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови (рис. 2). После 6-недельного лечения у больных основной группы по отношению к группе сравнения наблюдалось более выраженное снижение уровня VEGF (на $121,52 \pm 71,43$ и $17,46 \pm 3,49$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$), ГЦ (на $4,21 \pm 1,38$ и $1,03 \pm 1,04$ мкмоль / л соответственно; $p < 0,001$).

По завершении периода лечения содержание в крови ЭТ-1, VEGF, ГЦ у больных основной группы было статистически значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения (табл. 4). Показатели ЭТ-1 и ГЦ после курса лечения в основной группе не отличались от таковых в контрольной.

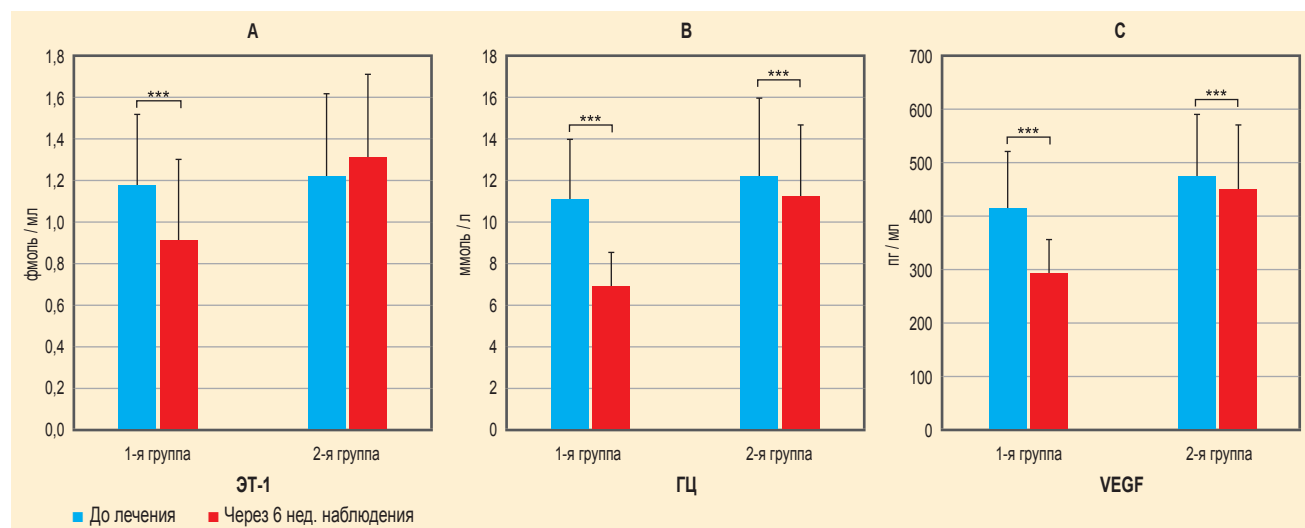


Рис. 2. Динамика показателей дисфункции эндотелия и тромбогенного риска в зависимости от проведения курса длительной СРАР-терапии у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов основной группы и группы сравнения: А – эндотелин-1; В – гомоцистеин; С – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; СРАР-терапия (*Constant Positive Airway Pressure*) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях; статистическая значимость различий: * – $p < 0,001$.

Figure 2. Changes in the indicators of endothelial dysfunction and thrombotic risk with or without long-term CPAP therapy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea in patients of the main group and the comparison group: A, endothelin-1; B, homocysteine; C, vascular endothelial growth factor

Note: The statistical significance of differences: *, $p < 0.001$.

Таблица 4

Показатели дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных с синдромом перекреста хронической обструктивной болезни легких и обструктивного апноэ сна через 6 нед. наблюдения

Table 4

Indicators of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea after 6 weeks of follow-up

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				
			основная		сравнения		p
	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	
ЭТ-1, фмоль / мл	0,65 ± 0,40	0,65 (0,32–0,98)	0,80 ± 0,39	0,64 (0,57–0,88)	1,19 ± 0,36***	1,25 (1,01–1,41)	0,008
VEGF, пг / мл	233,22 ± 100,37	238,66 (155,82–320,56)	301,65 ± 59,52*	277,10 (260,50–317,60)	458,35 ± 118,25***	464,70 (380,60–563,40)	< 0,001
ГЦ, мкмоль / л	8,00 ± 1,86	8,25 (6,75–9,55)	6,95 ± 1,76	6,82 (5,47–8,15)	11,26 ± 3,46**	11,74 (9,25–13,34)	0,001

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ГЦ – гомоцистеин; статистическая значимость различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: The statistical significance of differences against the control group: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Обсуждение

По результатам ряда клинических исследований показано уменьшение тромбогенных изменений в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза у пациентов, получающих СРАР-терапию по поводу СОАС [15–17].

Особенностью настоящего исследования явилось включение пациентов с сочетанием ХОБЛ и СОАС в периоде реабилитации после обострения без тяжелой дыхательной недостаточности. У больных этой категории значительную роль в прогрессировании заболевания играли механизмы транзиторной ночной гипоксемии и реоксигенации крови, обусловленные связанными со сном расстройствами дыхания. Улучшение оценки состояния здоровья и бодрствования, определяемых по вопроснику SF-36 и шкале дневной сонливости *Epworth*, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СОАС после 6-недельного курса СРАР-терапии ассоциировалось с нормализацией или значительным снижением содержания в крови СРБ, TNF- α , IL-6 и IL-8. Эти показатели известны как высокоинформативные маркеры активности системного воспаления как при ХОБЛ, так и при СОАС [10, 11]. Отмечено значительное влияние СРАР-терапии на уменьшение сыровоточной концентрации ЭТ-1, VEGF и ГЦ. Показатели VEGF и ЭТ-1 в экспериментальных и клинических исследованиях ассоциируются с легочной гипертензией и повышением риска легочной тромбоэмболии, ЭТ-1 известен как предиктор неблагоприятного прогноза легочной гипертензии [14, 18]. В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрировано сопряженное влияние гипоксемии и дисфункции эндотелия сосудов на увеличение содержания в крови ГЦ, известного как фактор риска артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений [19, 20].

Полученные результаты позволяют считать, что связанные со сном расстройства дыхания являются одной из основных причин персистирующего системного воспаления и состояния предрасположенности к тромботическим и тромбоэмболическим событиям после перенесенного обострения ХОБЛ в сочетании с СОАС.

Заключение

У больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС в периоде реабилитации после обострения наблюдается персистирующее системное воспаление, маркерами которого являются длительно повышенные уровни СРБ, TNF- α , IL-6 и IL-8. С системным воспалением ассоциируется повышение показателя эндогенной секреции инсулина С-пептида, что может указывать на возрастание уровня ИР. Персистирующее системное воспаление у пациентов этой категории связано со стойким увеличением сыровоточного содержания показателей дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска – ЭТ-1, VEGF и ГЦ.

Таким образом, применение СРАР-терапии в периоде реабилитации после обострения у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС, не нуждающихся в длительной кислородотерапии, обуславливает более интенсивное снижение показателей системного воспаления – СРБ, TNF- α , IL-8, маркера ИР С-пептида, показателей дисфункции эндотелия сосудов – ЭТ-1, VEGF и показателя тромбогенного риска – ГЦ.

Литература

- Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (8): 1219–1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
- Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 105–112. DOI: 10.1111/crj.12493.
- Алексеева О.В., Демко И.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 2: 107–114.
- McNicholas W.T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 34): S4253–4261. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.117.
- Xie J., Li F., Wu X., Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. *Heart Lung*. 2019; 48 (3): 261–265. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2018.11.001.
- Lacedonia D., Carpagnano G.E., Aliani M. et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syn-

- drome). *Respir. Med.* 2013; 107 (2): 310–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.012.
7. Du W., Liu J., Zhou J. et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 665–674. DOI: 10.2147/COPD.S148735.
 8. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Mehra R. et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (24): 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1306766.
 9. Singh G., Agarwal A., Zhang W. et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and co-existing OSA. *Sleep Breath.* 2019; 23 (1): 193–200. DOI: 10.1007/s11325-018-1680-0.
 10. Barbe F., Pépin J.L., ed. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715.
 11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. Available at: <https://goldcopd.org>
 12. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС; 2002.
 13. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (Результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология.* 2008; 46 (1): 36–48. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/populyatsionnye-pokazateli-kachestva-zhizni-po-oprosniku-sf-36-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-kachestva-zhizni-mirazh/viewer> [Дата обращения: 25.08.20].
 14. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2014; (4): 4–24. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-legochnoy-gipertenzii> [Дата обращения: 25.08.20].
 15. Toraldo D.M., De Benedetto M., Scoditti E., De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2016; 20 (2): 457–465. DOI: 10.1007/s11325-015-1227-6.
 16. Akinnusi M.E., Paasch L.L., Szarpa K.R. et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2009; 77 (1): 25–31. DOI: 10.1159/000158488.
 17. Phillips C.L., McEwen B.J., Morel-Kopp M.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67 (7): 639–644. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200874.
 18. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (4): 474–484. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0045TR.
 19. Heil S.G., Den Heijer M., Van der Rijt-Pisa B.J.M. et al. The 894 G>T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (5): 750–753. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00701.x.
 20. Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vasc. Pharmacol.* 2016; 78: 1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.
 21. Alekseeva O.V., Demko I.V., Shnayder N.A., Petrova M.M. [Comorbidity obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2016; 2: 107–114 (in Russian).
 22. McNicholas W.T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 34): S4253–4261. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.117.
 23. Xie J., Li F., Wu X., Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. *Heart Lung.* 2019; 48 (3): 261–265. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2018.11.001.
 24. Lacedonia D., Carpagnano G.E., Aliani M. et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respir. Med.* 2013; 107 (2): 310–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.012.
 25. Du W., Liu J., Zhou J. et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 665–674. DOI: 10.2147/COPD.S148735.
 26. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Mehra R. et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (24): 2276–2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1306766.
 27. Singh G., Agarwal A., Zhang W. et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and co-existing OSA. *Sleep Breath.* 2019; 23 (1): 193–200. DOI: 10.1007/s11325-018-1680-0.
 28. Barbe F., Pépin J.L., ed. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715.
 29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. Available at: <https://goldcopd.org>
 30. Novik A.A., Ionova T.I. [Guideline to the study of the quality of life in medicine]. Moscow: OLMA-PRESS; 2002 (in Russian).
 31. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. [SF-36 questionnaire population quality of life indices objective]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2008; 46 (1): 36–48. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/populyatsionnye-pokazateli-kachestva-zhizni-po-oprosniku-sf-36-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-kachestva-zhizni-mirazh/viewer> [Accessed: August 25, 2020] (in Russian).
 32. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Avdeev S.N. et al. [National clinical guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrayskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2014; (4): 4–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-legochnoy-gipertenzii> [Accessed: August 25, 2020] (in Russian).
 33. Toraldo D.M., De Benedetto M., Scoditti E., De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2016; 20 (2): 457–465. DOI: 10.1007/s11325-015-1227-6.
 34. Akinnusi M.E., Paasch L.L., Szarpa K.R. et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2009; 77 (1): 25–31. DOI: 10.1159/000158488.
 35. Phillips C.L., McEwen B.J., Morel-Kopp M.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67 (7): 639–644. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200874.
 36. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (4): 474–484. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0045TR.
 37. Heil S.G., Den Heijer M., Van der Rijt-Pisa B.J.M. et al. The 894 G > T variant of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) increases the risk of recurrent venous thrombosis through interaction with elevated homocysteine levels. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (5): 750–753. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00701.x.
 38. Santilli F., Davi G., Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vasc. Pharmacol.* 2016; 78: 1–9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.

Поступила 11.06.20
Принята к печати: 27.11.20

References

1. Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (8): 1219–1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
2. Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 105–112. DOI: 10.1111/crj.12493.

Received: June 11, 2020

Accepted for publication: November 27, 2020

Информация об авторах / Author Information

Цеймах Ирина Яковлевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 505-35-37; e-mail: irintsei@mail.ru

Irina Ya. Tseymakh, Doctor of Medicine, Professor, Department of therapy and general medical practice with a course of additional professional education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 505-35-37; e-mail: irintsei@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department, General Internal Medicine and Hospital Surgery with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)



Альберт Эдельфельт (1885). «Портрет Пастера». Музей Орсе, Париж

Albert Edelfelt, 1885. "Louis Pasteur". Musée d'Orsay, Paris

Картина «Портрет Пастера» (1885) работы финского художника Альберта Эдельфельта — самый известный портрет французского химика Луи Пастера. «Отец микробиологии и иммунологии», один из основоположников бактериологии Л. Пастер изображен в своей лаборатории на улице Ульм (Париж, Франция).

Луи Пастер (1822–1895) открыл принципы вакцинации, микробной ферментации и пастеризации, изобрел вакцины от сибирской язвы (1881) и бешенства (1885). Одной из основных причин смерти в то время считались вызванные неизвестным возбудителем тяжелые инфекционные заболевания органов дыхания. Только в начале XX в. от «испанки» в мире умерли около 25 млн человек. Летальность при пневмонии еще в начале XX в. составляла от 30 до 70 %. При этом возбудитель пневмонии и методы борьбы с ним оставались неизвестными. Л. Пастер провел опыты

по заражению кроликов слюной умершего от пневмонии ребенка, в которой содержались неизвестные диплококки. Так Луи Пастер выделил и описал чистую культуру возбудителя пневмонии, названного им *Microbe septicémique du saliva*. По описанию Пастера, он выглядел как «бактерия небольшой длины, немного сплюснутая в центре, с ореолом вокруг тела микроба, вероятно за счет муцина». Лишь в 1886 г. эта бактерия названа А. Фрэнкелем *Pneumococcus*.

А. Эдельфельт провел много времени в лаборатории Пастера, наблюдая за его работой. На портрете Пастер держит в руках колбу с уже готовым препаратом — вакциной против бешенства. Ученый остановился у лабораторного стола и словно гипнотизирует взглядом содержимое сосуда в своих руках, требуя от него желаемого результата. Это взгляд провидца, одержимого ученого, жаждущего переделывать мир. Перспектива лаборатории замыкается строем поблескивающих стеклянных бутылей в глубине как бы в ожидании новых невероятных комбинаций. Блики света играют на стеклянных поверхностях, только глубокая тень в центре картины скрадывает очертания фигуры усталого немолодого человека, полностью осознающего бремя своего высокого долга перед человечеством.

Пастер был убежденным другом России, его связывали дружеские отношения со многими русскими учеными — И. И. Мечниковым, Н. Ф. Гамалеем, Д. К. Заболотным, Л. А. Тарасевичем, В. А. Хавкиным, Г. Н. Габричевским и многими другими. Имя Луи Пастера носит НИИ эпидемиологии и микробиологии в Санкт-Петербурге, основанный в 1923 г. По словам К. Тимирязева, ценность исследований Пастера такова, что его последователи еще долго будут идти по проложенному им пути. Само имя Луи Пастера увековечено в изобретенном им методе уничтожения вегетативных форм микроорганизмов в жидких средах при нагревании (метод пастеризации), названии неспороносных патогенных бактерий пастерелл (*Pasteurellaceae*).

Великий ученый скончался 28 сентября 1895 г. в возрасте 72 лет от инсульта. Похоронен в соборе Нотр-Дам. В январе 1896 г. его останки были перенесены в склеп Института Пастера — центра микробиологической науки Франции, построенного в последние годы жизни гения на пожертвования от властей разных стран и общественных организаций.

Дата смерти Луи Пастера стала Всемирным днем борьбы против бешенства, отмечаемым ежегодно.

Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

И.А.Баранова , А.К.Сулейманова, В.В.Захарова

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

Целью исследования являлась оценка различных методов диагностики остеопороза (ОП) — калькулятора для расчета риска переломов (*Fracture Risk Assessment Tool* — FRAX®) и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), а также последовательности их применения в диагностическом алгоритме у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без переломов крупных костей скелета в анамнезе. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование с участием пациентов с ХОБЛ вне обострения ($n = 115$: 93 мужчины, 22 женщины; средний возраст — $67,2 \pm 7,1$ года). Выполнены клинический осмотр, расчет FRAX® и сопоставление 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов (ООП) с использованием порога вмешательства для российской популяции, спирометрия, ДРА поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, полуколичественная рентгеноморфометрия (ППМ) по Джананту. Обследование всех больных проведено 5 возможными в клинической практике методами: 1 — FRAX® без ДРА; 2 — FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП и пересчет FRAX® с учетом минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедренной кости; 3 — FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП. Учет результатов ДРА; 4 — ДРА без FRAX®; 5 — ДРА + расчет FRAX® у лиц с нормальной МПК или остеопенией. **Результаты.** В общей выборке пациентов при использовании всех указанных методов исследования (1–5) выявлены 5,1; 7,0; 15,7; 44,3 и 45,2 % лиц с ОП соответственно. У мужчин при использовании методов с применением FRAX® (методы 1–3) наблюдались неудовлетворительные результаты — число больных, нуждающихся в лечении, не превышало 4,3 %, тогда как при рентгеноденситометрии (РДМ) ОП выявлен в 43 % случаев. У женщин лучшим оказался метод 3 (FRAX® + анализ ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП). Основными независимыми предикторами снижения МПК являлись показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ≤ 30 % ^{долж.} после пробы с бронхолитическим препаратом и / или длительный прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Выявлены также асимптомные переломы тел позвонков ($n = 11$). До проведения рентгеноморфометрии лечение было бы назначено при использовании методов исследования 1 или 2 только 1 больному, метода 3 — 5 пациентам, методов 4 или 5 — 9 больным. **Заключение.** При применении российской модели FRAX® у мужчин с ХОБЛ выявлено очень низкое число лиц, нуждающихся в лечении ОП; оптимальным методом диагностики являлась РДМ. Установлено, что при невозможности проведения денситометрии у большинства пациентов с ХОБЛ ее следует назначать больным с очень тяжелой бронхообструкцией и / или лицам, длительно принимающим пероральные ГКС. Для диагностики асимптомных переломов позвонков необходимо проводить ППМ вне зависимости от показателей МПК.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, перелом, FRAX®, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, рентгеноморфометрия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Баранова И.А., Сулейманова А.К., Захарова В.В. Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 338–347. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-338-347

Diagnosis of osteoporosis in COPD patients: Estimation of the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (FRAX), and Dual-energy X-Ray Absorptiometry

Irina A. Baranova , Angelina K. Suleymanova, Valeria V. Zakharova

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

Abstract

The aim of the study was to evaluate various methods of osteoporosis diagnostics (FRAX® and Dual-energy X-Ray absorptiometry — DXA) and the sequence of their application in the diagnostic algorithm in COPD patients without a history of large bone fractures. **Methods.** Cross-sectional study of 115 COPD patients without exacerbation (93 men and 22 women, mean age 67.2 ± 7.1 years). The study included clinical examination, FRAX® estimation and comparison of the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (MOF) with the Russian intervention threshold, spirometry, DXA of lumbar spine and proximal femur, semi-quantitative radiographic morphometry by Genant. All patients were examined using several methods that are possible in clinical practice: 1) FRAX® without DXA; 2) FRAX® + DXA in patients with intermediate 10-year probability of MOF and recalculation of FRAX® probability including femoral neck bone mineral density (BMD); 3) FRAX® + DXA in patients with intermediate 10-year probability of MOF. Take into account DXA results; 4) DXA without FRAX®; 5) DXA + recalculation of FRAX® for individuals with normal BMD or osteopenia. **Results.** In the whole sample of patients 1 — 5 diagnostic methods revealed 5.1, 7.0, 15.7, 44.3, 45.2% of individuals

with osteoporosis, respectively. In men, the methods using FRAX® (1 – 3) gave unsatisfactory results – the number of patients requiring treatment did not exceed 4.3%, while DXA revealed osteoporosis in 43%. FRAX® + DXA analysis in patients with intermediate 10-year probability of MOF (3rd method) was the best for women. The main independent predictors of low bone mineral density were post-bronchodilator FEV₁ ≤ 30% predicted and/or long-term oral glucocorticoid use. Asymptomatic vertebral fractures were detected in 11 patients. Before the radiographic morphometry, treatment would have been prescribed only 1 patient for the 1st or 2nd methods; 5 patients – 3rd method and 9 patients using 4th or 5th methods.

Conclusion. The use of the Russian FRAX® model in men with COPD revealed a very low percentage of people who need osteoporosis treatment; DXA was the optimal diagnostic method. If it's not possible to perform DXA in the most COPD patients, it should be prescribed to people with very severe bronchial obstruction and/or taking long-term oral glucocorticoid therapy. Regardless of the BMD parameters, semi-quantitative X-ray morphometry should be performed to diagnose asymptomatic vertebral fractures.

Key words: COPD, osteoporosis, fracture, FRAX®, Dual-energy X-ray absorptiometry, radiographic morphometry.

Conflict of interests. The authors state no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

For citation: Baranova I.A., Suleymanova A.K., Zakharova V.V. Diagnosis of osteoporosis in COPD patients: Estimation of the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (FRAX), and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 338–347 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-338-347

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сопровождается развитием различных коморбидных заболеваний, одним из наиболее частых является остеопороз (ОП). По данным недавно опубликованного метаанализа, риск ОП у пациентов с ХОБЛ в 2,83 раза выше, чем у лиц без таковой, распространенность ОП по результатам 58 исследований составила 38 % и не зависела от тяжести заболевания [1]. При недостаточной диагностике и лечении ОП возникают низкоэнергетичные переломы, неблагоприятными последствиями которых являются снижение легочной функции [2], ухудшение качества жизни пациентов [3], повышение частоты госпитализации и летальности [4].

В настоящее время для установления диагноза ОП [5] у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше используются следующие критерии:

- наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии (РДМ) или полученных при использовании калькулятора для расчета риска переломов (*Fracture Risk Assessment Tool* – FRAX®) (при условии исключения других заболеваний скелета);
- высокая индивидуальная 10-летняя вероятность основных патологических переломов (результат оценки FRAX®) соответствует порогу вмешательства для российской популяции и / или превышает его) независимо от показателя РДМ;
- снижение минеральной плотности кости (МПК) ≤ (–2,5) стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости и / или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и / или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4), измеренной с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).

У пациентов, длительно (≥ 3 мес.) принимающих пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), показанием для назначения лечения согласно рекомендациям (2014) [6] является один из следующих критериев: снижение МПК ≤ (–1,5) SD, высокая суточная доза пероральных ГКС (≥ 7,5 мг в эквиваленте по преднизолону), возраст 70 лет и старше, переломы в анамнезе, высокий риск по FRAX®.

РДМ на протяжении десятков лет являлась основным методом диагностики ОП. Однако МПК не является единственным фактором риска (ФР) развития переломов, они могут возникать при значениях костной плотности, соответствующей не только ОП, но и остеопении, и даже норме. Кроме того, РДМ не всегда доступна. В связи с этим велся активный поиск простых методов диагностики, позволяющих оценить влияние других ФР переломов. В последние годы экспертами рекомендуется использовать FRAX® – компьютерный алгоритм, разработанный Всемирной организацией здравоохранения для оценки риска переломов у человека, включающий клинические ФР и МПК в шейке бедра.

Целью исследования являлась оценка различных методов диагностики ОП (FRAX® и ДРА) и последовательности их применения в диагностическом алгоритме у пациентов с ХОБЛ без переломов крупных костей скелета в анамнезе.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование с участием пациентов с ХОБЛ вне обострения ($n = 115$: 93 мужчины, 22 женщины; средний возраст – 67,2 ± 7,1 года).

Критерии включения:

- доказанный в соответствии с клиническими рекомендациями [7] диагноз ХОБЛ вне обострения;
- наличие постменопаузы у женщин, возраст мужчин – 50 лет и старше;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом.

Протокол исследования от 19.10.20 № 201 одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- наличие в анамнезе переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов);

- тяжелая сопутствующая патология;
- терапия антиостеопоротическими препаратами в течение последних 5 лет;
- применение препаратов кальция и витамина D на момент исследования;
- злоупотребление алкоголем;
- психические заболевания;
- наличие других заболеваний или состояний, вызывающих развитие вторичного ОП, помимо ХОБЛ и длительной терапии пероральными ГКС.

Клиническая оценка. При сборе анамнеза обращалось внимание на выраженность симптомов ХОБЛ по *Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale* и *COPD Assessment Test (CAT)*, число обострений за последние 12 мес. (в т. ч. с госпитализацией), статус табакокурения, злоупотребление алкоголем, сопутствующие заболевания, прием пероральных ГКС, переломы в анамнезе и уровень травмы, перелом бедра у родителей. При клиническом осмотре измерялись рост и масса тела.

Спирометрия. Выполнялось исследование функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), соотношение $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких) после пробы с бронхолитическим препаратом при помощи спирометрии на аппарате *Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия)* по стандартной методике *R. Kammoun et al.* (2018). При анализе легочных объемов использовались должные значения, которые рассчитывались по формулам, рекомендуемым Американским торакальным и Европейским респираторным обществами (2005) [8]. Для исследования использовались только лучшие значения функции внешнего дыхания при стабильном состоянии пациента. До исследования отменялись ингаляции бронходилататоров в зависимости от продолжительности их действия.

Рентгеноденситометрия. Исследование МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости проводилось методом ДРА на денситометре *Lunar Prodigy Advance* (США).

Оценка риска переломов. 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов (ООП) рассчитывалась по *FRAX®* (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>) с внесением в алгоритм информации о возрасте, поле, росте, массе тела, предшествующем низкотравматичном переломе, семейном анамнезе (перелом бедра у родителей), курении в настоящее время, длительном (≥ 3 мес.) приеме пероральных ГКС, злоупотреблении алкоголем (употребление ≥ 3 единиц алкоголя в день). У всех больных отмечалось «Да» в пункте «Вторичный остеопороз», поскольку ХОБЛ относится к перечню заболеваний, приводящих к его развитию. В зависимости от используемого метода диагностики в расчет вводились или не вводились данные РДМ в шейке бедренной кости. У пациентов, принимающих пероральные ГКС ≥ 3 мес., 10-летняя вероятность ООП в определенных случаях изменялась при помощи поправочных коэффициентов для учета суточной дозы ГКС. При дозе $\geq 7,5$ мг в сутки в эквиваленте по преднизолону показатель риск умножался на ко-

эффициент 1,15, при $< 2,5$ мг в сутки — на 0,8, при суточной дозе от $\geq 2,5$ до $< 7,5$ мг поправка не проводилась [9]. Полученный при расчете результат 10-летней вероятности ООП сопоставлялся в соответствии с возрастом пациента с порогом терапевтического вмешательства, разработанным для российской популяции [5].

Полуколичественная рентгеновская морфометрия (ПРМ) по Дженианту [10]. Исследование выполнено для выявления асимптомных переломов тел позвонков с использованием стандартной рентгенографии позвоночника или программы *Vertebral Fracture Assessment (VFA)* остеоденситометра.

Обследование всех больных проведено при помощи всех 5 методов, возможных в клинической практике (рис. 1).

1. FRAX® без ДРА. Обычно этот метод используется при недоступности РДМ. Рассчитывается 10-летняя вероятность ООП по *FRAX®* без учета данных МПК. Полученный результат сопоставляется с порогом терапевтического вмешательства в соответствии с возрастом больного (по диаграмме с 2 зонами; рис. 2). Если вероятность переломов равна или превышает порог вмешательства («красная зона» диаграммы), пациенту назначается лечение. При низкой вероятности ООП («зеленая зона») проводятся профилактические мероприятия.

2. FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП и пересчет FRAX®. *FRAX®* рассчитывается без учета данных МПК. Полученный результат оценивается по диаграмме с 3 зонами (рис. 3). «Красная зона» свидетельствует о необходимости лечения, «зеленая зона» — о низком риске переломов и назначении превентивных мероприятий. «Желтая зона» указывает на необходимость проведения РДМ, после чего *FRAX®* пересчитывается с учетом МПК в шейке бедренной кости. Результаты РДМ отдельно не учитываются.

3. FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП. Учет результатов ДРА. Повторяет метод 2, в отличие от которого анализируются результаты РДМ. Лечение должно быть рекомендовано при МПК по Т-критерию $\leq (-2,5)$ SD, а в случае длительного приема пероральных ГКС — по Т-критерию $\leq (-1,5)$ SD. У остальных пациентов с нормальными показателями или остеопенией при РДМ *FRAX®* пересчитывается с учетом МПК в шейке бедра и новое значение 10-летней вероятности ООП вновь сравнивается с порогом вмешательства.

4. РДМ (FRAX® не используется). Проводится ДРА аксиальных отделов скелета. При Т-критерии $\leq (-2,5)$ SD в любой точке оценки (шейка бедренной кости и / или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и / или в поясничных позвонках) назначается лечение ОП. У пациентов, длительно принимающих пероральные ГКС, терапию следует назначить при Т-критерии $\leq (-1,5)$ SD.

5. РДМ + FRAX® у лиц с нормальной МПК или остеопенией. Проводится ДРА аксиальных отделов скелета. При низкой МПК (см. метод 4) назначается лечение. У остальных пациентов рассчитывается

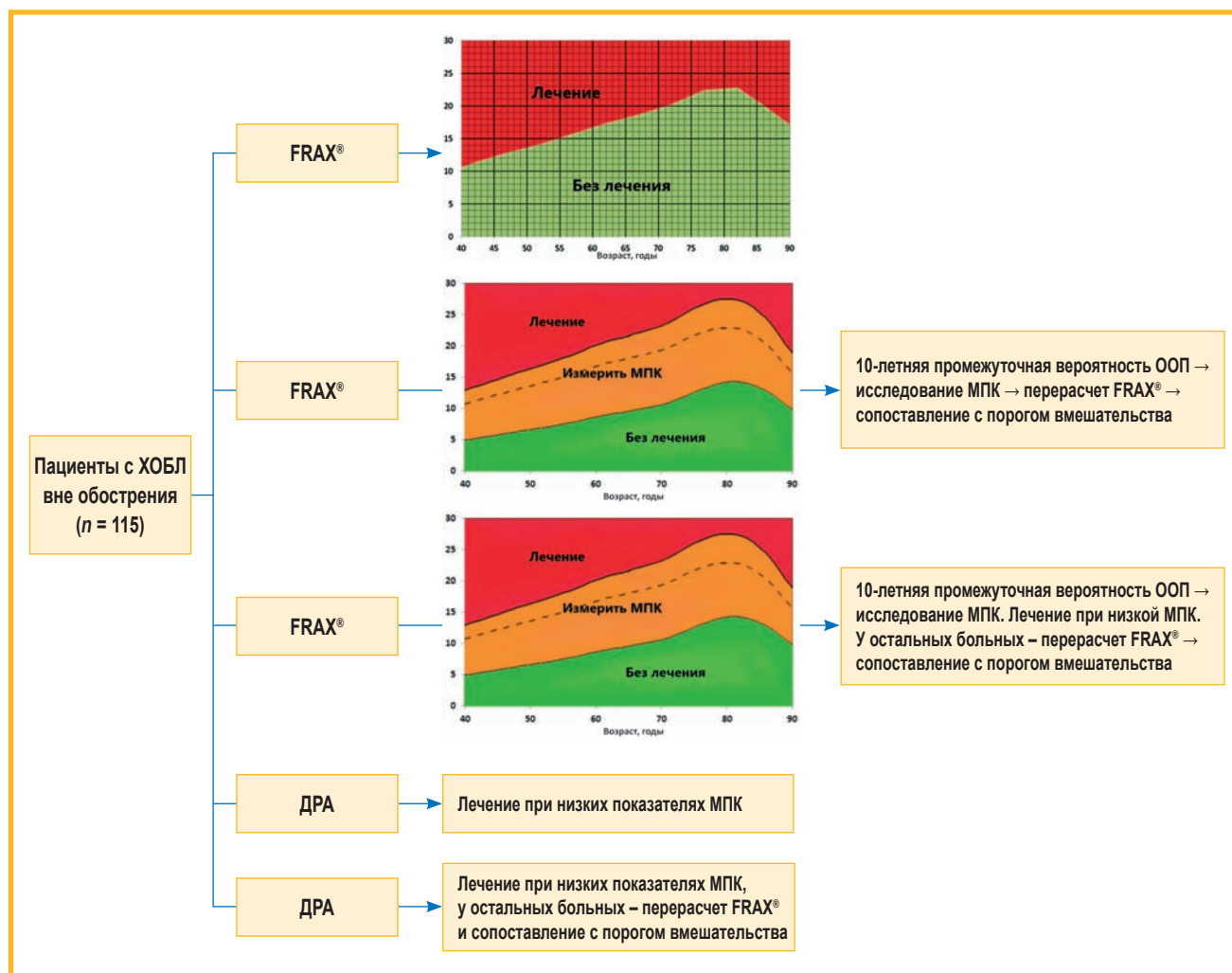


Рис. 1. Методология исследования

Примечание: ООП – основные остеопоротические переломы; FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*) – калькулятор для расчета риска переломов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МПК – минеральная плотность кости; ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Figure 1. Research methodology

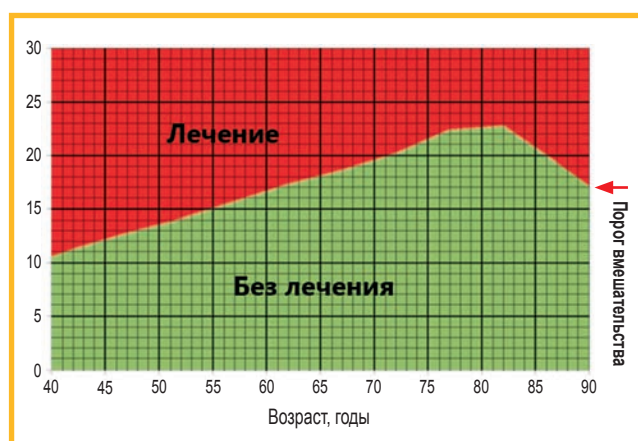


Рис. 2. Диаграмма порога вмешательства с двумя зонами

Figure 2. Intervention threshold diagram with two zones

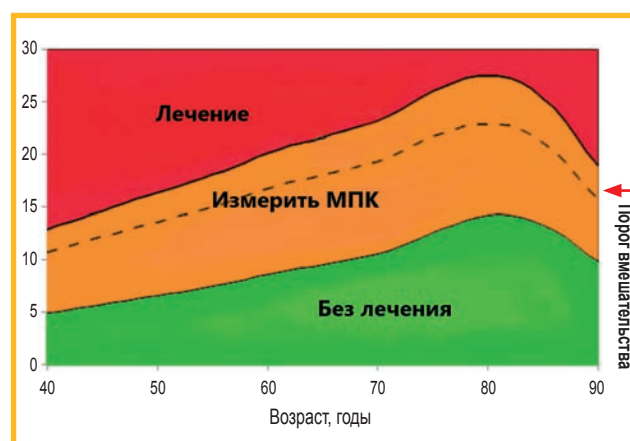


Рис. 3. Диаграмма порога вмешательства с тремя зонами [5]

Figure 3. Intervention threshold diagram with the three zones

FRAX® с учетом МПК в шейке бедренной кости и затем риск переломов сопоставляется с порогом вмешательства. Если вероятность переломов равна или превышает порог вмешательства, проводится лечение.

Алгоритм ведения больных с высоким и очень высоким риском переломов. При методе обследования 2 проводилась стратификация риска переломов (низкий, высокий, очень высокий) в соответствии с ре-

комендациями европейских экспертов [11]. При первоначальной оценке используется FRAX® без данных МПК, 10-летняя вероятность ООП в «красной зоне» указывает на очень высокий риск. Пациентам с ООП в «желтой зоне» проводится РДМ и после перерасчета FRAX® с учетом МПК риск переломов может стать очень высоким («красная зона») или высоким (область от порога вмешательства до верхней границы «желтой зоны») (рис. 3). «Зеленая зона» соответствует низкому риску переломов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США). Данные проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения и представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (25-й; 75-й квартили ($Q1$; $Q3$)). Для анализа категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 или точный метод Фишера. Для оценки риска низких показателей МПК при РДМ использовалась множественная логистическая регрессия, в расчет вводились данные о возрасте, поле пациента, индексе массы тела (ИМТ), табакокурении, тяжести заболевания (группы по оценке А, В, С, D) и выраженности бронхообструктивного синдрома при спирометрии.

Результаты

Основная характеристика пациентов ($n = 115$), соответствовавших критериям включения / исключения, представлена в табл. 1.

Выборку обследуемых составляли преимущественно мужчины. Число пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести было одинаковым.

В общей выборке больных при применении различных методов диагностики показаны следующие результаты:

1. FRAX® без ДРА. 10-летняя вероятность ООП у 6 (5,2 %) больных превышала порог вмешательства, при этом было необходимо рассмотреть вопрос о назначении лечения. У большей части больных ХОБЛ ($n = 109$) вероятность развития переломов соответствовала «зеленой зоне», т. е. им следовало проводить только профилактические мероприятия.

2. FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП и пересчет FRAX®. В соответствии с диаграммой, представленной на рис. 3, 10-летняя вероятность ООП по FRAX® у 89 (77,4 %) пациентов соответствовала «зеленой зоне», у 4 (3,5 %) больных – «красной зоне». У остальных 22 (19,1 %) пациентов с промежуточной вероятностью ООП («желтая зона») проведена РДМ и после перерасчета

Таблица 1
Основная характеристика больных ($M \pm SD$ или Me ($Q1$; $Q3$))

Table 1
The main characteristics of the patients ($M \pm SD$ or Me ($Q1$; $Q3$))

Параметр	Общее ($n = 115$)
Возраст, годы	67,2 $\pm$ 7,1
Пол, n (%):	
• мужской	93 (80,9)
• женский	22 (19,1)
ИМТ, кг / м ²	26,7 $\pm$ 6,6
Длительность ХОБЛ, годы	9,5 (5,0; 10,0)
Табакокурение в настоящее время, n (%)	70 (64,2)
Табакокурение, пачко-лет	40 (35; 50)
Постоянный прием пероральных ГКС, n (%)	20 (21,7)
Суточная доза пероральных ГКС в эквиваленте к преднизолону, мг	8,75 (5,00; 10,00)
Группа ХОБЛ, n (%):	
А	30 (26,1)
В	29 (25,2)
С	27 (23,5)
Д	29 (25,2)
ОФВ ₁ , %доп.	50 (30; 80)
Низкоэнергетичные переломы иной локализации, чем в критериях исключения, n (%)	3,5 (4)
МПК по Т-критерию, SD :	
• в поясничном отделе позвоночника	-1,80 (-0,40; -2,60)
• в шейке бедренной кости	-1,75 (-1,00; -2,50)
• в целом в проксимальном отделе бедренной кости	-1,05 (-0,60; -2,00)
МПК в шейке бедренной кости, г / см ²	0,834 $\pm$ 0,167
10-летняя вероятность ООП в шейке бедренной кости, %:	
• без МПК	6,8 (5,9; 9,7)
• с МПК	6,4 (4,5; 10,0)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГКС – глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МПК – минеральная плотность кости; ООП – основные остеопоротические переломы.

та FRAX® с учетом данных МПК в шейке бедренной кости риск переломов превышал порог вмешательства ($n = 4$). Общее число больных, нуждающихся в лечении, составило 8 (7 %), из них 6 пациентов были отнесены к группе очень высокого риска переломов, 2 — к высокому.

3. FRAX® + ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП. Учет результатов ДРА. Как и при использовании метода 2, 10-летняя вероятность ООП по FRAX® у 89 (77,4 %) пациентов соответствовала «зеленой зоне», у 4 (3,5 %) больных — «красной зоне». Больным с промежуточной вероятностью ООП проводилась РДМ. Низкие показатели МПК, соответствующие критериям лечения, определены у 13 больных этой группы, результаты РДМ остальных 9 пациентов внесены в калькулятор FRAX®, при этом вновь рассчитанная 10-летняя вероятность ООП превышала порог вмешательства у 1 больного.

Суммарно общее число больных, которым необходимо назначить лечение, увеличилось до 18 (15,7 %).

4. Рентгенденситометрия. FRAX® не используется. Низкие показатели МПК (Т-критерий $\leq (-2,5) SD$ у лиц, не принимающих пероральные ГКС, и $\leq (-1,5) SD$ — у больных, получающих такое лечение) определены у 51 (44,3 %) пациента, которым следовало назначить антиостеопоротическую терапию. Основными независимыми предикторами низких показателей МПК явились следующие:

- тяжесть бронхообструктивного синдрома (при $ОФВ_1 < 30\%_{\text{долж.}}$ риск возрастал в 4,5 раза (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,2–16,7; $p = 0,02$) по сравнению с $ОФВ_1 > 80\%_{\text{долж.}}$);
- длительный прием пероральных ГКС (отношение шансов — 20,5 (95%-ный ДИ — 4,8–87,4; $p < 0,001$).

5. РДМ + FRAX® у лиц с нормальной МПК или остеопенией. Низкие показатели МПК выявлены у 51 больного. Результаты РДМ остальных пациентов внесены в калькулятор FRAX®, но лишь у одного из них вероятность переломов превышала порог вме-

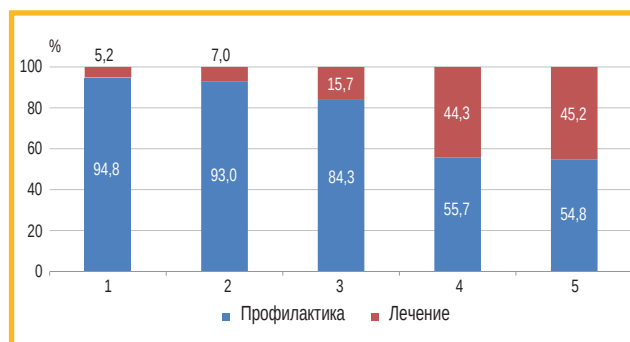


Рис. 4. Итоговые результаты различных методов обследования, позволяющие распределить больных на группы профилактики и лечения

Figure 4. The final results of various diagnostic methods, allowing to divide patients into groups of prevention and treatment

шательства. Таким образом, число больных, нуждающихся в лечении, составило 45,2 %.

На рис. 4 представлены итоговые результаты различных методов обследования, позволяющие распределить пациентов с ХОБЛ на группы профилактики и лечения ОП.

Эффективность диагностических методов у мужчин и женщин различалась (табл. 2). У мужчин применение методов 1–3 с использованием FRAX® получены неудовлетворительные результаты — число больных ОП не превышало 4,3 %. Больше информации получено при РДМ. При обследовании женщин наиболее эффективным явился метод 3 (FRAX® + анализ ДРА у больных с промежуточной 10-летней вероятностью ООП).

Дополнение методов 1–5 полуколичественной рентгеновской морфометрией для выявления переломов тел позвонков. Асимптомные переломы тел позвонков выявлены у 11 (9,6 %) больных. Проанализировано, диагностирован ли у этих лиц ОП при использовании указанных методов обследования до проведения рентгеновской морфометрии, или не диагностирован (табл. 3).

Таблица 2
Число пациентов (мужчины и женщины), у которых диагностирован остеопороз с помощью методов 1–5; n (%)

Table 2
The number of men and women who were diagnosed with osteoporosis using methods 1–5; n (%)

Метод	1	2	3	4	5
Мужчины	1 (1,1)	3 (3,2)	4 (4,3)	40 (43,0)	41 (44,1)
Женщины	5 (22,7)	5 (22,7)	14 (63,6)	11 (50,0)	11 (50,0)

Таблица 3
Число больных с асимптомными переломами тел позвонков и предполагаемая тактика их ведения после обследования при помощи методов 1–5 до проведения рентгеноморфометрии; n

Table 3
The number of patients with asymptomatic vertebral body fractures and their expected management tactics after examination by methods 1–5 before X-Ray morphometry; n

Методы	1	2	3	4	5
Лечение					
• планировалось	1	1	5	9	9
• не планировалось	10	10	6	2	2

Обсуждение

Исследование посвящено сравнению методов диагностики ОП, доступных врачу при повседневной клинической практике, а также анализу последовательности их применения в диагностическом алгоритме. В исследование не включались лица с патологическими переломами тел позвонков, проксимального отдела бедра и других переломах крупных костей скелета. Таким пациентам излишне проводить дальнейшее обследование для подтверждения диагноза ОП. Развитие переломов уже свидетельствует о тяжелой стадии заболевания и является значимым ФР новых переломов. Во избежание таких последствий диагностика ОП должна проводиться своевременно.

В обследуемой выборке пациенты мужского пола преобладали неслучайно — ХОБЛ чаще болеют мужчины [7].

Калькулятор FRAX® прост и доступен каждому специалисту, в него включены зависимые и независимые от МПК клинические ФР. При невозможности выполнить РДМ 10-летняя вероятность ООП может быть рассчитана без МПК в шейке бедренной кости. По данным ряда исследований, включавших женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, для определения тактики дальнейшего ведения больных значительной разницы при расчете FRAX® с учетом или без учета данных МПК не выявлено [12, 13].

Однако при использовании этого метода в выборке с подавляющим числом пациентов мужского пола выявлено всего лишь 5,2 % больных ХОБЛ с высоким и очень высоким риском переломов. При последующем проведении рентгеноморфометрии оказалось, что лишь 1 из 10 пациентов с асимптомными переломами позвонков получал бы лечение. Похожие данные получены *H. Ogura-Tomomatsu et al.*, которые сообщили о плохой корреляции между оценкой по FRAX® и распространенностью переломов позвонков у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения [14].

При помощи короткого калькулятора невозможно учесть все ФР переломов. У всех пациентов с ХОБЛ в графе «Вторичный остеопороз» отмечено «Да», но при этом нельзя было указать тяжесть и длительность течения заболевания. При использовании FRAX® учитывается такой ФР переломов, как табакокурение, однако не учитывается его длительность и интенсивность. Несмотря на то, что разработаны поправочные коэффициенты для суточной дозы пероральных ГКС при длительной терапии, при помощи алгоритма не анализируется влияние коротких курсов пероральных ГКС, которое может быть значительным при низкой приверженности больных лечению и тяжелом течении заболевания.

В отличие от других ФР, включенных в FRAX®, вторичный ОП напрямую связан с низкой МПК [15]. Поэтому если в расчет вводится МПК в шейке бедренной кости, ответ «Да» в пункте «Вторичный остеопороз» автоматически инактивируется и не учитывается при подсчете риска [16]. Действительно, статистически значимых отличий в риске основных перело-

мов до и после внесения показателей денситометрии по данным проведенного исследования не выявлено (6,8 (5,9; 9,7) vs 6,4 (4,5; 10,0) соответственно; $p > 0,05$).

При помощи диаграммы с тремя зонами сразу возможно разделить пациентов на группы низкого («зеленая зона»), промежуточного («желтая зона») и очень высокого («красная зона») риска переломов и тем самым ограничить число лиц, нуждающихся в проведении ДРА. Согласно европейским рекомендациям для женщин в постменопаузе [17, 18], больным с промежуточным риском переломов должна быть проведена РДМ и рекомендуется пересчитать FRAX® и внести в алгоритм данные МПК в шейке бедренной кости. Полученный результат сравнивается с порогом вмешательства (метод 2). Аналогичные пороговые значения рекомендуется использовать у мужчин [11], поскольку экономическая эффективность вмешательств в некоторых исследованиях в целом была одинакова у мужчин и женщин [19, 20]. Среди лиц с промежуточным риском переломов в дальнейшем после пересчета FRAX® к группе высокого и очень высокого риска были отнесены только 4 пациента.

С учетом этого метода оценки (2020) опубликованы рекомендации европейских экспертов о стратегии терапии в группах очень высокого и высокого риска переломов [11]. В группе очень высокого риска переломов экспертами предложено начать лечение ОП с костно-анаболической терапии с последующим переводом на антирезорбтивные препараты. Больным с высоким риском переломов рекомендуются пероральные бифосфонаты или другая антирезорбтивная терапия (парентеральные бифосфонаты, деносумаб). Число больных, нуждающихся в лечении при использовании оценки по методу 2, было небольшим — выявлены лица очень высокого риска ($n = 6$) и высокого риска ($n = 2$) переломов, т. е. наблюдалась явная диспропорция, свидетельствующая о недостаточной диагностике.

Российскими экспертами не рекомендуется пересчитывать FRAX® у лиц с промежуточным риском переломов, у которых по данным РДМ выявлен ОП, и сразу начинать лечение [5] (метод 3). Действительно, при условии учета низких показателей МПК и пересчете FRAX® лишь среди больных с нормальными показателями и остеопенией ($n = 22$), число лиц, нуждающихся в лечении, составило 14 больных. У женщин при использовании этого метода оценки показано наиболее высокое число лиц, нуждающихся в лечении (табл. 2). У мужчин показатели выявления ОП остались низкими — в дальнейшем оказалось, что при первоначальном расчете FRAX® к категории низкого риска отнесены большинство пациентов с низкими показателями МПК.

При расчете с помощью FRAX® вводится МПК в шейке бедра. Можно было бы предположить, что у обследуемых установлены более низкие значения костной плотности в поясничном отделе позвоночника и это не учитывалось при анализе, однако средние показатели МПК в этих отделах скелета достоверно не различались.

Данные о низком числе выявления лиц с высоким / очень высоким риском переломов при расче-

те FRAX® у мужчин согласуются с таковыми, полученными по результатам других исследований, выполненных в Российской Федерации. Так, у мужчин до 69 лет с переломом проксимального отдела бедра, обследованных в Ярославле, вторичный ОП выявлен в 41,4 % случаев. У большинства пациентов отмечено ≥ 1 ФР переломов. С учетом предшествующего перелома бедра высокий риск переломов по FRAX® выявлен только в 16,7 % случаев. Небольшое число лиц со значениями FRAX® выше порогового уровня свидетельствует о необходимости проведения дополнительных эпидемиологических исследований с большим числом наблюдений, что позволит добиться увеличения чувствительности FRAX® и уточнить пороговый уровень значений данного индекса [21]. В исследовании по программе «Остеоскрининг Россия» у больных ревматоидным артритом (РА) при использовании алгоритма FRAX® выявлены 48 % женщин с высоким риском переломов — значительно выше, чем у пациенток без РА. Среди мужчин с РА высокий риск переломов отмечен только в 8 % случаев, притом у > 50 % обследованных отмечены ≥ 2 дополнительных ФР переломов, которые могли оказать негативное влияние на МПК, при которых повышается риск перелома. Частота обнаружения высокого риска остеопоротических переломов у мужчин с РА и без такового существенно не различалась (8 и 5 % соответственно; $p > 0,05$) [22].

По результатам исследования показано, что более значимую роль в диагностике ОП, особенно у пациентов мужского пола, играет РДМ. По данным ДРА без расчета FRAX® ОП диагностирован у 44,3 % пациентов (метод 4). Ситуация практически не изменилась, когда данные больных с остеопенией и нормальными показателями МПК были введены повторно в FRAX® — число больных, нуждающихся в лечении, увеличилось на 1 человека, а общее число их составило 45,2 % (метод 5). Основными независимыми предикторами низких показателей МПК являлись $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ ^{долж.} после пробы с бронхолитическим препаратом и прием пероральных ГКС, что можно расценивать как показания к исследованию костной плотности при невозможности проведения ДРА у большинства пациентов с ХОБЛ.

Рекомендуется проводить ПРМ по Дженанту для исключения компрессионных переломов позвонков, учитывая высокую их распространенность и частое асимптомное течение [23]. В исследовании компрессионные переломы позвонков установлены у 11 (9,6 %) больных. Стоит отметить, что большинство этих пациентов не получали бы лечение, если обследование ограничивалось только подсчетом FRAX®. При использовании метода денситометрии лечение назначалось заранее не у всех, а только у 9 из 11 пациентов. Это обусловлено тем, что переломы развиваются не только при показателях МПК, соответствующих ОП, но и при остеопении. Данный факт продемонстрирован и по результатам других научных исследований, в т. ч. у больных ХОБЛ [24, 25]. В современных рентгеноденситометрах установлена

программа диагностики переломов позвонков, поэтому исследование МПК и ПРМ позвонков возможно проводить в рамках 1 визита.

Ограничения исследования. Оценка чувствительности и специфичности различных диагностических подходов не проводилась, т. к. дизайн исследования являлся одномоментным. Для оценки чувствительности и специфичности различных диагностических подходов следует провести проспективное когортное исследование в течение 10 лет и определить, насколько истинные случаи переломов у пациентов соответствуют прогнозируемым. Однако такая организация исследования невозможна по этическим нормам, поскольку при этом подразумевается отсутствие лечения в течение длительного времени.

Рекомендации по ОП, обусловленному приемом ГКС (2014) [6], использовались в полной мере, поскольку не учитывались такие критерии для назначения лечения, как возраст ≥ 70 лет и высокая суточная доза пероральных ГКС ($\geq 7,5$ мг). Однако возраст и постоянный прием пероральных ГКС вводятся в FRAX®, а для учета влияния высокой суточной дозы ГКС проводился перерасчет 10-летней вероятности ООП с использованием поправочного коэффициента.

Заключение

При использовании российской модели FRAX® среди мужчин с ХОБЛ выявлено весьма незначительное число лиц, нуждающихся в лечении ОП; оптимальным методом диагностики являлась РДМ. При невозможности проведения денситометрии у большинства пациентов с ХОБЛ ее следует назначать при крайне тяжелой бронхообструкции ($\text{ОФВ}_1 < 30\%$ после пробы с бронхолитическим препаратом) и / или в случае длительного приема пероральных ГКС. Вне зависимости от показателей МПК для диагностики асимптомных переломов позвонков рекомендуется проведение ПРМ по Дженанту.

Литература

1. Chen Y.W., Ramsook A.H., Coxson H.O. et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019; 156 (6): 1092–1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
2. Schlaich C., Minne H.W., Bruckner T. et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 1998; 8 (3): 261–267. DOI: 10.1007/s001980050063.
3. Adachi J.D., Ioannidis G., Pickard L. et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos. Int.* 2003; 14 (11): 895–904. DOI: 10.1007/s00198-003-1483-3.
4. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C. et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1837–1845. DOI: 10.2147/COPD.S129213.
5. Остеопороз. Федеральные клинические рекомендации. 2020. Доступно на: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/osteoporoz.pdf> [Дата обращения: 21.05.21].

6. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». *Остеопороз и остеопатии*. 2014; 17 (3): 34–37.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: November 17, 2020].
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.
9. Торопцова Н.В., Баранова И.А., Лесняк О.М. Рекомендации по применению российской модели FRAX® для определения 10-летней вероятности остеопоротических переломов. *Фарматека*. 2016; (Прил. 3): 10–14. Доступно на: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33754>
10. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8 (9): 1137–1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915.
11. Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2020; 31 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s00198-019-05176-3.
12. Simpkins R.C., Downs T.N., Lane M.T. FRAX prediction with and without bone mineral density testing. *Fed. Pract.* 2017; 34 (5): 40–43.
13. Gadam R.K., Schlauch K., Izuora K.E. FRAX prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk. *Endocr. Pract.* 2013; 19 (5): 780–784. DOI: 10.4158/EP12416.OR.
14. Ogura-Tomomatsu H., Asano K., Tomomatsu K. et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD*. 2012; 9 (4): 332–337. DOI: 10.3109/15412555.2012.667850.
15. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 2008; 19 (4): 385–397. DOI: 10.1007/s00198-007-0543-5.
16. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™). *Остеопороз и остеопатии*. 2012; 15 (1): 23–28. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-paradigma-v-diagnostike-i-lechenii-osteoporoza-prognozirovaniye-10-letnego-absolyutnogo-riska-pereloma-kalkulyator-frax/viewer>
17. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (1): 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.
18. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019; 31 (1): 15–17. DOI: 10.1007/s40520-018-1109-4.
19. Tosteson A.N., Melton L.J. 3rd, Dawson-Hughes B. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos. Int.* 2008; 19 (4): 437–447. DOI: 10.1007/s00198-007-0550-6.
20. Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol. Assess.* 2007; 11 (7): III–IV, IX–XI, 1–231. DOI: 10.3310/hta11070.
21. Ершова О.Б., Синицины О.С., Белова К.Ю. и др. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра. *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 16 (1): 3–6. DOI: 10.14341/osteop201313-6.
22. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В. и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 310–315. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
23. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Metab.* 2016; 23 (3): 111–120. DOI: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
24. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W. et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (3): 561–568. DOI: 10.1002/jbmr.257.
25. Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33 (4): 392–400. DOI: 10.1007/s00774-014-0605-7.

Поступила: 23.11.20
Принята к печати: 18.12.20

References

1. Chen Y.W., Ramsdook A.H., Coxson H.O. et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019; 156 (6): 1092–1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
2. Schlaich C., Minne H.W., Bruckner T. et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 1998; 8 (3): 261–267. DOI: 10.1007/s001980050063.
3. Adachi J.D., Ioannidis G., Pickard L. et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos. Int.* 2003; 14 (11): 895–904. DOI: 10.1007/s00198-003-1483-3.
4. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C. et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1837–1845. DOI: 10.2147/COPD.S129213.
5. [Osteoporosis. Federal clinical guidelines]. 2020. Available at: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/osteoporoza.pdf> [Accessed: May 21, 2021] (in Russian).
6. Baranova I.A., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. [The main provisions of the guidelines “Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older”]. *Остеопороз и остеопатии*. 2014; 17 (3): 34–37 (in Russian).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: November 17, 2020].
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.
9. Toroptsova N.V., Baranova I.A., Lesnyak O.M. [Recommendations for use of the russian model FRAX® for determining 10-year probability of osteoporotic fractures]. *Farmateka*. 2016; (Suppl. 3): 10–14. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33754> (in Russian).
10. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8 (9): 1137–1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915.
11. Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2020; 31 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s00198-019-05176-3.
12. Simpkins R.C., Downs T.N., Lane M.T. FRAX prediction with and without bone mineral density testing. *Fed. Pract.* 2017; 34 (5): 40–43.
13. Gadam R.K., Schlauch K., Izuora K.E. FRAX prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk. *Endocr. Pract.* 2013; 19 (5): 780–784. DOI: 10.4158/EP12416.OR.
14. Ogura-Tomomatsu H., Asano K., Tomomatsu K. et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD*. 2012; 9 (4): 332–337. DOI: 10.3109/15412555.2012.667850.
15. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 2008; 19 (4): 385–397. DOI: 10.1007/s00198-007-0543-5.
16. Lesnyak O.M. [The new paradigm in diagnosis and treatment of osteoporosis: prediction of a 10-year absolute risk of fracture (calculator FRAX™)]. *Остеопороз и остеопатии*. 2012; 15 (1): 23–28. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-paradigma-v-diagnostike-i-lechenii-osteoporoza-prognozirovaniye-10-letnego-absolyutnogo-riska-pereloma-kalkulyator-frax/viewer> (in Russian).
17. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal

- women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (1): 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.
18. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019; 31 (1): 15–17. DOI: 10.1007/s40520-018-1109-4.
 19. Tosteson A.N., Melton L.J. 3rd, Dawson-Hughes B. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos. Int.* 2008; 19 (4): 437–447. DOI: 10.1007/s00198-007-0550-6.
 20. Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey E.V. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol. Assess.* 2007; 11 (7): III–IV, IX–XI, 1–231. DOI: 10.3310/hta11070.
 21. Ershova O.B., Sinitsyna O.S., Belova K.Y. et al. [Results of the analysis of risk factors and absolute risk of fracture (FRAX) in men with fractures of the proximal femur]. *Osteoporoz i osteopatii.* 2013; 16 (1): 3–6. DOI: 10.14341/osteo201313-6 (in Russian).
 22. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V. et al. [The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program “Osteoscreening Russia”]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56 (3): 310–315. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-310-315 (in Russian).
 23. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Metab.* 2016; 23 (3): 111–120. DOI: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
 24. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W. et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (3): 561–568. DOI: 10.1002/jbmr.257.
 25. Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33 (4): 392–400. DOI: 10.1007/s00774-014-0605-7.

Received: November 23, 2020

Accepted for publication: December 18, 2020

Информация об авторах / Author Information

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Сулейманова Ангелина Курбановна — аспирант и ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 078-94-59; e-mail:

angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Angelina K. Suleymanova, Postgraduate Student, Assistant Lecturer, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Захарова Валерия Владимировна — ординатор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (915) 069-06-63; e-mail: Lv_13-05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-1934>)

Valeria V. Zakharova, resident, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (915) 069-06-63; e-mail: Lv_13-05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-1934>)

Участие авторов

Баранова И.А. — обработка материала, написание и редактирование текста

Сулейманова А.К. — сбор и обработка материала, написание текста

Захарова В.В. — сбор и обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Baranova I.A. — processing of material, text writing, editing

Suleymanova A.K. — collection and processing of material, text writing

Zakharova V.V. — collection and processing of material

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы

О.Ю.Кытикова , Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 73Г

Резюме

В течение последнего десятилетия темой значительного числа исследований явилась роль в патогенезе заболеваний дыхательных путей (ДП) Toll-подобных рецепторов (*Toll-like-receptors* – TLRs). Представлены данные о том, что TLRs-сигнализация может быть направлена как на успешное нивелирование воспалительной реакции в ДП, так и на ее развитие и усугубление. Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание ДП, обусловленное влиянием генетических факторов, аллергенов или микробных агентов, в патогенезе которого важную роль играют TLRs. TLRs распознают широкий спектр микробных, эндогенных молекул и аллергенов воздушной среды, оказывая влияние на аллергическую сенсибилизацию. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. TLRs экспрессируются на кроветворных и негемопоэтических клетках ДП, которые при активации агонистами TLRs играют иммуномодулирующую роль в развитии БА. TLRs в настоящее время используются в качестве возможных мишеней для разработки лекарств по причине их участия во врожденном и адаптивном иммунитете и способности к регуляции адаптивного Th-ответа. Понимание механизмов и путей, с помощью которых TLRs участвуют в патогенезе БА, способствует созданию новых стратегий контроля над БА.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, бронхиальная астма, патофизиология.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 348–354. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354

Toll-like receptors in pathophysiology of asthma

Oxana Yu. Kytikova , Tatyana P. Novgorodtseva, Yuliya K. Denisenko, Marina V. Antonyuk, Tatyana A. Gvozdenko

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia

Abstract

In the last decade, significant research has been focused on *Toll*-like receptors (TLRs) in the pathogenesis of respiratory diseases. The presented data show that TLR-mediated signaling can be directed both at the successful alleviation of the inflammatory reaction in the respiratory tract, and at its development and aggravation. Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract caused by genetic factors, allergens, or microbial agents. TLRs play an important role in the pathogenesis of asthma. TLRs recognize a wide range of microbial molecules, endogenous molecules, and air allergens and modulate the allergic sensitization. An important feature of TLRs is their participation in the development of an immune response to viral and bacterial infections that cause severe exacerbations of asthma. TLRs are expressed on hematopoietic and non-hematopoietic airway cells, which play an immunomodulatory role in the development of asthma when activated by TLRs agonists. Due to the involvement of TLRs in innate and adaptive immunity and the ability to regulate adaptive Th-response, these receptors are currently being used as possible targets for drug development. Therefore, understanding the mechanisms and ways in which TLRs are involved in the pathogenesis of asthma may suggest new strategies for controlling the disease.

Key words: *Toll*-like receptors, asthma, pathophysiology.

Conflict of interests. The authors have stated no conflict of interest.

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. *Toll*-like receptors in pathophysiology of asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 348–354 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354

Бронхиальная астма (БА) – хроническое гетерогенное воспалительное заболевание высоковариабельного течения, вызванное триггерным влиянием ассоциаций генетических и экологических факторов [1]. Распространенность БА в промышленно развитых странах неуклонно растет, особенно среди детского населения. Считается, что к 2025 г. страдать данным заболеванием будут > 100 млн человек в мире [2]. Подобное состояние вопроса свидетельствует о мировой актуальности проблемы и сложности ее решения.

Классическая форма БА представляет собой заболевание, проявляющееся обратимой обструкцией дыхательных путей (ДП) и лимфоцитарным воспалением, характеризующимся неподслизистым скоплением эозинофилов, продукцией иммуноглобулинов (Ig) E и развитием атопии [3]. Основной механизм воспаления при БА – иммунный. Клетки иммунной системы (эозинофилы, лимфоциты и нейтрофилы) могут взаимодействовать с эпителиальными клетками и вызывать гиперреактивность бронхов, гиперсекрецию

слизи, ремоделирование ДП и их стеноз [4]. Гетерогенность БА подчеркивается различными фенотипами заболевания [5], которые, в частности, могут быть классифицированы в зависимости от типа воспаления и роли цитокинов Th2-профиля (T2-хелперы) в его формировании (интерлейкины (IL)-4, -5, -13, -4, -5). Указанные фенотипы делятся на 2 группы:

- БА с высоким уровнем Th2-ответа (аллергическая, аспиринная, поздняя эозинофильная, БА с развитием бронхоспазма на физическую нагрузку);
- БА, для которой участие Th2-клеток в развитии воспаления не характерно (ассоциированная с ожирением, нейтрофильная БА курильщиков, малогранулоцитарная, БА с очень поздним дебютом) [6].

Подобная гетерогенность свидетельствует о том, что в механизм воспаления ДП при БА могут быть вовлечены очень многие составляющие. Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза БА является обязательным условием для ее успешного лечения.

В последнее время все больше внимания уделяется *Toll*-подобным рецепторам (*Toll-like-receptors* — TLRs), которые являются основными участниками как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций [7]. TLRs широко представлены на поверхности различных клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, В- и Т-клетки, натуральные киллеры) и неиммунных (фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты) клетках. Данные рецепторы экспрессируются не только в клетках ДП, но и при активации агонистами TLRs играют иммуномодулирующую роль в развитии хронической бронхолегочной патологии [8]. Кроме того, именно TLRs представляют собой первую линию защиты слизистой оболочки, участвуя в распознавании, обработке и устранении патогенных микроорганизмов, эндогенных молекул и аллергенов воздушной среды [9]. Очевидно, что эффективным направлением для подавления воспаления ДП, эозинофилии и гиперреактивности ДП может являться всестороннее изучение функционирования данных рецепторов [10].

Toll-подобные рецепторы

Рецепторы распознавания паттерна или образ-распознающие рецепторы (*pattern recognition receptors* — PRRs) представляют собой белки, локализованные на поверхности клеток иммунной системы, активно способствующие обнаружению экзогенных или эндогенных молекул (молекулярных паттернов), образованных от патогенных микроорганизмов. Функционально данные рецепторы делятся на сигнальные (TLRs) и эндоцитозные (маннозные рецепторы макрофагов).

TLRs распознают патогены, локализованные внеклеточно или находящиеся в эндосомах. Идентифицированы 13 TLRs человека (TLRs1—13). Каждый из TLRs отвечает за распознавание определенного набора молекулярных паттернов. После синтеза TLR3, -7, -8 и -9 находятся в эндоплазматическом ретикулуме и переходят в эндолизосомный отдел клетки

при ее активации (эндосомальные TLRs), в то время как TLR1, -2, -4, -5, -6 и -10 локализируются только на плазматической мембране клеток (TLRs, экспрессируемые на клеточной мембране или поверхностные TLRs) [11]. Лигандами для TLRs, экспрессируемых на мембране клетки, служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов, для эндосомальных TLRs — нуклеиновые кислоты микробов. В распознавание лигандов в наибольшей степени вовлечены TLR2, -4, -7, -8 и -9 [12].

Структура TLRs представлена двумя доменами. На N-концевой части TLRs располагается LRR-домен (*leucine-rich repeat domain*), связывающий лиганд. На C-концевой части TLRs располагается TIR-домен (*Toll/interleukin-1 receptor and resistance domain*), локализованный в цитоплазме и взаимодействующий с молекулами сигнальных путей [10]. Стимуляция TLRs через TIR-домен передает сигнал через адапторные молекулы *myeloid differentiation protein-88* (MyD88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адапторы), TICAM1 (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* — TRIF), TICAM2 (*TIR-containing adapter molecule*) на соответствующие киназы, которые активируют факторы транскрипции (NF- κ B, AP-1 и IRF), ответственные как за индукцию врожденного иммунного ответа посредством экспрессии различных провоспалительных цитокинов и антимикробных факторов, так и за стимуляцию приобретенного иммунного ответа через влияние на созревание дендритных клеток, презентации антигенов и ряд других процессов [7]. Все TLRs (кроме TLR3, передающего сигнал через TRIF) реализуют свое действие посредством сигнального пути MyD88. TLR4 активирует как MyD88-зависимые, так и эндосомальные и TRIF-зависимые сигнальные пути [10].

Таким образом, TLRs распознают значительное количество лигандов, что предполагает научный интерес к их изучению в качестве перспективной терапевтической мишени при БА. Стоит отметить, что роль TLRs в патофизиологии БА остается трудным и перспективным для решения вопросом, при ответе на который требуются дальнейшие исследования [12].

Toll-подобные рецепторы и бронхиальная астма

TLRs широко экспрессируются в клетках ДП [8].

Основой аллергического воспаления при БА является атопический Th2-иммунный ответ, механизм развития которого до конца неясен, но в его развитие должны быть обязательно вовлечены клетки ДП, вид TLR, распознающего микробный паттерн (TLR2, -4 и -6) и клеточное микроокружение. Тучные клетки экспрессируют большинство поверхностных и эндосомальных TLRs и активно участвуют в аллергических реакциях посредством TLR-индуцированной секреции цитокинов и хемокинов, инициирующих Th2-иммунный ответ [13]. Стимуляция TLRs на эозинофилах также приводит к повышению их активности и высвобождению цитокинов [14]. В свою очередь, базофилы и нейтрофилы вносят вклад в развитие атопической и неатопической БА [15]. Так, активация

базофильных TLRs поддерживает аллергические реакции за счет увеличения продукции IL-4, -8 и -13 [13].

Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. Поэтому дефекты сигнализации TLRs коррелируют как с развитием БА, так и с рецидивирующими вирусными инфекциями [8]. Установлено, что стимуляция TLRs в эндотелиальных клетках и фибробластах, которые играют ключевую роль в иммунных реакциях легких и воспалении ДП, оказывают резкое влияние на фазу сенсибилизации [16]. Лигандированные TLRs индуцируют окислительный стресс, стимулируют высвобождение факторов роста и цитокинов, связанных с ремоделированием ДП [17]. Именно данные рецепторы опосредуют взаимодействие между врожденным, адаптивным иммунитетом и клеточным повреждением [18].

Возрастающее количество косвенных доказательств подразумевает чрезвычайно важную роль TLRs в патофизиологии БА [7, 8, 19, 20], однако в настоящее время очевидная причастность TLRs к данному заболеванию не определена должным образом и нуждается в детализации [21]. Представлены данные о том, что TLRs-сигнализация может быть направлена как на успешное нивелирование воспалительной реакции в ДП, так и на ее развитие и усугубление [7, 18, 22, 23]. Так, существует гигиеническая гипотеза (*hygiene hypothesis*), свидетельствующая о том, что некоторые микробные агенты активируют TLRs и могут участвовать в развитии БА и аллергопатологии [24, 25]. Бактериальные продукты также оказывают иммунорегуляторное воздействие при БА посредством рекрутирования Т-регуляторных клеток (Treg) в ДП и активации дендритных клеток слизистой оболочки с помощью TLRs-зависимой сигнализации [26]. По результатам текущих исследований подтверждена концепция о том, что изменения микробиома в раннем возрасте также оказывают влияние на активацию TLRs, что приводит к повышению риска развития БА и аллергии [27]. Таким образом, ускоренное увеличение заболеваемости аллергической БА может быть связано с модификацией микробиома, что приводит к aberrантной активации TLRs. Очевидно, что дальнейшее изучение функционирования данных рецепторов может являться перспективным направлением для разработки новых и эффективных методов лечения БА [10].

В настоящее время в патогенезе БА активно изучается роль как эндосомальных TLRs, так и TLRs, экспрессируемых на клеточной мембране [19].

Toll-подобные рецепторы, экспрессируемые на клеточной мембране (TLR1, -2, -4, -5, -6, -10). Наибольший интерес в патофизиологии БА представляют TLR2 и -4, экспрессируемые на клеточной мембране [28].

TLR2 является главным рецептором, распознающим компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и микобактерий. Установлено, что экспрессия TLR2 у больных БА значительно выше, чем у здоровых лиц [29]. По данным некоторых ра-

бот подчеркивается особая важность членов подсемейства TLR2 в патофизиологии БА у детей, что требует дальнейшего изучения [20]. TLR2 играет важную роль в регулировании воспаления посредством рецептора NLRP3 (*nod-like receptor with pyrin domain containing-3*) [30]. Данный рецептор признан центральной воспалительной молекулой в PRR-путях, играющих значимую роль в индукции и прогрессировании воспаления за счет влияния на секрецию различных воспалительных цитокинов [31]. Рецептор, активированный пролифератором пероксисом (*peroxisome proliferator activated receptor* – PPAR γ), экспрессируется в эпителиальных клетках, макрофагах, лимфоцитах и дендритных клетках слизистой оболочки ДП, а также в жировой ткани, участвуя в метаболизме липидов и глюкозы [32]. Связывание PPAR γ со специфическими лигандами регулирует транскрипцию генов-мишеней, ингибирует активацию иммунных клеток и экспрессию воспалительных факторов [33]. NLRP3 играет ключевую роль в активации TLR2, которая зависит от связывания белка MyD88 [34], активирующего NF- κ B и сигнальные молекулы, такие как митоген-активированный белок, что говорит о том, что TLR2 играет важную роль в регулировании воспаления посредством рецептора NLRP3 [35]. В исследовании *J. Lv et al.* обнаружена преимущественная активация TLR2 в ответ на действие аллергенов в эпителиальных клетках легких, но не в дендритных клетках, что приводит к рекрутингу циркулирующих базофилов в легкое через C-С хемокин лиганд-2 (C-С *chemokine ligand-2* – CCL2) [9]. При экспрессии TLR2 увеличивалась продукция стромального лимфопоэтина тимуса (*thymic stromal lymphopoietin* – TSLP) через NF- κ B- и JNK-сигнальные пути, predisполагая к инициации воспаления Th2-типа. И наоборот, при дефиците TLR2 нарушалась секреция TSLP и CCL2, уменьшалась инфильтрация легочных базофилов и повышалась устойчивость к развитию Th2-ответа. Данные результаты показывают провоспалительную роль эпителиальных клеток ДП, реализующуюся через TLR2-зависимую продукцию TSLP, которая может играть важную роль в терапии аллергической БА.

По результатам некоторых исследований показано, что активация агонистов TLR2 приводит к ингибированию развития БА [22, 36]. В то же время по данным других работ отмечено, что активация данного рецептора может способствовать развитию аллергической БА [23]. В экспериментальной модели БА добавление лиганда TLR2 (*Pam3Cys*) аналогично потенцировало аллергическую сенсибилизацию [37]. Отмечено, что бактериальные продукты оказывают иммунорегуляторное воздействие при БА посредством TLRs-зависимой сигнализации, особенно через TLR2 [26].

S.C. Eisenbarth et al. показано, что именно TLR4 необходима для развития аллергической реакции [38]. Стимуляция TLR4 на тучных клетках усугубляет течение экспериментальной БА [39]. Среди факторов окружающей среды, которые могут влиять на развитие аллергических заболеваний, особое значение имеет эндотоксин (липополисахарид, LPS) [40]. Большин-

ство природных аллергенов не только «загрязнены» LPS, но и имеют структурную гомологию с TLR4. Липополисахарид грамотрицательных бактерий является лигандом TLR4. По данным экспериментальных исследований подтверждено, что воздействие эндотоксина может не только защищать, но и индуцировать или усугублять течение БА в зависимости от возраста животных в экспериментальной модели, концентрации и периода воздействия эндотоксина [41].

Возраст — важный фактор, оказывающий влияние на TLR4-опосредованный Th2-ответ при воздействии LPS. Как правило, сигнализация, осуществляемая через TLR4, во врожденных иммунных клетках сопровождается продукцией Th1 (T1-хелперы) и последующим развитием клеточного иммунитета Th1/Th17 [11, 42]. В раннем возрасте активность TLR4 снижается, а иммунный баланс смещается в сторону Th2-ответа и сопровождается повышением восприимчивости к развитию аллергических заболеваний [43]. Так, при воздействии LPS на новорожденных мышей ингибируется воспаление и гиперреактивность ДП, а также экспрессия цитокинов Th2-типа, что указывает на то, что воздействие антигена может обеспечить толерантность и гипореактивность к аллергенам окружающей среды [41].

Исследовано влияние аллергенов, полученных из грибов *Aspergillus spp.*, на индукцию воспаления ДП [44]. Установлено, что именно TLR4 важен для индукции воспаления грибковыми протеиназами [44]. При контакте с домашними животными, такими как кошки и собаки, также значительно усугубляется течение БА через стимуляцию TLR4-сигнализации [45]. Несмотря на результаты исследований, по данным которых указывается на важную роль TLR4 в индукции гиперчувствительности ДП [38], более существенное значение в развитии экспериментальной БА отводится экспрессии MyD88 [46, 47], которая может считаться ключевой молекулой в сигнале TLRs и представлять существенный интерес в развитии БА [38]. В то же время по данным некоторых работ показано, что БА также индуцируется у TLR4-или MyD88-дефицитных мышей, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Таким образом, активация аллергенами TLR2 и -4 сопровождается преимущественным формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления. Стоит отметить, что TLR2 и -4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания.

Помимо TLR2 и -4, представляющих значительный научный интерес в связи с их вовлеченностью в патогенез БА, другие TLR, экспрессируемые на клеточной мембране, также активно изучаются в последнее время. Так, экспрессия TLR1 существенно повышается у больных БА [29], однако при активации агонистов TLR1 развитие БА ингибируется [22, 36], в то время как активация данных рецепторов способствует его развитию [23]. У больных тяжелой БА выявлен более низкий уровень TLR5, в то время как экспрессия

данного рецептора у пациентов с БА легкой степени аналогична таковой у здоровых [48]. Установлен значительно более низкий уровень экспрессии TLR6 у больных БА по сравнению таковой у здоровых [29]. По данным экспериментальных исследований показано, что агонисты TLR6 ослабляют хроническое аллергическое воспаление ДП [36]. М. Korppi и S. Törmänen установили, что варианты генотипов TLR1 и TLR10 связаны с большим риском развития БА после перенесенного бронхита в детском возрасте (в 5–7 и 11–13 лет) [20]. Таким образом, все TLRs, экспрессируемые на клеточной мембране, играют значимую роль в патофизиологии БА и их дальнейшее изучение может являться эффективным направлением при подавлении воспаления ДП.

Эндосомальные Toll-подобные рецепторы (TLR3, -7, -8, -9). Клинические проявления БА являются результатом гиперреактивности ДП к различным триггерам, таким как аэроаллергены, вирусные и бактериальные компоненты. Вирусные и бактериальные инфекции вызывают тяжелые обострения БА. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на данные инфекции [8]. Все эндосомальные TLRs распознают нуклеиновые кислоты микробов, TLR3 распознает двухцепочечную РНК, TLR7 и TLR8 — одноцепочечную РНК, а TLR9 распознает ДНК [49].

Возможным механизмом усиления воспаления ДП у больных БА при присоединении вирусной инфекции является активация TLR3 [50]. Экспериментально установлено, что введение синтетического агониста TLR3 с вдыхаемым аллергеном приводит к развитию аллергических реакций [51].

TLR7- и -8, экспрессируемые в эозинофилах, также могут быть ответственны за обострение БА при развитии вирусной инфекции [14]. L. Hatchwell et al. исследована роль TLR7 в обострении вирусной БА в эксперименте [52]. Установлено, что отсутствие TLR7 у мышей с аллергической БА приводит к ускорению репликации риновируса, что поддерживает эозинофильное воспаление и гиперреактивность ДП. Функция TLR7 заключается в обеспечении противовирусной защиты ДП благодаря распознаванию вирусной РНК. Кроме того, экспрессия TLR7 у пациентов с тяжелой БА заметно ниже, чем у здоровых лиц [53]. В то же время по результатам экспериментов, проведенных *in vitro*, выявлено, что стимуляция TLR7 в нервных волокнах ДП приводит к бронходилатации за счет производства оксида азота, подтверждая важную роль данного рецептора в физиологии и патологии бронхолегочной системы [54]. TLR8 обладает функциональной схожестью с TLR7, возможно, в связи с этим его изучению не уделяется пристального внимания.

TLR9 представлен главным образом в разнообразных иммунных клетках [55]. По результатам ряда исследований показано, что TLR9 имеет потенциал в качестве профилактической и терапевтической цели при БА, т. к. природными лигандами TLR9 служат участки ДНК бактерий и вирусов [49, 56]. У больных БА в респираторных эпителиальных

клетках продуцируется значительно больше IL-25, чем у практически здоровых людей и это является ответом на активацию рецептора TLR9 [57]. Активация TLR9 способствует развитию Th1-типа иммунного ответа и снижению уровня цитокинов Th2-типа (IL-4, -5, -12, -13). Возможно, усиление Th1-типа иммунного ответа является механизмом, с помощью которого TLR9 ингибирует активацию воспаления Th2-типа [58]. Показано, что TLR9 подавляет развитие ремоделирования ДП. TLR9, экспрессируемый в эозинофилах, вовлечен в обострение БА при возникновении вирусной инфекции [14]. Таким образом, воздействие на TLR9 может в конечном итоге предотвратить воспаление ДП. В работе *L. Shan et al.* выявлены значимые корреляции между TLR9- и -7 и детской БА [59]. В эксперименте при использовании агониста TLR9 развитие БА подавлялось [60].

Таким образом, все эндосомальные TLRs связаны с индукцией астматического воспаления и его обострениями [61] при наибольшей вовлеченности в данный процесс TLR7, -8, -9. Внутриклеточные TLRs вызывают преимущественно формирование Th1-ответа. Очевидно, что эндосомальные TLRs играют немаловажную роль в патофизиологии БА и могут являться перспективной мишенью для купирования хронического воспаления ДП.

На основании представленных литературных данных можно заключить, что TLRs играют ключевую роль в обнаружении патогенов и реагировании на них, поэтому дальнейшее изучение данных рецепторов может являться эффективным направлением для лечения БА. По результатам современных исследований продемонстрировано, что агонисты, адъюванты и антагонисты TLRs эффективны в лечении заболеваний ДП [18]. Так, при воздействии агонистов TLRs, особенно липополисахаридов, у детей раннего возраста обуславливает развитие выраженной защиты от аллергических заболеваний в более старшем возрасте [27]. Известно, что агонисты TLRs действуют как адъюванты и благоприятствуют развитию Th1 / Th17-иммунного ответа, поэтому используются для разработки вакцин [28].

Дальнейшее изучение роли TLRs в патогенезе БА является эффективным направлением современных исследований, требующим пристального внимания.

Заключение

БА — хроническое воспалительное заболевание ДП, обусловленное влиянием генетических факторов, аллергенов или микробных агентов, в патогенезе которого существенную роль играют TLRs благодаря способности к регуляции адаптивного Th-ответа. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. Поэтому дефекты сигнализации TLRs коррелируют как с развитием БА, так и с рецидивирующими вирусными инфекциями. Хотя в настоящее время очевидная причастность данных рецепторов к БА не определена должным образом и нуждается в детализации, важная

роль в патофизиологии данного заболевания отводится как эндосомальным TLRs, так и TLRs, экспрессируемым на клеточной мембране. Эндосомальные TLRs связаны с индукцией астматического воспаления и его обострениями (TLR3, -7, -8 и -9). Внутриклеточные TLRs вызывают преимущественно формирование Th1-ответа. Наибольший интерес в патофизиологии БА представляют TLR2 и -4, экспрессируемые на клеточной мембране. Активация аллергенами TLR2 и -4 сопровождается преимущественным формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления. Стоит отметить, что TLR2 и -4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания.

Из-за участия TLRs во врожденном и адаптивном иммунитете эти рецепторы в настоящее время используются в качестве возможных мишеней для разработки лекарств. Поэтому дальнейшее изучение механизмов функционирования данных рецепторов и понимание путей, с помощью которых они участвуют в патогенезе БА, может способствовать появлению новых и эффективных стратегий контроля над БА.

Литература / References

1. 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> [Accessed: May 23, 2021].
2. Tsabouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 82. DOI: 10.3389/fped.2017.00082.
3. Wang Q., Imam M.U., Yida Z., Wang F. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPARγ) as a target for concurrent management of diabetes and obesity-related cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23 (25): 3677–3688. DOI: 10.2174/1381612823666170704125104.
4. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017; (64): 94–100. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnykh-zabolevaniy> / Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. [Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; (64): 94–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnykh-zabolevaniy> (in Russian).
5. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (4): 9–14. DOI: 10.14341/omet9578. / Kytikova O. Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodceva T.P. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018; 15 (4): 9–14. DOI: 10.14341/omet9578 (in Russian).
6. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
7. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1027. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01027.
8. Christou E.A.A., Giardino G., Stefanaki E., Ladomenou F. Asthma: An undermined state of immunodeficiency. *Int. Rev. Immunol.* 2019; 38 (2): 70–78. DOI: 10.1080/08830185.2019.1588267.
9. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (11): 1838–1850. DOI: 10.1002/eji.201847663.

10. Mirotti L., Alberca Custódio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017; 8: 47. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00047.
11. De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine.* 2015; 74 (2): 181–189. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.02.025.
12. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W. et al. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (2): 426–435. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.010.
13. Suurmond J., Dorjée A.L., Knol E.F. et al. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by FcεRI triggering. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (4): 788–96. DOI: 10.1111/cea.12509.
14. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology.* 2012; 136 (1): 11–20. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
15. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125983. DOI: 10.1371/journal.pone.0125983.
16. Tan A.M., Chen H.C., Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *J. Immunol.* 2010; 184 (7): 3535–3544. DOI: 10.4049/jimmunol.0900340.
17. Tian B., Zhao Y., Sun H. et al. BRD4 mediates NF-κB-dependent epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis via transcriptional elongation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311 (6): L1183–L1201. DOI: 10.1152/ajplung.00224.2016.
18. Bezemer G.F.G., Sagar S., van Bergenhenegouwen J. et al. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64 (2): 337–358. DOI: 10.1124/pr.111.004622.
19. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 21–27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
20. Korppi M., Törmänen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr.* 2019; 108 (8): 1406–1408. DOI: 10.1111/apa.14795.
21. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42 (4): 506–518. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
22. Yu Y., Yip K.H., Tam I.Y.S. et al. Differential effects of the Toll-like receptor 2 agonists, PGN and Pam3CSK4 on anti-IgE induced human mast cell activation. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e112989. DOI: 10.1371/journal.pone.0112989.
23. Yang D., Chen Q., Su S.B. et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (1): 79–90. DOI: 10.1084/jem.20062027.
24. Ashour D.S. Toll-like receptor signaling in parasitic infections. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (6): 771–780. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1037286.
25. Chen K., Xiang Y., Yao X. et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (10): 1391–1398. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.05.003.
26. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (5): 364–369. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
27. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (11): 61. DOI: 10.1007/s11882-018-0815-5.
28. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol. Rev.* 2011; 239 (1): 178–196. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
29. Chun E., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Toll-like receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in asthmatics; implications for asthma management. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (3): 459–464. DOI: 10.1007/s10875-009-9363-z.
30. Bruchard M., Rebé C., Derangère V. et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (8): 859–870. DOI: 10.1038/ni.3202.
31. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol.* 2018; 39 (5): 393–406. DOI: 10.1016/j.it.2018.01.009.
32. Patel B., Mann G.E., Chapple S.J. Concerted redox modulation by sulforaphane alleviates diabetes and cardiometabolic syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 122: 150–160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.004.
33. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPARγ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (10): 3015–3035. DOI: 10.1084/jem.20162069.
34. Koppenol-Raab M., Sjoelund V., Manes N.P. et al. Proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol. Cell. Proteomics.* 2017; 16 (4, Suppl. 1): S172–186. DOI: 10.1074/mcp.M116.064261.
35. Cheng Y., Li S., Wang M. et al. Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPARγ) agonist rosiglitazone ameliorate airway inflammation by inhibiting Toll-like receptor 2 (TLR2)/Nod-like receptor with pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammatory corpuscle activation in asthmatic mice. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 9045–9053. DOI: 10.12659/MSM.910766.
36. Fuchs B., Knothe S., Rochlitz S. et al. A Toll-like receptor 2/6 agonist reduces allergic airway inflammation in chronic respiratory sensitisation to Timothy grass pollen antigens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010; 152 (2): 131–139. DOI: 10.1159/000265534.
37. Kormann M.S.D., Depner M., Hartl D. et al. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 86–92. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.039.
38. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (12): 1645–1651. DOI: 10.1084/jem.20021340.
39. Iwamura C., Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (1): 7–13. DOI: 10.1007/s11882-008-0003-0.
40. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 125. DOI: 10.1186/1465-9921-12-125.
41. Wang Y., McCusker C. Neonatal exposure with LPS and/or allergen prevents experimental allergic airways disease: Development of tolerance using environmental antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (1): 143–151. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.020.
42. Zielen S., Trischler J., Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (3): 409–418. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1012158.
43. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349 (6252): 1106–1110. DOI: 10.1126/science.aac6623.
44. Millien V.O., Lu W., Shaw J. et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through Toll-like receptor 4. *Science.* 2013; 341 (6147): 792–796. DOI: 10.1126/science.1240342.
45. Herre J., Grönlund H., Brooks H. et al. Allergens as immunomodulatory proteins: The cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands. *J. Immunol.* 2013; 191 (4): 1529–1535. DOI: 10.4049/jimmunol.1300284.
46. Denis O., Vincent M., Havaux X. et al. Induction of the specific allergic immune response is independent of proteases from the fungus *Alternaria alternata*. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (4): 907–917. DOI: 10.1002/eji.201242630.
47. McSorley H.J., Blair N.F., Smith K.A. et al. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol.* 2014; 7 (5): 1068–1078. DOI: 10.1038/mi.2013.123.
48. Shikhagaie M.M., Andersson C.K., Mori M. et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (2): 184–196. DOI: 10.1111/cea.12176.
49. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol.* 2014; 24 (6): 360–369. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.12.002.
50. Torres D., Dieudonné A., Ryffel B. et al. Double-stranded RNA exacerbates pulmonary allergic reaction through TLR3: Implication

- of airway epithelium and dendritic cells. *J. Immunol.* 2010; 185 (1): 451–459. DOI: 10.4049/jimmunol.0902833.
51. Reuter S., Dehzad N., Martin H. et al. TLR3 but not TLR7/8 ligand induces allergic sensitization to inhaled allergen. *J. Immunol.* 2012; 188 (10): 5123–5131. DOI: 10.4049/jimmunol.1101618.
 52. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015; 70 (9): 854–861. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
 53. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0167693. DOI: 10.1371/journal.pone.0167693.
 54. Drake M.G., Scott G.D., Proskocil B.J. et al. Toll-like receptor-7 rapidly relaxes human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 664–672. DOI: 10.1164/rccm.201303-0442OC.
 55. Xu R.H., Wong E.B., Rubio D. et al. Sequential activation of two pathogen-sensing pathways required for type I interferon expression and resistance to an acute DNA virus infection. *Immunity.* 2015; 43 (6): 1148–1159. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.015.
 56. Jiao J., Wu J., Wang J. et al. Ma Huang Tang ameliorates bronchial asthma symptoms through the TLR9 pathway. *Pharm. Biol.* 2018; 56 (1): 580–593. DOI: 10.1080/13880209.2018.1517184.
 57. Tworek D., Smith S.G., Salter B.M. et al. IL-25 receptor expression on airway dendritic cells after allergen challenge in subjects with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 957–964. DOI: 10.1164/rccm.201509-1751OC.
 58. Duechs M.J., Tilp C., Tomsic C. et al. Development of a novel severe triple allergen asthma model in mice which is resistant to dexamethasone and partially resistant to TLR7 and TLR9 agonist treatment. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91223. DOI: 10.1371/journal.pone.0091223.
 59. Shan L., Hou P., Kang X., Shang Y. Effects of single-nucleotide polymorphisms in the TLR7 and TLR9 genes of asthmatic children. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48 (5): 601–607.
 60. Vroman H., Bergen I.M., van Hulst J.A.C. et al. TNF- α -induced protein 3 levels in lung dendritic cells instruct TH2 or TH17 cell differentiation in eosinophilic or neutrophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1620–1633. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.012.
 61. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.

Поступила: 25.05.19

Принята к печати: 25.07.19

Received: May 25, 2019

Accepted for publication: July 25, 2019

Информация об авторах / Author Information

Кыткова Оксана Юрьевна — д. м. н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>)

Oxana Yu. Kytikova, Doctor of Medicine, Researcher, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>)

Новгородцева Татьяна Павловна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-02; e-mail: nauka@niivl.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>)

Tatyana P. Novgorodtseva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for science, Chief Researcher, Laboratory of Biomedical researches, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-02; e-mail: nauka@niivl.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>)

Денисенко Юлия Константиновна — д. б. н., заместитель директора по науке, заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: karaman@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>)

Yulia K. Denisenko, Doctor of Biology, Deputy Director for science, Head of the Laboratory of biomedical research, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: karaman@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>)

Антонюк Марина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>)

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>)

Гвозденко Татьяна Александровна — д. м. н., профессор Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>)

Tatyana A. Gvozdenko, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>)

Участие авторов

Кыткова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Новгородцева Т.П. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала

Денисенко Ю.К. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Антонюк М.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Гвозденко Т.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Authors Contribution

Kytikova O.Yu. — concept and design of the study, collection and processing of the data, writing the text

Novgorodtseva T.P. — concept and design of the study, collection and processing of the data

Denisenko Yu.K. — collection and processing of the data, editing the text

Antonyuk M.V. — collection and processing of the data, editing the text

Gvozdenko T.A. — collection and processing of the data, editing the text

О перспективах применения тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19

О.А.Громова^{1,2} ✉, И.Ю.Торшин^{1,2}, А.Г.Чучалин³

¹ Институт фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

² Центр технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Важность постоянной поддержки систем врожденного противовирусного иммунитета обусловлена в т. ч. новой коронавирусной инфекцией COVID-19. **Целью** исследования явился систематический анализ публикаций, посвященных исследованиям применения витаминов группы В для поддержки иммунитета и реабилитации пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** Выполнен интеллектуальный анализ сверхбольших данных (*big data*) при помощи специальных вычислительных методов анализа «больших данных» биомедицинских публикаций, основанных на топологической теории сентимент-анализа медицинских текстов, индексируемых базами данных PubMed / MEDLINE. **Результаты.** Низкая обеспеченность витаминами группы В способствует формированию у пациента хронических коморбидных патологий и существенно отягощает клиническое течение COVID-19. Важность повышения обеспеченности витаминами группы В при COVID-19 обусловлена поддержанием энергетического и кислородного метаболизма, прямыми противовирусными эффектами витаминов (снижение репликации SARS-CoV-2), компенсацией хронических коморбидных патологий (тромбоэмболия, нарушения функции печени и почек, сахарный диабет (СД), полинейропатии), отягощающих течение COVID-19; снижением гипергомоцистеинемии и хронического асептического воспаления; ингибированием карбоангидраз, при котором улучшается кислородный обмен в легких; увеличением клиренса лактата крови и профилактикой сепсиса. **Заключение.** Посредством улучшения миелинизации обонятельных сенсорных нейронов витамин В₁₂ способствует преодолению anosмии, которая встречается у 80 % пациентов с COVID-19. Короткие курсы (до 2–3 нед.) высокодозной парентеральной терапии тиамин, пиридоксин и цианокобаламином могут быть использованы в комплексе терапевтических мероприятий для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, особенно пожилых, лиц с полигиповитаминозом, СД, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и высоким риском развития сепсиса. Пероральная терапия тиамин, пиридоксин и цианокобаламином рациональна в рамках проведения реабилитационных мероприятий у лиц, уже перенесших COVID-19 и столкнувшихся с его последствиями в виде клинических признаков недостатка витаминов группы В.

Ключевые слова: кислородный обмен, коронавирусная пневмония, микронутриенты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175).

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 355–363. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363

On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19

Olga A. Gromova^{1,2} ✉, Ivan Yu. Torshin^{1,2}, Alexander G. Chuchalin³

¹ Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 44, build. 2, Moscow, 119333, Russia

² Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov: Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University): ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 has highlighted the importance of ongoing support for innate antiviral immunity systems. **The aim.** Conduct a systematic review of publications on the research of the use of B vitamins to support immunity and rehabilitation of patients with COVID-19. **Methods.** Intelligent analysis of so-called Big Data and special computational methods for analyzing Big Data of biomedical publications, based on the topological theory of sentiment analysis of medical texts from PubMed/MEDLINE. **Results.** Low levels of B vitamins contribute to chronic comorbidities and aggravate the clinical course of COVID-19 significantly. Increasing the supply of B vitamins in COVID-19 patients is

essential for the maintenance of energy and oxygen metabolism; the direct antiviral effects of vitamins (reduction of SARS-CoV-2 replication); compensation of chronic comorbidities (thromboembolism, impaired liver and kidney functions, diabetes mellitus, polyneuropathy), which aggravate the course of COVID-19; reducing hyperhomocysteinemia and chronic aseptic inflammation; inhibiting carbonic anhydrases to improve oxygen metabolism in the lungs, and increasing the clearance of lactate from the blood and preventing sepsis. **Conclusion.** By improving myelination of the olfactory sensory neurons, vitamin B₁₂ can help overcome anosmia, which occurs in 80% of COVID-19 patients. Short courses (up to 2 – 3 weeks) of high-dose parenteral therapy with thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin can be used as a part of a complex of therapeutic measures to improve clinical outcomes in patients with COVID-19, especially in elderly patients with polyhypovitaminosis, diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, thrombophilia, and high risk of sepsis. Oral therapy with thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin is justified as a part of rehabilitation measures after COVID-19 in patients who have faced its consequences in the form of clinical signs of vitamin B vitamin deficiency.

Key words: oxygen metabolism, coronavirus pneumonia, micronutrients.

Conflict of interest. A conflict of interest has not been declared by the authors.

Funding. The article was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (project No.20-12-00175).

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. On the prospects for the use of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in the complex therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 355–363 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363

Оптимальный статус питания является важным фактором защиты от вирусных инфекций. Практика общественного здравоохранения, включающая гигиенические меры (мытье рук, ношение масок, дистанцирование) и вакцинацию, помогает снизить распространение инфекций. Тем не менее глобальное бремя коронавирусной инфекции велико, что обуславливает необходимость дополнительных мер для поддержания врожденного противовирусного иммунитета. Согласно фундаментальным и клиническим данным, витамины А, В₁, В₆, В₁₂, С, D, Е, фолаты, микроэлементы (цинк, железо, селен, магний, медь) и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота) играют важную и дополняющую роль в поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета [1].

Витамины группы В характеризуются эффектами, важными для поддержания состояния пациентов с COVID-19. По результатам системно-биологического анализа показано, что, например, **тиамин**

необходим для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), кроветворения и репарации клеток и тканей. **Пиридоксин**-зависимые белки протеома необходимы для метаболизма аминокислот, синтеза АТФ, нейротрансмиттеров и клеточных мембран, витамин В₁₂, обладающий антитромботическими и нейропротективными свойствами, — для метаболизма липидов, кроветворения. Выявлены также многочисленные синергичные взаимодействия между витаминами В₁, В₆, В₁₂ [2].

Витамины группы В способствуют активации врожденного и приобретенного иммунного ответа, снижению уровня провоспалительных цитокинов, улучшению дыхательной функции, поддержанию целостности эндотелия, предотвращению гиперкоагуляции [3].

Особенно важно подчеркнуть **противовирусные эффекты витаминов группы В**. Анемия и дефицит витаминов С, D, В₆, В₁₂, фолатов и цинка ассоциированы с нарушениями иммунитета, большей частотой и тяжестью респираторных инфекций у пожилых боль-



Рисунок. Основные эффекты тиамина, пиридоксина, цианокобаламина при COVID-19

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат.

Figure 1. The main effects of thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in patients with COVID-19

ных [4]. Целесообразно использование витамина B₁₂ в профилактике гриппа [5]. Пантотеновая кислота, пиридоксин и тиамин способствуют более быстрому образованию антител к вирусу гриппа [6].

Включение в фармакотерапию COVID-19 витаминов группы В важно также потому, что большинство препаратов стимулируют выраженные ятрогенные потери витаминов, прежде всего — витамина B₆. Например, при клиническом применении ингибиторов циклооксигеназы нарушается метаболизм витамина B₆ [7], а антибактериальные, эстрогеновые препараты, иммуноподавляющие средства способствуют резкому выведению производных витамина B₆ [8].

Прием витаминов группы В при COVID-19 может осуществляться внутрь и парентерально. При приеме внутрь усвоение витаминов происходит в тонкой кишке и зависит от состояния микробиома кишечника. Ассоциированный с COVID-19 дисбиоз кишечника и легких приводит к усилению воспалительных реакций и стимулирует развитие «цитокинового шторма» через повышение активности *Toll*-рецепторов. В последнем случае не только облегчается инвазия коронавируса через стенку тонкой кишки, но и резко снижается усвояемость витаминов из кишечного транзита [9], поэтому при COVID-19, протекающем на фоне дисфункции кишечника, целесообразно парентеральное введение витаминов.

Одно из актуальных направлений современной фармакологии — целевая доставка лекарственных препаратов к месту действия. В частности, для витамина B₁₂ наиболее сложной, но в то же время крайне важной является задача его доставки в костный мозг, нервные клетки и т. д. В этом направлении инициирован ряд исследований, в частности, успешно выполнено инкапсулирование витамина B₁₂ в полимерные капсулы микронного размера [10].

Целью работы явились систематизация и анализ данных результатов фундаментальных и клинических исследований витаминов группы В при COVID-19 и других вирусных инфекциях (прежде всего гриппа), а также оценка участия в компенсации хронических коморбидных патологий (поражения печени и почек, сахарный диабет (СД), тромбофилия), отягощающих течение COVID-19, витаминов группы В.

Материалы и методы

Поиск информации для проведения систематического анализа проводился по базе данных *PubMed* и включал запросы по COVID-19 и вирусу гриппа по следующим ключевым словам: “*betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR influenza AND vitamin OR thiamine OR vitamin B₁ OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridox OR cyanocobalamin OR vitamin B₁₂ OR Cobalamin*” (1 943 ссылки); «влияние на функции печени» (*liver OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembol*) AND (*vitamin OR thiamine OR vitamin B₁ OR pyridoxine OR pyridoxal OR pyridox OR cyanocobalamin OR vitamin B₁₂ OR Cobalamin*) (46 501 ссылка); «высокогорный отек легких» (*Altitude sickness OR acute mountain sickness OR high altitude OR Chronic mountain*

sickness) (20 397 ссылок). Данные выборки литературы анализировались посредством методов топологического анализа данных, представленных на сайтах www.antifake-news.ru и www.bigdata-mining.ru

Результаты и обсуждение

Витамины группы В и COVID-19: результаты фундаментальных и клинических исследований

Витамины группы В ингибируют репликацию коронавируса SARS-CoV-2. При помощи хемореактивного скрининга 2 752 препаратов по анатомо-терапевтическо-химической классификации выявлены 20 микронутриентов, которые характеризуются умеренными противовирусными свойствами. Наибольшими противовирусными эффектами отличались ретиноиды, цитруллин, пантетин (производное витамина B₃), биотин (витамин B₇) и тиоктовая кислота. Другие витамины группы В (никотинамид, пиридоксин, рибофлавин и тиамин) также проявляли умеренные противовирусные эффекты [10].

По данным биохимических исследований показано, что витамин B₁₂ может ингибировать РНК-полимеразную активность вирусного белка *nsp12*, участвующего в репликации SARS-CoV-2. В структуре *nsp12* сайт связывания витамина B₁₂ перекрывается с таковым РНК, поэтому витамин B₁₂ может ингибировать активность вирусной РНК-полимеразы [11].

Оценены терапевтические перспективы использования тиамин для торможения «цитокинового шторма», сопровождающегося повышением провоспалительной активности Т-лимфоцитов Th-17. Одним из ключевых событий, приводящих к развитию «цитокинового шторма», является гиперактивация клеток Th-17 [12]. У пациентов с провоспалительным профилем крови (больные алкоголизмом) при лечении тиамин (200 мг в сутки в течение 3 нед.) наблюдалось снижение повышенного уровня провоспалительного интерлейкина (IL)-17, повышение уровня противовоспалительного IL-22 и снижение провоспалительного ответа макрофагов. Применение тиамин в дозах 79–474 мг в сутки может являться эффективной и безопасной мерой профилактики «цитокинового шторма» при COVID-19 [13].

В патофизиологии гипервоспаления при COVID-19 важную роль играет избыточная активация *Toll*-рецепторов липополисахаридных антигенов [14]. В эксперименте применение смеси витаминов B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₁₂ и С способствовало предотвращению у животных с моделированной липополисахарид-галактозаминовой острой респираторной дисфункцией от развития полиорганной недостаточности. Применение витаминов сопровождалось снижением уровней IL-6 и фактора некроза опухоли-α, а также ослаблением повреждений тканей печени и легких по данным гистологического исследования [15].

При включении витаминов группы В в комплексную фармакотерапию при COVID-19 отмечено существенное улучшение клинических исходов при амбулаторном лечении больных (*n* = 320; возраст —

51 ± 14 лет). Для пациентов с заболеванием средней тяжести в комплексную терапию были включены ингаляции симпатомиметического препарата (альбутерол) и глюкокортикостероида (будесонид), внутривенное введение тиамин (500 мг), сульфата магния (4 г), фолатов (1 000 мкг) и витамина B₁₂ (1 000 мкг). В результате такого лечения госпитализация потребовалась только 6 (1,9 %) из 320 пациентов; 1 (0,3 %) больной скончался [16]. Потребность в госпитализации и смертность от COVID-19, как правило, в несколько раз выше. Таким образом, при раннем назначении амбулаторной терапии, включающей тиамин и витамин B₁₂, отмечается снижение случаев госпитализации и смертности.

По данным когортного исследования показано, что при комбинировании витамина D (1 000 МЕ в сутки), магния (150 мг в сутки *per os*) и витамина B₁₂ (500 мкг в сутки) у пациентов старше 50 лет снижался риск перехода COVID-19 из средней в тяжелую форму. Прием витаминов назначался лицам, которые на момент поступления не нуждались в кислородной терапии. Без приема витаминов необходимость назначения кислородной терапии во время госпитализации возникла в 61,5 % случаев, а при использовании витаминов — в 17,6 % (отношение шансов (ОШ) — 0,13; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,03–0,59; $p = 0,006$) [17].

Участие витаминов группы В в компенсации хронических коморбидных патологий, отягощающих течение COVID-19

При наличии у пациента, страдающего COVID-19, ряда хронических заболеваний риск тяжелого течения и летального исхода повышается. Коронавирусная инфекция провоцирует усиление коагуляции крови, нарушения функции печени и гипертрофический ответ («цитокиновый шторм» в различных органах). Факторы риска смерти от COVID-19 включают наличие у пациента СД 2-го типа (СД-2), ишемической болезни сердца, ожирения, цереброваскулярных патологий, артериальной гипертензии. Наличие хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых лиц. Витамины группы В способствуют частичной компенсации коморбидных патологий [14]. В частности, повышение обеспеченности организма витаминами группы В необходимо для профилактики дисфункции печени, тромбофилии и последствий СД.

Противодействие поражению печени и почек

По результатам систематического анализа взаимосвязей между витаминным статусом и состоянием печени показано, что витамины B₁, PP, B₆, B₁₂, А, С, Е, фолаты и др. обладают значительными гепатопротективными свойствами [18].

Тиамин является одним из важных кофакторов синтеза АТФ. Недостаточность тиамин вызывает снижение АТФ в печени, уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов и холестерина в крови и, напротив,

увеличение лактата в крови, способствует уменьшению экспрессии глюкокиназы и синтазы жирных кислот в печени на фоне увеличения экспрессии карнитинпальмитилтрансферазы-1 и фосфоенолпируват-карбоксикиназы, что указывает на нарушения гликолиза, синтеза жирных кислот, β-окисления и глюконеогенеза [19]. Дефицит тиамин наблюдается при вирусном гепатите С и алкогольном поражении печени [20], т. н. печеночной энцефалопатии [21]. В эксперименте [22] при приеме тиамин снижалась гепатотоксичность свинца.

При ограничении потребления **витамина В₆** в рационе питания ухудшается синтез жирных кислот в клетках печени человека (линия HepG2) [23], при приеме пиридоксала ухудшается синтез олеиновой и арахидоновой жирных кислот, но повышаются синтез омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и липидный профиль. Пиридоксин необходим для поддержки метаболизма других микронутриентов, проявляющих гепатопротективные свойства, — фолатов, витамина B₃ (никотинамид), магния, селена, молибдоптерина [2] и снижения воспалительного поражения печени [24, 25].

У крыс с декстран-индуцированным колитом недостаточность фолатов и **витамина В₁₂** в диете вызывает макровезикулярный стеатогепатит, сопровождающийся активацией сигнального пути NF-κB, IL-1β, хемоаттрактантного белка повышением моноцитов MCP1 и снижением противовоспалительного IL-10 [26, 27]. В эксперименте показан гепатопротективный эффект витамина B₁₂ при провоспалительном поражении печени [28]. В клиническом исследовании показано, что уровни фолатов в сыворотке крови, зависящие от B₁₂, ассоциированы с тяжестью стеатогепатита ($n = 200$) [29]. Установлена взаимосвязь между уровнем витамина B₁₂ в сыворотке крови и выраженностью неалкогольной жировой болезни печени [30], а также положительные эффекты смеси витаминов D₃, B₁₂ и магния на функцию почек [31].

Противодействие тромбофилии

Известно, что COVID-19 провоцирует развитие тромбофилии или усиливает уже имеющийся у пациента протромботический профиль крови. При среднем и тяжелом течении COVID-19 у пациентов повышается склонность к образованию микротромбов в сосудах легких, которые с током крови достигают сосудов мозга, сердца, почек, печени, что усугубляет формирование полиорганной патологии.

Дефицит витаминов B₆, B₁₂, принципиально необходимых для метаболизма фолатов (витамин B₉), приводит к гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска тяжелых форм тромбофилии (особенно при хирургических вмешательствах) [32]. По результатам метаанализа эпидемиологических исследований подтверждено, что понижение уровня фолатов и витамина B₁₂ является независимым фактором риска венозных тромбозов [33]. Гипергомоцистеинемия и низкий уровень **витамина В₁₂** являются факторами риска цереброваскулярного тромбоза [34], который повышается при длительном пребывании

на большой высоте (перелет в самолете, дельтоплане, воздушном шаре, пребывание в горах на высоте > 2 000 м над уровнем океана), при этом витамины, способствующие снижению уровня гомоцистеина, полезны для предотвращения формирования тромбов при нахождении человека в высокогорных условиях [35]. При дотациях витаминов B_{12} (1 мг в сутки), B_6 (3 мг в сутки) и фолиевой кислоты (5 мг в сутки) снижались уровни гомоцистеина, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 [35]. При назначении **витамина B_6** улучшался метаболизм и микроциркуляция у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени [36]. По данным крупномасштабного рандомизированного исследования с участием пациентов с венозным тромбозом ($n = 2\,506$) и группы контроля ($n = 2\,506$) при дотациях витаминов риск венозного тромбоза снижался на 37 % (ОШ — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,57–0,70) [37].

Противодействие последствиям сахарного диабета

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с наличием у пациента СД. Характерная для СД-2 гипосаливация, обуславливающая ощущение сухости во рту, способствует усилению роста вирусных патогенов, в т. ч. SARS-CoV-2 [38]. Витамины группы В способствуют нормализации обмена жиров и углеводов, тем самым частично компенсируя СД-2.

По данным анализа протеомных эффектов **витамина B_6** , связывающегося с белками в виде пиридоксаль-5-фосфата выявлено, что витамин B_6 необходим для метаболизма аминокислот и синтеза АТФ (ответ на гипоксию, митохондриальный матрикс, метаболизм 2-оксоглутарата, пирувата и др.) По результатам клинических исследований показана перспективность препаратов пиридоксина для снижения воспаления, профилактики СД и сердечно-сосудистой патологии [2]. **Витамин B_{12}** оказывает положительное воздействие на метаболизм жиров (липопротеинов, холестерина), катаболизм короткоцепочечных жирных кислот, пищеварение, а дефицит витамина B_{12} является потенциально изменяемым фактором риска COVID-19 [39]. **Тиамин** способствует снижению гиперлактемии, что важно для оксигенации при течении SARS-CoV-2 на фоне СД [40].

Высотные болезни как частичная аналогия коронавирусной пневмонии и роли тиамина

Высотные болезни (высотная гипоксия, особенно высотный отек легких) могут служить частичным аналогом COVID-19, особенно на ранних стадиях. Многие из начальных симптомов COVID-19 (например, затрудненное дыхание, гипоксия крови) настолько напоминают высокогорный отек легких (ВОЛ), что необходима дифференциальная диагностика этих состояний.

Например, при сравнительном анализе ВОЛ и COVID-19 с помощью компьютерной томографии учитывались размер, количество, расположение, распределение, плотность и морфология поражения легких. Одиночные или множественные очаги непрозрач-

ности по типу «матового стекла» определялись с помощью компьютерной томографии и при ВОЛ, и при COVID-19. В то же время на ранних стадиях заболевания только для COVID-19 характерны фиброзные утолщения межлобулярных перегородок (т. н. *crazy paving pattern* — «сумасшедший паттерн мощения»). При развитии обеих патологий при ВОЛ отмечается увеличение облакообразных теней, в то время как при COVID-19 с большей вероятностью формируются поражения легких, параллельные направлению плевры, и бронхоэктазы, что может использоваться при дифференциальной диагностике [41].

Препаратом первого выбора для профилактики высотной болезни (T70.2 по МКБ-10 «Другое и неуточненное влияние большой высоты») является ацетазоламид, ингибитор карбоангидразы, усиливающий вентиляцию легких. Если у альпинистов в анамнезе отмечен ВОЛ, то рекомендуется нифедипин — сильное действующее сосудорасширяющее средство, снижающее давление в легочной артерии [42].

Ингибирование карбоангидразы в целом или специфическое ингибирование отдельных изоферментов карбоангидраз приводит к значительному метаболическому ацидозу вследствие усиления потерь бикарбоната почками. Возникающее при этом повышение парциального давления углекислого газа стимулирует центральные и периферические хеморецепторы, тем самым улучшает вентиляцию легких. Ингибирование карбоангидраз для респираторной стимуляции является общепринятой мерой профилактики острой горной болезни [43].

Витамины группы В (B_1 , B_2 , РР, B_6) участвуют в энергетическом метаболизме клеток, синтезе гемоглобина и других белков, переносящих кислород (B_6), развитии эритроцитов (B_6 , B_9 , B_{12}), важны для повышения обеспеченности тканей кислородом. Косвенно эти биохимические эффекты подтверждаются взаимосвязями между приемом витаминов и достигаемыми спортсменами результатами [44]. Еще в 1947 г. проведены исследования, по результатам которых показано влияние ограничительной диеты по тиамину и рибофлаvinу на ухудшение переносимости высоты и физической работоспособности при парциальном давлении кислорода, соответствующем пребыванию человека на высоте 4000–5000 м над уровнем моря [45].

Важно отметить, что **тиамин и его производные ингибируют различные карбоангидразы: СА-I, СА-II и СА-VI**. Значения констант ингибирования для тиамина и нескольких его производных составили 0,38–2,27 мкМ — для СА-I, 0,085–0,784 мкМ — для СА-II и 0,062–0,593 мкМ — для СА-VI. Ингибирование СА-II и СА-VI производными тиамина сопоставимо с действием используемых в клинической практике ингибиторов карбоангидраз (сульфонамидэтоксоламид, зонисамид, ацетазоламид) [46].

Тиамин и противодействие сепсису

Возникающие при коронавирусной инфекции гипоксия и интоксикация приводят к депрессии энергетических ресурсов клеток различных тканей, что

является основой для формирования полиорганной недостаточности. Тиамин является важным адаптогеном клеток, т. к. поддерживает **синтез АТФ** (митохондриальная α -кетоглутарат-дегидрогеназа, цикл Кребса, пируватдегидрогеназа, оксоглутарат-дегидрогеназа), **метаболизм углеводов** (гликолиз, метаболизм глюкозы, транскетолаза), **жиров** (α -окисление жирных кислот), **аминокислот** (катаболизм аминокислот с разветвленной цепью) и **крововетворение** (транспорт фолатов, дифференцировка клеток при гемопоэзе) [2].

При крайней степени дезадаптации клеток вследствие выраженной гипоксии, вирусемии, интоксикации развивается системная воспалительная реакция, приводящая к сепсису и в дальнейшем — к септическому шоку. Септический шок подразумевает повышение лактата в плазме крови > 2 ммоль / л (несмотря на адекватную инфузионную нагрузку) и гипотензию (артериальное давление в среднем < 65 мм рт. ст.). Согласно концепции **PIRO** (*Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction*), факторами риска сепсиса являются нарушения иммунитета, пожилой возраст, мужской пол, ожирение, алкоголизм и полигиповитаминозы (в т. ч. дефициты тиамин и других витаминов группы В) [47].

По данным клинических исследований показано, что при воздействии тиамин в фармакологических дозах (сотни миллиграммов) проявляются противовоспалительные свойства и снижается риск развития сепсиса. Низкие концентрации тиамин в крови у детей ($n = 202$) при поступлении в реанимацию ассоциированы с повышением концентрации С-реактивного белка (> 20 мг / дл) (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,13–4,17; $p = 0,02$) [48].

При применении тиамин улучшался клиренс лактата и снижалась смертность у пациентов с септическим шоком. Состояние больных, получавших тиамин ($n = 123$), сравнивалось с таковым у не получавших ($n = 246$) указанный витамин. Тиамин применялся внутривенно в течение 24 ч после поступления в стационар (средняя доза — 500 мг на 1 внутривенное введение, курс — 3–5 введений). При таком режиме применения тиамин повышался клиренс лактата (ОШ — 1,31; 95%-ный ДИ — 1,00–1,70) и снижался уровень смертности в течение 4 нед. (ОШ — 0,67; 95%-ный ДИ — 0,49–0,91) [49].

Воздействие тиамин на клиренс лактата может усиливаться витамином С (ОШ — 1,85; 95%-ный ДИ — 1,05–3,24) [50], поэтому для устранения сепсиса перспективно применять тиамин в составе сочетанной терапии, например, тиамин (200 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 4 дней или до выписки из отделения интенсивной терапии), витамин С (1 500 мг внутривенно каждые 6 ч) и гидрокортизон (50 мг каждые 6 ч в течение 7 дней или до выписки из интенсивной терапии с последующим снижением дозы в течение 3 дней) у пациентов с сепсисом. В отсутствие указанной терапии смертность при сепсисе составила 19 (40,4 %) из 47 больных, а при сочетанной терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон данный показатель снизился до 4 (8,5 %) из 47 больных (ОШ — 0,13; 95%-ный ДИ — 0,04–0,48; $p = 0,002$). Оценка органной недоста-

точности, связанной с сепсисом, снизилась у всех пациентов при терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон, прогрессирующей полиорганной недостаточности не наблюдалось ни у одного из пациентов. При терапии витаминами $B_1 + C +$ гидрокортизон также уменьшилось среднее время применения вазопрессоров (от $54,9 \pm 28,4$ (контроль) до $18,3 \pm 9,8$ ч; $p < 0,001$) [51].

Таким образом, витамины B_1 , B_6 и B_{12} представляют собой малоиспользуемый резерв для повышения адаптационных возможностей пациентов с COVID-19. В фармакологическом арсенале имеются лекарственные препараты, содержащие витамины группы В в дозах, превышающих суточную потребность здорового человека в десятки раз. Эти высокодозные препараты витаминов группы В обычно используются у лиц с неврологической или эндокринологической патологией. Воздействие витаминов групп В на обмен ацетилхолина, дофамина, серотонина и γ -аминомасляной кислоты, восстановление миелиновых оболочек нервов, торможение воспаления позволяет рассматривать их как перспективные препараты для терапии неврологических проявлений COVID-19. Кроме того, терапия витамином B_{12} способствует преодолению аносмии [52] — неврологического симптома, встречающегося у 80 % пациентов с COVID-19 [53].

По данным фундаментальных и клинических исследований показано, что высокие дозы витаминов группы В могут быть полезны также для патогенетической терапии коронавирусной инфекции. При терапии витаминами B_1 , B_6 и B_{12} замедляется репликация вирусов, проявляются гепатопротективные и противовоспалительные эффекты, снижается риск тромбофилии и «цитокинового шторма». Важные фармакологические эффекты тиамин заключаются в следующем:

- ингибирование карбоангидраз, способствующее преодолению гипоксии крови;
- противодействие развитию сепсиса (в частности, повышение клиренса лактата).

Эти жизненно важные эффекты использования витаминов группы В важны в первые дни заболевания, особенно при наличии у пациентов признаков хронического полигиповитаминоза В (СД-2, ожирение, тромбофилия, дисфункция печени и др.). В качестве инъекционного препарата может быть использован «Нейробион» (*Merck*, KGaA, Германия), в составе которого содержится тиамин (100 мг), пиридоксин (100 мг) и цианокобаламин (1 000 мкг) без добавления диэтиламина, бензилового спирта и лидокаина, который может стимулировать угнетение дыхания (особенно при гиперкопнии), головокружение, развитие аритмий [54].

Заключение

Полигиповитаминозы ассоциированы с нарушениями иммунитета и являются обязательными спутниками различных хронических заболеваний. COVID-19 развивается по 3 сценариям:

- бессимптомное течение;
- среднетяжелое течение (как обычное острое респираторное заболевание);

- тяжелое течение с формированием пневмонита, «цитокинового шторма» и полиорганной патологии.

Сценарий развития COVID-19 у конкретного пациента зависит не только от возраста, пола, группы крови (по системе АВ0), но и от общесоматического здоровья, зависящего от обеспеченности микронутриентами. В ряде стран витамины D и C уже введены в протоколы ведения пациентов с COVID-19, в то время как потенциал витаминов группы В пока в полной мере не оценен. Важность использования тиамина, пиридоксина и цианокобаламина при COVID-19 обусловлена поддержкой энергетического и кислородного метаболизма, противовирусными эффектами, компенсацией тромбоэмболии, нарушений функции печени и почек, СД — патологий, отягощающих COVID-19 (см. рисунок). Кроме того, высокодозная терапия тиамином способствует ингибированию карбоангидраз (улучшается вентиляция легких), при этом за счет увеличения клиренса лактата из крови снижается смертность от сепсиса.

Высокодозная терапия витаминами группы В короткими курсами (1–3 нед.) отличается хорошим профилем безопасности и может быть рекомендована для включения в комплексную терапию при COVID-19. Терапия витаминами группы В особенно актуальна для пожилых лиц с целью устранения гипергомоцистеинемии, профилактики тромбофилии и нарушений углеводного обмена.

Литература / References

- Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1181. DOI: 10.3390/nu12041181.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; (1): 40–51. Доступно на: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7> / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. [Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome]. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017; (1): 40–51. Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/7/7> (in Russian).
- Shakoor H., Feehan J., Mikkelsen K. et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2021; 144: 108–111. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.007.
- Hamer D.H., Sempertegui F., Estrella B. et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly Ecuadorians. *J. Nutr.* 2009; 139 (1): 113–119. DOI: 10.3945/jn.108.095091.
- Thaller G. [Vitamin B₁₂ in the prevention of influenza]. *Munch Med. Wochenschr.* 1957; 99 (52): 1977–1978 (in German).
- Axelrod A.E., Hopper S. Effects of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR-8 in rats. *J. Nutr.* 1960; 72 (3): 325–330. DOI: 10.1093/jn/72.3.325.
- Chang H.Y., Tang F.Y., Chen D.Y. et al. Clinical use of cyclooxygenase inhibitors impairs vitamin B-6 metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (6): 1440–1449. DOI: 10.3945/ajcn.113.064477.
- Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gromova O.A., Rebrov V.G. [Vitamins, macro- and microelements. Educational programs of the UNESCO Institute of Microelements]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О. и др. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14 (5): 654–665. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179 / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O. et al. [COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2020; 14 (5): 654–665. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179 (in Russian).
- Maierova L.A., Erokhina S.I., Pisani M. et al. Encapsulation of vitamin B₁₂ into nanoengineered capsules and soft matter nanosystems for targeted delivery. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2019; 182: 110366. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110366.
- Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B₁₂ may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020; 72 (10): 2112–2120. DOI: 10.1002/iub.2359.
- Barbieri A., Robinson N., Palma G. et al. Can beta-2-adrenergic pathway be a new target to combat SARS-CoV-2 hyperinflammatory syndrome? — Lessons learned from cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588724. DOI: 10.3389/fimmu.2020.588724.
- Vatsalya V., Li F., Frimodig J.C. et al. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: thiamine efficacy and safety, in-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv*. 2020.08.23.20177501 [Preprint. Posted: August 25, 2020]. DOI: 10.1101/2020.08.23.20177501.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Micronutrients against coronaviruses]. Chuchalin A.G. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
- Uckun F.M., Carlson J., Orhan C. et al. Rejuveinix shows a favorable clinical safety profile in human subjects and exhibits potent preclinical protective activity in the lipopolysaccharide-galactosamine mouse model of acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 594321. DOI: 10.3389/fphar.2020.594321.
- Procter B.C., Ross C., Pickard V. et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020; 21 (4): 611–614. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.260.
- Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S. et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B₁₂ in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020; 79–80: 111017. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111017.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лисицына Е.Ю. Гепатопротекторные свойства витаминов в прекоцепции и при беременности. *Земский врач*. 2011; (4): 23–28. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatoprotekturnye-svoystva-vitaminov-v-prekontseptsii-i-pri-beremennosti/viewer> / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lisitsyna E.Yu. [Hepatoprotective properties of vitamins in preconception and during pregnancy]. *Zemskiy vrach*. 2011; (4): 23–28. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatoprotekturnye-svoystva-vitaminov-v-prekontseptsii-i-pri-beremennosti/viewer> (in Russian).
- Hernandez-Vazquez A.J., Garcia-Sanchez J.A., Moreno-Arriola E. et al. Thiamine deprivation produces a liver ATP deficit and metabolic and genomic effects in mice: Findings are parallel to those of biotin deficiency and have implications for energy disorders. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2016; 9 (5-6): 287–299. DOI: 10.1159/000456663.
- Levy S., Herve C., Delacoux E., Erlinger S. Thiamine deficiency in hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (3): 543–548. DOI: 10.1023/a:1017907817423.
- Butterworth R.F. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab. Brain. Dis.* 2009; 24 (1): 189–196. DOI: 10.1007/s11011-008-9129-y.
- Wang C., Liang J., Zhang C. et al. Effect of ascorbic Acid and thiamine supplementation at different concentrations on lead toxicity in liver. *Ann. Occup. Hyg.* 2007; 51 (6): 563–569. DOI: 10.1093/annhyg/mem036.
- Zhao M., Ralat M.A., da Silva V. et al. Vitamin B-6 restriction impairs fatty acid synthesis in cultured human hepatoma (HepG2) cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304 (4): e342–351. DOI: 10.1152/ajpendo.00359.2012.
- Cheng C.P., Chen C.H., Kuo C.S. et al. Dietary choline and folate relationships with serum hepatic inflammatory injury markers in

- Taiwanese adults. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017; 26 (4): 642–649. DOI: 10.6133/apjcn.082016.03.
25. Hirsch S., Ponichick J., Avendano M. et al. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition.* 2005; 21 (2): 137–141. DOI: 10.1016/j.nut.2004.03.022.
 26. Harb Z., Deckert V., Bressenot A.M. et al. The deficit in folate and vitamin B₁₂ triggers liver macrovesicular steatosis and inflammation in rats with dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 84: 108415. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108415.
 27. Veber D., Mutti E., Tacchini L. et al. Indirect down-regulation of nuclear NF- κ B levels by cobalamin in the spinal cord and liver of the rat. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (6): 1380–1387. DOI: 10.1002/jnr.21599.
 28. Isoda K., Kagaya N., Akamatsu S. et al. Hepatoprotective effect of vitamin B₁₂ on dimethylnitrosamine-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31 (2): 309–311. DOI: 10.1248/bpb.31.309.
 29. Xia M.F., Bian H., Zhu X.P. et al. Serum folic acid levels are associated with the presence and severity of liver steatosis in Chinese adults. *Clin. Nutr.* 2018; 37 (5): 1752–1758. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.021.
 30. Koplay M., Gulcan E., Ozkan F. Association between serum vitamin B₁₂ levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Investig. Med.* 2011; 59 (7): 1137–1140. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31822a29f5.
 31. van Kempen T.A.T.G., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320 (1): e2–6. DOI: 10.1152/ajpendo.00474.2020.
 32. Sato K., Morofuji Y., Horie N. et al. Hyperhomocysteinemia causes severe intraoperative thrombotic tendency in superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (5): 104633. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104633.
 33. Zhou K., Zhao R., Geng Z. et al. Association between B-group vitamins and venous thrombosis: systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012; 34 (4): 459–467. DOI: 10.1007/s11239-012-0759-x.
 34. Taheraghdam A.A., Dalirakbari N., Khalili M. et al. Hyperhomocysteinemia, low vitamin B12, and low folic acid: Are risk factors of cerebral vascular thrombosis in northwest Iran? *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 16. DOI: 10.4103/1735-1995.178755.
 35. Kotwal J., Kotwal A., Bhalla S. et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: A randomized field trial. *Thromb. Res.* 2015; 136 (4): 758–762. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.08.001.
 36. Pereira E.N.G.D.S., Silveira R.R., Flores E.E.I. et al. Pyridoxamine improves metabolic and microcirculatory complications associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Microcirculation.* 2020; 27 (3): e12603. DOI: 10.1111/micc.12603.
 37. Vučković B.A., van Rein N., Cannegieter S.C. et al. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101 (3): 606–612. DOI: 10.3945/ajcn.114.095398.
 38. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020; 108: 104821. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821.
 39. Wee A.K.H. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B₁₂ deficiency an accomplice? *Med. Hypotheses.* 2021; 146: 110374. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110374.
 40. Gonçalves S.E.A.B., Gonçalves T.J.M., Guarnieri A. et al. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2. *J. Diabetes.* 2021; 13 (5): 413–419. DOI: 10.1111/1753-0407.13156.
 41. Li W., Li K., Zhang N. et al. [Differential diagnosis of high altitude pulmonary edema and COVID-19 with computed tomography feature]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2020; 37 (6): 1031–1036. DOI: 10.7507/1001-5515.202007043 (in Chinese).
 42. Maggiorini M. [Prevention and therapy of altitude sickness]. *Ther. Umsch.* 1993; 50 (4): 221–227 (in German).
 43. Schöni M.H. [Inhibition of renal carbonic anhydrase as a respiratory stimulant – an obsolete indication?] *Ther. Umsch.* 2000; 57 (6): 351–354. DOI: 10.1024/0040-5930.57.6.351 (in German).
 44. Williams M.H. Vitamin supplementation and athletic performance. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1989; 30: 163–191.
 45. Harris S.C., Ivy A.C., Friedemann T.E. Work at high altitude; the effect of training and dietary restriction of thiamin and riboflavin on altitude tolerance and physical efficiency for work at a simulated altitude of 15,000 feet. *Q. Bull. Northwest Univ. Med. Sch.* 1947 Summer; 21 (2): 135–151.
 46. Özdemir Z.Ö., Şentürk M., Ekinci D. Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2013; 28 (2): 316–319. DOI: 10.3109/14756366.2011.637200.
 47. McPeake J.M., Shaw M., O'Neill A. et al. Do alcohol use disorders impact on long term outcomes from intensive care? *Crit. Care.* 2015; 19 (1): 185. DOI: 10.1186/s13054-015-0909-6.
 48. Lima L.F., Leite H.P., Taddei J.A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93 (1): 57–61. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29078.
 49. Woolum J.A., Abner E.L., Kelly A. et al. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (11): 1747–1752. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000331.
 50. Byerly S., Parreco J.P., Soe-Lin H. et al. Vitamin C and thiamine are associated with lower mortality in sepsis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89 (1): 111–117. DOI: 10.1097/TA.0000000000002613.
 51. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest.* 2017; 151 (6): 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
 52. Derin S., Koseoglu S., Sahin C., Sahan M. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on olfactory function. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (10): 1051–1055. DOI: 10.1002/alr.21790.
 53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2020; 120 (11): 11–21. DOI: 10.17116/jnevro202012011111. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A. et al. [Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2020; 120 (11): 11–21. DOI: 10.17116/jnevro202012011111 (in Russian).
 54. Zaric D., Christiansen C., Pace N.L., Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD003006. DOI: 10.1002/14651858.CD003006.

Поступила: 18.02.21

Принята к печати: 22.03.21

Received: February 18, 2021

Accepted for publication: March 22, 2021

Информация об авторах / Author Information

Громова Ольга Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Центра технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833, Author ID: 94901, Author ID: 7003589812, WOS ID: J-4946-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Olga A. Gromova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and

Control", Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Department of Intelligent Systems, Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov; tel.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833, Author ID: 94901, Author ID: 7003589812, WOS ID: J-4946-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Торшин Иван Юрьевич — к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; научный руководитель Центра технологий хранения и анализа больших данных на базе Федерального государствен-

ного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Ivan Yu. Torshin, Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Department of Intellectual Systems, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Control", Russian Academy of Sciences, Academic Advisor, Center for storing and analyzing big data, National Center for Digital Economy, Moscow State University M.V.Lomonosov; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274, SPIN: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID: C-7683-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

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; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander 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; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Громова О.А. — написание статьи, анализ данных

Торшин И.Ю. — сбор и математическая обработка данных, написание статьи

Чучалин А.Г. — идея написания статьи, редактирование

Authors Contribution

Gromova O.A. — writing the article, data analysis

Torshin I.Yu. — collection and mathematical processing of data, writing the article

Chuchalin A.G. — the idea of the article, editing

Нейробион®

Витамины В₁+В₆+В₁₂

Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?

Первый нейротропный комплекс в мире!*

БЕЗ ЛИДОКАИНА!²



- Содержит терапевтические дозировки витаминов В₁, В₆ и В₁₂
- Инъекции и таблетки для ступенчатой терапии²
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон³
- Без лидокаина²
- 3 витамина в каждой форме²
- Применяется в 75 странах¹



* Первый зарегистрированный в мире лекарственный препарат с комбинацией витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Оригинальная разработка компании Merck на рынке с 1962 года.
1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейробион®: раствор для внутримышечного введения РУ ЛСР-004589/08, таблетки РУ ЛС-001540 grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 19.07.2017). 3. Tong H Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische andwedung hochdosierter B-vitamine-steinckopff. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97.

Информация для медицинских работников. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2} ✉

¹ 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

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

Резюме

Терапевтические возможности лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) за последние годы существенно расширились, в первую очередь — за счет появления новых комбинированных препаратов. Одной из часто используемых терапевтических опций, применяемых для лечения пациентов с частыми обострениями ХОБЛ, является тройная комбинация, включающая длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды, однако при назначении такой терапии врачи зачастую сталкиваются со снижением не только приверженности пациентов терапии, но и ее эффективности, при этом отмечается увеличение риска нежелательных явлений. В статье представлена актуальная на сегодняшний день информация по клинической эффективности и профилю безопасности фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата, доступной в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля, с помощью которой появилась возможность оптимизировать ингаляционную терапию у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тройная терапия, комбинированные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды, беклометазона дипропионат, гликопиррония бромид, формотерола фумарат.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 365–373. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-365-373

New triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalia V. Trushenko^{1,2} ✉

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

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

Abstract

Therapeutic options for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have significantly expanded in recent years, primarily due to market entry of new combination drugs. One of the commonly used therapeutic options for patients with frequent exacerbations of COPD is a triple combination, including LABA, LAMA and ICS, however, prescribing such therapy, doctors often face a decrease in treatment adherence, which ultimately leads to lack of effectiveness, as well as with an increased risk of adverse events. This article presents the current information on the clinical efficacy and safety profile of a fixed triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate, available as extrafine aerosol inhaler, allows to optimize inhalation treatment for patients with frequent exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, combined drugs, inhaled glucocorticosteroids, beclomethasone dipropionate, glycopyrronium, formoterol.

Conflict of interests. The authors state no conflict of interest.

Funding. This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals 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 Chiesi Pharmaceuticals LLC company. This publication has been produced with the support of Chiesi Pharmaceuticals LLC. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals LLC is not responsible for possible violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. New triple combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 365–373 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-365-373

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. При ХОБЛ развивается ремоделирование и утолщение стенок дистальных дыхательных путей, основу которых составляет изменение эпителия, образование слизистых пробок, накопление в слизистой клеток воспаления, гиперплазия гладких мышц и фиброз [2–4].

Воспалительный ответ индуцирует деструкцию легочной паренхимы, при этом нарушаются процессы нормального восстановления и защиты дистальных отделов дыхательных путей, что приводит к сужению просвета и ремоделированию малых дыхательных путей (МДП) [5].

Выраженность воспаления, фиброза и накопления экссудата в МДП коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, и, вероятно, определяет скорость прогрессирования снижения функции легких при ХОБЛ [2]. Кроме того, поражение МДП можно рассматривать как предиктор формирования и прогрессирования эмфиземы [3]. С тяжестью ХОБЛ также ассоциирована гиперсекреция слизи и закупорка МДП слизистыми пробками, что способствует поддержанию хронического воспаления [2, 3].

По данным ряда исследований продемонстрирована связь между функциональными признаками, отражающими дисфункцию МДП (появление «воздушных ловушек» и т. п.) и показателями 6-минутного шагового теста, частотой обострений, выраженностью одышки и общим статусом здоровья у больных ХОБЛ [6, 7], при этом преимуществом в лечении стабильной ХОБЛ обладают препараты, оказывающие значимое терапевтическое воздействие именно на указанный отдел респираторной системы.

По данным текущей версии Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*), подход к выбору терапии стабильной ХОБЛ на основании выраженности клинических проявлений и риска обострений сохраняется, хотя доказательная база в отношении выбора начальной терапии у пациентов с впервые выявленным заболеванием довольно ограничена. В отношении использования комбинаций с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) для начальной терапии в руководстве GOLD подчеркивается преимущество терапии длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) / иГКС по сравнению с монотерапией длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) у пациентов частыми обострениями и эозинофилией крови > 300 кл. / мкл [8], а также при наличии бронхиальной астмы (БА) в анамнезе [5].

В ходе дальнейшего наблюдения международными экспертами рекомендуется непрерывный монито-

ринг и оценка достижения основных целей в терапии ХОБЛ — уменьшение клинических симптомов (в первую очередь одышки) и снижение частоты обострений. Решение о выборе тактики усиления терапии зависит от преобладающей проблемы у пациента — сохранении / нарастании одышки и / или возникновения обострений. Алгоритмы в этих ситуациях несколько различаются, при этом в случае сочетания выраженной симптоматики и обострений следует проводить эскалацию терапии в соответствии с рекомендациями, направленными на снижение частоты обострений (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что представленная схема тактики ведения пациентов с ХОБЛ не зависит от их исходного подразделения на группы по классификации ABCD (GOLD) [5].

В руководстве также подчеркивается роль оценки эозинофилии крови в определении показаний к назначению комбинации иГКС / ДДБА, при этом в случае высокой частоты обострений (наличие ≥ 2 обострений средней тяжести / 1 госпитализации) в качестве порогового значения эозинофилии рекомендуется использовать показатель 100 кл. / мкл [9].

Представленная схема лечения стабильной ХОБЛ наглядно иллюстрирует, что независимо от преобладания одышки и / или обострений в качестве преобладающего клинического паттерна при эскалации терапии рекомендуется использование комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС [5].

Федеральные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ согласуются с рекомендациями экспертов GOLD, рассматривающих в качестве основных показаний к назначению тройной терапии повторные обострения при наличии у пациента БА и / или эозинофилии крови) и недостаточную эффективность предшествующей терапии иГКС / ДДБА и длительно действующими бронходилататорами [1]. Важное дополнение в отношении использования фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС внесены экспертами Российского респираторного общества в недавно опубликованной резолюции. В документе подчеркивается, что при использовании фиксированных комбинаций улучшается приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности терапии. При выборе той или иной комбинации рекомендуется учитывать форму доставки, периферическую легочную депозицию препарата, т. е. доставку лекарственного средства к МДП пациента с точки зрения как эффективности, так и безопасности (риска развития пневмоний) [10].

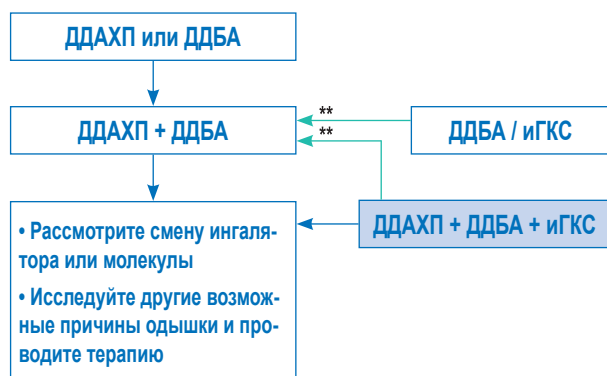
Таким образом, фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС уже заняли свою нишу как в официальных клинических рекомендациях, так и в реальной клинической практике зарубежных коллег. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат флутиказона фуроат (ФЛУ) / вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕК) в дозе 100 / 62,5 / 25 мг с 24-часовым действием (дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Элликта®) и препарат Тримбоу® (беклометазона дипропионат (БДП) /

1. Если ответ на стартовую терапию надлежащий, не меняйте лечение.

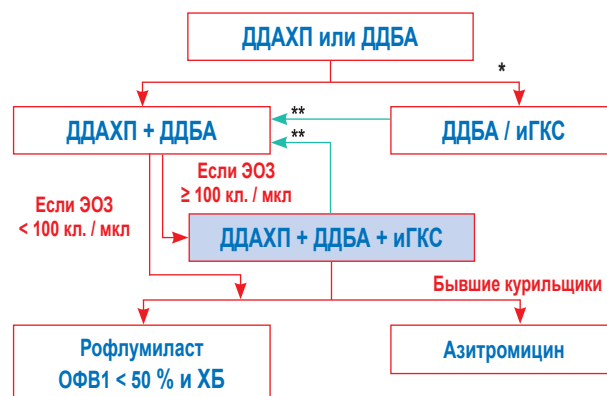
2. Если нет, то:

- Проверьте, сохраняются ли одышка или повторные обострения. Если сохраняются, следуйте алгоритму сохранения обострений.
- Найдите ячейку с текущей терапией пациента и следуйте алгоритму.
- Оцените ответ, скорректируйте терапию и проанализируйте результат коррекции.
- Данные рекомендации не зависят от классификации ABCD, применяемой при установлении диагноза

ОДЫШКА



ОБОСТРЕНИЯ



* Если ЭОЗ крови ≥ 300 кл. / мкл или ≥ 100 и ≥ 2 умеренных обострений ХОБЛ и / или 1 госпитализация по поводу обострения.

** Отменить иГКС или снизить дозу, если есть пневмония, иГКС назначены не по показаниям или ответ иГКС отсутствует.

Рис. 1. Алгоритмы эскалации терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сохраняющейся одышкой (слева) и / или обострениями (справа) [5]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ЭОЗ – эозинофилия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Escalation strategy for treatment patients with persistent dyspnea and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [5]

гликопиррония бромид (ГБ) / формотерола фумарат (ФОРМ) в дозе 100 / 10 / 6 мкг (отмеренная доза; соответствует доставленной дозе 87 / 9 / 5 мкг) соответственно, назначаемый дважды в день (дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ). В преддверии выхода на российский фармацевтический рынок нового препарата Тримбоу® крайне актуальным представляется обзор имеющейся на сегодняшний день доказательной базы по его использованию у пациентов с ХОБЛ.

Клиническая эффективность комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат

Одним из ключевых исследований, посвященных использованию тройной комбинации при ХОБЛ, явилось международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы TRILOGY, цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности БДП / ГБ / ФОРМ по сравнению с БДП / ФОРМ у пациентов с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения ($n = 1\,368$) [11].

У лиц, принявших участие в исследовании, за предшествующий год отмечены хотя бы 1 обострение ХОБЛ средней или тяжелой степени, снижение ОФВ₁ $< 50\%$ долж.; развернутая симптоматика ХОБЛ (≥ 10 баллов по оценочному тесту по ХОБЛ (COPD

Assessment Test – CAT), больные принимали двойные комбинации иГКС / ДДБА, иГКС + ДДАХП, или ДДБА / ДДАХП, или монотерапию ДДАХП. Важно подчеркнуть, что одним из критериев исключения в данном исследовании являлось наличие у пациента БА. Комбинация БДП / ГБ / ФОРМ 100 / 10 / 6 мкг назначалась в дозировке по 2 ингаляции 2 раза в день в течение 52 нед. В группе сравнения использовалась комбинация БДП / ФОРМ в дозе 100 / 6 мкг, так же в форме ДАИ, по 2 ингаляции 2 раза в день. Основными клиническими параметрами, оцениваемыми в исследовании, являлись динамика интенсивности одышки по шкале транзиторного индекса одышки, потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБД), качество жизни (КЖ) пациентов и частота обострений.

Достоверное уменьшение выраженности диспноэ по шкале транзиторного индекса одышки наблюдалось у больных обеих групп во время всех визитов со статистически значимой разницей между лечением в пользу тройной фиксированной комбинации на 4-й и 12-й неделях терапии.

Клинически значимое уменьшение одышки (≥ 1 балла по шкале транзиторного индекса одышки) наблюдалось более чем у 50 % больных обеих групп, при этом на 26-й неделе лечения отмечена достоверно более высокая доля таких пациентов в группе прини-

мавших БДП / ГБ / ФОРМ (57 % vs 52 % (отношение шансов – 1,28; 95%-ный ДИ – 1,03–1,59; $p = 0,027$).

К концу курса терапии у лиц, получавших комбинацию БДП / ГБ / ФОРМ, зафиксировано достоверное улучшение КЖ по сравнению с таковым в группе контроля (среднее различие составило –1,69 балла (95%-ный ДИ – (–3,2) – (–0,17)); $p = 0,029$). При этом доля пациентов с достоверным улучшением КЖ (определяемым как уменьшение общего балла по опроснику для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) на ≥ 4 единицы) на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ также была достоверно выше как на 26-й, так и на 52-й неделях лечения ($p < 0,001$).

До 26-й недели у пациентов, принимавших БДП / ГБ / ФОРМ, по сравнению с получавшими терапию БДП / ФОРМ, отмечены достоверно меньшая потребность в КДБД и бóльшая процентная доля дней, свободных от использования препаратов неотложной помощи. В дальнейшем статистически незначимая тенденция сохранялась.

В исследовании TRILOGY на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ выявлено достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 23 % ($p = 0,005$) и увеличение времени до 1-го обострения ($p = 0,020$). При этом более выраженное снижение частоты обострений (на 33 %) наблюдалось у пациентов, перенесших ≥ 2 обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (рис. 2) [11].

Согласно руководству GOLD, полученные результаты особенно актуальны по причине того, что основной конечной точкой для оценки эффективности терапии ХОБЛ, включающей иГКС, является именно влияние на обострения данного заболевания [5].

В РКИ III фазы TRINITY приняли участие пациенты с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ с выраженными симптомами (≥ 10 баллов согласно оценочному тесту по ХОБЛ), наличием ≥ 1 обострения за прошедший год на фоне приема стандартной терапии стабильной ХОБЛ (ДДБА, ДДАХП, иГКС двойной

комбинации или монотерапии ДДАХП). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 2 : 1 в одну из 3 групп: получавшие БДП / ГБ / ФОРМ в стандартной дозе ($n = 1\,078$); продолживших лечение тиотропия бромидом (ТИО) в дозе 18 мкг в сутки при помощи порошкового ингалятора ($n = 1\,057$) и получавших фиксированную комбинацию БДП / ФОРМ в дозе 100 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день с добавлением ТИО в дозе 18 мкг 1 раз в день в отдельном ингаляторе ($n = 538$) в течение 52 нед. [12].

Фиксированная тройная комбинированная терапия сопровождалась достоверным улучшением КЖ по SGRQ по сравнению с монотерапией ТИО во всех точках исследования (за исключением 26-й недели). Доля пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое снижение индекса SGRQ (≥ 4 баллов) при тройной терапии достоверно превышала таковую при монотерапии ДДАХП как через 26 нед. ($p = 0,0024$), и так и на 52-й неделе лечения ($p = 0,0019$), в то время как достоверных различий между использованием БДП / ГБ / ФОРМ и БДП / ФОРМ + ТИО не выявлено.

В общей популяции пациентов исследования частота развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ оказалась достоверно ниже, чем в группе монотерапии ТИО (относительный риск (ОР) – 0,80; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,69–0,92; $p = 0,0025$), но существенно не отличалась от частоты обострений при лечении БДП / ФОРМ и ТИО. При лечении БДП / ФОРМ / ГБ значительно увеличивалось время до 1-го среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с монотерапией ТИО (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,52–0,95; $p = 0,028$), при этом эффективность в профилактике обострений фиксированной тройной комбинации превосходила таковую при назначении свободной комбинации 3 препаратов в выборке пациентов, перенесших > 1 обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (ОР – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,51–1,00) [12].

В международном многоцентровом РКИ III фазы TRIBUTE проведена сравнительная оценка эффек-

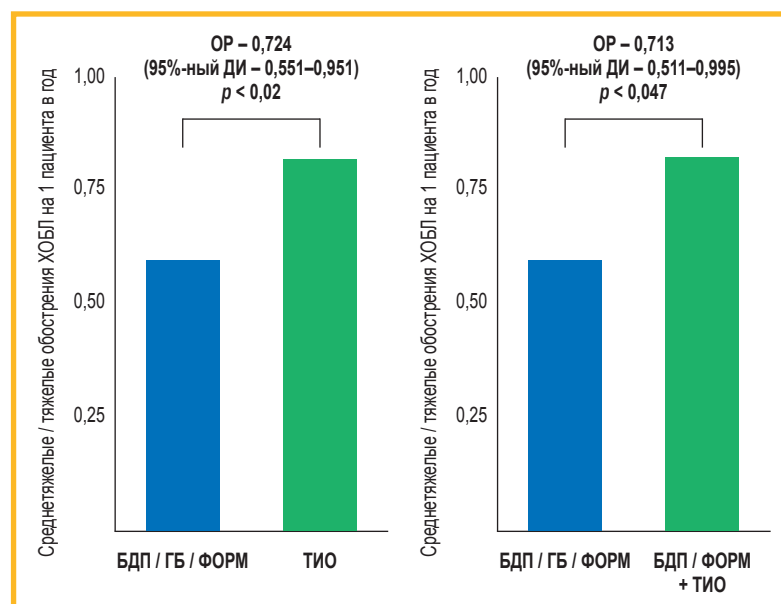


Рис. 2. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких на 1 пациента в год в группах терапии комбинациями беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат и беклометазона дипропионат / формотерола фумарат + тиотропия бромид по данным исследования TRILOGY [11]
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БДП – беклометазона дипропионат; ГБ – гликопиррония бромид; ФОРМ – формотерола фумарат; ТИО – тиотропия бромид; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Figure 2. Average frequency of moderate and serious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease per patient in one year for group with beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate and beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate according to TRILOGY research [11]

тивности и безопасности БДП / ГБ / ФОРМ и комбинации индакатерол (ИНД) / ГБ у пациентов ($n = 1\,532$) с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения, перенесших по крайней мере 1 среднетяжелое или тяжелое обострение в течение предыдущего года, несмотря на проводимую терапию двойными комбинациями иГКС / ДДБА, иГКС + ДДАХП или ДДБА / ДДАХП, или монотерапию ДДАХП [13].

В рамках данного исследования ОР развития обострений на фоне терапии БДП / ГБ / ФОРМ при сравнении с терапией ИНД / ГБ составил 0,848 (95%-ный ДИ — 0,723–0,995; $p = 0,043$) (рис. 3).

При оценке различных фенотипов ХОБЛ преимущества тройной терапии перед ДДБА / ДДАХП продемонстрированы не для всех пациентов — у больных с эмфизематозным фенотипом не выявлено существенных преимуществ тройной терапии перед ИНД / ГБ. Однако для пациентов с бронхитическим фенотипом при тройной терапии БДП / ГБ / ФОРМ частота обострений снижалась на 25 %, что позволяет говорить о преимуществах тройной терапии для лечения пациентов с ХОБЛ указанной категории [13].

В настоящее время опубликованы предварительные результаты крупного международного многоцентрового РКИ III фазы TRIVERSYTI, проведенного в Китае, Южной Корее и на Тайване. В рамках данного исследования проводилось сравнение тройной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ и будесонида (БУД) / ФОРМ в форме ДПИ у больных ХОБЛ ($n = 614$) с постбронходилатационным $ОФВ_1 < 50$ %, наличием за прошедший год ≥ 1 обострения, несмотря на проводимую монотерапию или терапию двой-

ными комбинациями. На 24-й неделе терапии у пациентов, получавших БДП / ГБ / ФОРМ, выявлено достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (ОР — 0,6; 95%-ный ДИ — 0,439–0,819; $p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе БДП / ГБ / ФОРМ также показано достоверное увеличение периода до 1-го обострения по сравнению с пациентами, получавшими БУД / ФОРМ (ОР — 0,561; 95%-ный ДИ — 0,407–0,772; $p < 0,001$) [14].

Влияние комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат на функциональные показатели

По результатам двойных слепых рандомизированных исследований продемонстрировано положительное влияние тройной фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ на функцию внешнего дыхания у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ограничением воздушного потока.

По данным исследования TRILOGY показано, что комбинация БДП / ФОРМ / ГЛИ превосходит таковую БДП / ФОРМ по влиянию на базальный уровень $ОФВ_1$ в среднем на 0,81 л (95%-ный ДИ — 0,052–0,109; $p < 0,001$) и $ОФВ_1$, измеренный через 2 ч после ингаляции, — на 0,117 л (95%-ный ДИ — 0,086–0,147; $p < 0,001$) [11].

При лечении фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ / ГБ на 52-й неделе выявлено достоверное увеличение $ОФВ_1$ до ингаляции бронходилататора в среднем на 0,061 л (95%-ный ДИ — 0,037–0,086; $p < 0,00001$) по сравнению с монотерапией ТИО, при этом различий по данному показателю между фиксированной тройной комбинацией и терапией БДП / ФОРМ + ТИО не выявлено [12].

В исследовании TRIVERSYTI на фоне лечения БДП / ГБ / ФОРМ по сравнению с БУД / ФОРМ отмечалось достоверное увеличение средних значений базального утреннего $ОФВ_1$ (0,055 л; $p < 0,001$) и $ОФВ_1$, измеренного через 2 ч после ингаляции (0,106 л; $p < 0,001$) [14].

Устройство доставки и профиль безопасности комбинации беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат

Одной из основных причин, вызывающих опасение у практического сообщества при выборе иГКС-содержащей терапии для лечения ХОБЛ, является повышение риска развития пневмонии. Несмотря на то, что этот эффект оценивается как класс-зависимый, в ряде публикаций представлены данные, демонстрирующие, что безопасность иГКС-содержащей терапии определяется собственно ГКС, применяемыми для лечения ХОБЛ, а также особенностями его доставки в нижние дыхательные пути.

При выборе конкретного препарата для лечения стабильной ХОБЛ следует учитывать, что поражение МДП с потерей терминальных бронхиол и площади альвеолярной поверхности играет ведущую роль при

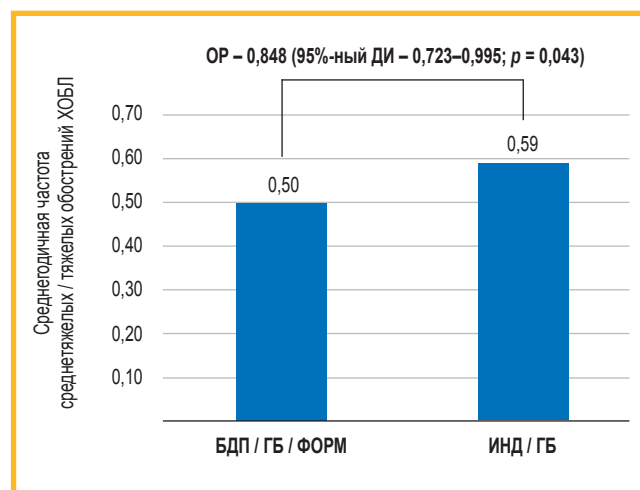


Рис. 3. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких на 1 пациента в год в группах терапии комбинациями беклометазона дипропионат / гликопиррония бромид / формотерола фумарат и индакатерол / гликопиррония бромид по данным исследования TRIBUTE [13]

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БДП — беклометазона дипропионат; ГБ — гликопиррония бромид; ФОРМ — формотерола фумарат; ИНД — индакатерол; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Figure 3. Average frequency of moderate and serious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease per patient in one year for group with beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate and indacaterol/glycopyrronium according to TRIBUTE research [13]

данном заболевании, независимо от тяжести бронхиальной обструкции [3, 15]. Кроме того, безопасность и эффективность любой ингаляционной терапии во многом определяется соотношением легочной и орофарингеальной депозиции, от которой, в частности, зависит частота местных побочных эффектов и абсорбция препарата в системный кровоток. Использование экстрамелкодисперсного аэрозоля в препарате Тримбоу® является залогом улучшения легочной депозиции на фоне снижения орофарингеальной депозиции [16]. Данная лекарственная форма и тип ингалятора позволяют получить легочную депозицию > 30 % вне зависимости от скорости вдоха, а при помощи «медленного» облачка аэрозоля уменьшается риск ошибок, связанных с координацией нажатия и вдоха при использовании аэрозольных ингаляторов [17].

D.Singh et al. опубликованы результаты *post-hoc*-анализа результатов основных РКИ, по данным которых изучалось воздействие комбинации БДП / ГБ / ФОРМ. Установлено, что частота развития нежелательных явлений при использовании данной комбинации не отличалась от таковой в группах сравнения с применением других лекарственных препаратов (50,8–61,4 % — для БДП / ГБ / ФОРМ vs 50,9 % — для БУД / ФОРМ, 55,8 % — для ТИО, 57,0 % — для БДП / ФОРМ + ТИО и 68,5 % — для ИНД / ГБ). Частота развития пневмонии при использовании фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ была низкой и за исключением группы ТИО существенно не различалась между пациентами, получающими разную терапию (2,3–3,2 % — для БДП / ГБ / ФОРМ и 2,1 % — для БДП / ФОРМ; 0,8 % — для ТИО, 1,5 % — для БДП / ФОРМ + ТИО и 3,2 % — для ИНД / ГБ) [18].

Преимущество фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ с этих позиций подтверждается недавно опубликованными результатами исследования O.S.Ustmani et al., в котором сравнивалась легочная депози-

ция 2 фиксированных тройных комбинаций у больных ХОБЛ ($n = 20$) с использованием методики функциональной респираторной визуализации (*functional respiratory imaging*), 3D-моделирования и результатов компьютерной томографии легких для вычисления данного показателя. При помощи функциональной респираторной визуализации показана сопоставимость результатов с таковыми, полученными при вентилиционной сцинтиграфии легких. Данная методика валидизирована и уже довольно широко используется для оценки легочной депозиции различных ингаляционных препаратов [19–22].

Согласно полученным результатам, общая легочная депозиция (центральная и периферическая), представленная в виде процентного соотношения от выпущенной дозы, для иГКС в составе фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ в форме ДАИ была выше ($35,9 \pm 6,7$ %) аналогичного показателя при использовании ингаляционного лекарственного препарата, содержащего ФЛУ / ВИЛ / УМЕК в форме ДПИ Элликта® ($23,3 \pm 4,6$ %). При этом для обоих препаратов легочная депозиция ДДБА ($36,7 \pm 6,8$ и $34,8 \pm 4,5$ %) и ДДАХП ($35,5 \pm 6,5$ и $35,0 \pm 5,3$ %) существенно не различались. Более высокий уровень легочной депозиции иГКС при использовании экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ обеспечивает меньшую вероятность местных и системных побочных эффектов, ассоциированных с применением препаратов данного класса [23].

Периферическая легочная депозиция всех 3 компонентов была существенно выше при использовании фиксированной комбинации БДП / ГБ / ФОРМ в форме ДАИ, при помощи которого создаются экстрамелкодисперсные частицы, по сравнению с ФЛУ / ВИЛ / УМЕК в форме ДПИ (иГКС: $24,5 \pm 5,1$ % vs $8,6 \pm 3,0$ %; ДДБА: $25,0 \pm 5,3$ % vs $18,2 \pm 3,9$ %; ДДАХП: $24,1 \pm 5,1$ % vs $16,8 \pm 4,9$ %) (рис. 4).

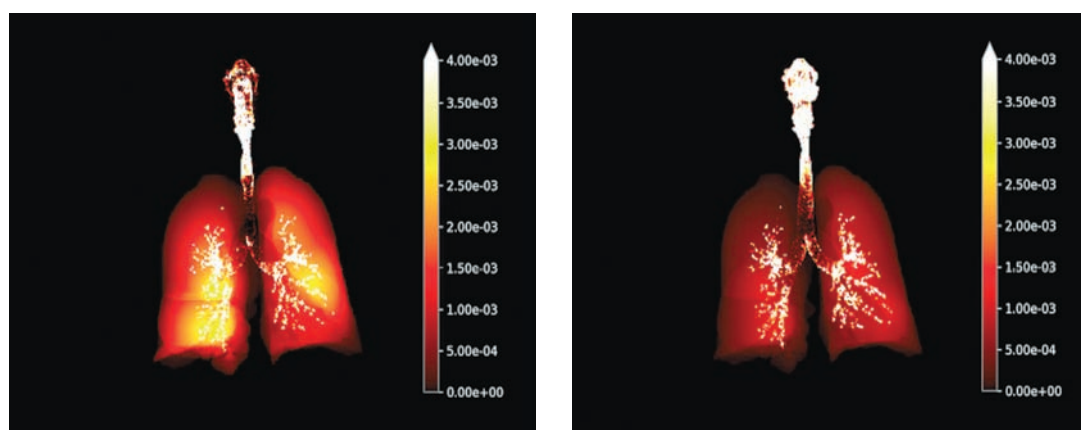


Рис. 4. Визуализация легочной депозиции ингаляционных лекарственных препаратов беклометазона дипропионата / гликопиррония бромид / формотерола фумарат (слева) и флутиказона фуорат / умеклидиний / вилантерол (справа) [23]

Примечание: светло-желтый оттенок — индикатор более высокой легочной депозиции (приводится для всех компонентов и всех дыхательных потоков по данным функционального респираторного моделирования).

Figure 4. Visualization of pulmonary deposition of inhaled drugs beclomethasone dipropionate/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate (left) and fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (right) [23]

Note: a light yellow shade is an indicator of a higher pulmonary deposition (given for all components and all respiratory flows according to the data of functional respiratory modeling).

Полученные результаты имеют особое значение именно при ХОБЛ, поскольку МДП являются основной локацией патологических изменений при данном заболевании [23].

По результатам исследования *S.Sonnappa et al.* на большой выборке пациентов с обструктивными заболеваниями легких показано, что назначение иГКС в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля ассоциировалось с меньшей вероятностью развития пневмонии (скорректированный ОР — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,37–0,97), а обострения основного заболевания (скорректированный ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,85–0,97) — с возникновением острых респираторных событий (скорректированный ОР — 0,9; 95%-ный ДИ — 0,86–0,94) по сравнению с использованием других лекарственных форм и молекул иГКС [24].

Согласно предварительным результатам крупного наблюдательного исследования TriOptimize (данные представлены для первых 1 017 пациентов, завершивших участие в исследовании), продемонстрированным в рамках конгресса Американского торакального общества (2020), отмечено, что при переводе больных ХОБЛ с терапии иГКС / ДДБА или тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, применяемой в разных ингаляторах, на фиксированную комбинацию БДП / ГБ / ФОРМ у пациентов в реальной клинической практике отмечается существенное улучшение КЖ и приверженности терапии. Сами авторы объясняют этот факт большими простотой и удобством использования ингаляционного устройства одного типа [25].

Заключение

В настоящее время возможности персонализированного подбора терапии у больных ХОБЛ существенно расширились за счет выхода на российский фармацевтический рынок новых комбинированных препаратов, при этом перед практическим врачом все чаще будет вставать выбор между двойной (ДДБА / ДДАХП) или тройной (ДДАХП / ДДБА / иГКС) комбинациями. В настоящее время уже накоплена существенная доказательная база в отношении преимуществ тройной терапии по влиянию на функциональные показатели, клинические симптомы и частоту обострений ХОБЛ [9, 12, 13].

По результатам *post-hoc*-анализа клинических исследований у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ и наличием в анамнезе частых обострений показана тенденция к увеличению периода до наступления летального исхода при использовании мелкодисперсной тройной комбинации (ОР — 0,71; 95%-ный ДИ — 0,50–1,02; $p = 0,066$) по сравнению с длительно действующими бронхолитическими препаратами без применения иГКС. В рамках того же исследования показано достоверное снижение риска фатальных событий, напрямую не ассоциированных с респираторной системой, что объясняется снижением риска сердечно-сосудистых событий на фоне более стабильного течения ХОБЛ (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,43–0,97; $p = 0,037$) [26].

Основным фактором, ограничивающим использование иГКС при ХОБЛ, является увеличение частоты случаев пневмонии на фоне применения данной терапии. Для минимизации рисков, связанных с использованием иГКС, рекомендуется использовать экстрамелкодисперсные препараты, а также иГКС со слабым системным действием [10].

Таким образом, новый комбинированный препарат для лечения ХОБЛ — фиксированная комбинация БДП / ГБ / ФОРМ 100 / 10 / 6 мкг, выпускаемая в форме ДАИ, при помощи которого создаются экстрамелкодисперсные частицы (Тримбоу®), отвечает современным требованиям к клинической эффективности и профилю безопасности препаратов для лечения стабильной ХОБЛ, при этом возможности практических врачей при выборе оптимальной комбинации существенно расширяются.

Литература

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
3. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12931-019-1017-y.
4. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
6. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S.J. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1465-9921-14-42.
7. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93 (1): 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
9. 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.
10. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374.
11. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. COPD*. 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
12. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
13. 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.
14. Georges G., Zheng J.P., Li Z. et al. Effect of extra-fine triple therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (PMDI) on exacerbations in East Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI study. *Chest*. 2020; 158 (4, Suppl.): A1785–1786. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.1557.
 15. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
 16. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
 17. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 18. Singh D., Fabbri L.M., Corradi M. et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900235. DOI: 10.1183/13993003.00235-2019.
 19. De Backer J.W., Vos W.G., Vinchurkar S.C. et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010; 257 (3): 854–862. DOI: 10.1148/radiol.10100322.
 20. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
 21. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
 22. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 23. Usmani O.S., Scichilone N., Mignot B. et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2433–2440. DOI: 10.2147/COPD.S269001.
 24. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
 25. Hovelmann R., Georges G., Bahari Javan S. et al. TriOptimize VI: The use of extrafine single inhaler triple therapy improves adherence to treatment in patients with COPD – Real-world evidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4303. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4303.
 26. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI: 10.1183/13993003.01230-2018.
 5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
 6. Hersh C.P., Washko G.R., Estépar R.S.J. et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 42. DOI: 10.1186/1465-9921-14-42.
 7. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93 (1): 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
 8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
 9. 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.
 10. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M. et al. [Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374 (in Russian).
 11. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. COPD*. 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
 12. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
 13. 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.
 14. Georges G., Zheng J.P., Li Z. et al. Effect of extra-fine triple therapy with beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB) pressurized metered dose inhaler (PMDI) on exacerbations in East Asian patients with COPD: the TRIVERSYTI study. *Chest*. 2020; 158 (4, Suppl.): A1785–1786. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.1557.
 15. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (8): 591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
 16. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
 17. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
 18. Singh D., Fabbri L.M., Corradi M. et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900235. DOI: 10.1183/13993003.00235-2019.
 19. De Backer J.W., Vos W.G., Vinchurkar S.C. et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology*. 2010; 257 (3): 854–862. DOI: 10.1148/radiol.10100322.
 20. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
 21. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
 22. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.

Поступила: 26.03.21
Принята к печати: 15.04.21

References

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
3. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 49. DOI: 10.1186/s12931-019-1017-y.
4. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206 (in Russian).
20. Kappeler D., Sommerer K., Kietzig C. et al. Lung deposition of fluticasone propionate/formoterol administered via a breath-triggered inhaler. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA522. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA522.
21. Müllinger B., Brand P., Fischer A. et al. Intra-pulmonary deposition of two different tobramycin formulations. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 1): S53 (Abs. 198). Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/82229439.pdf>
22. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.

23. Usmani O.S., Scichilone N., Mignot B. et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2433–2440. DOI: 10.2147/COPD.S269001.
24. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
25. Hovelmann R., Georges G., Bahari Javan S. et al. TriOptimize VI: The use of extrafine single inhaler triple therapy improves adherence to treatment in patients with COPD – Real-world evidence. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4303. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4303.
26. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI: 10.1183/13993003.01230-2018.

Received: March 26, 2021

Accepted for publication: April 15, 2021

Информация об авторах / 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), ведущий научный сотрудник 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 First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natalia V. Trushenko, Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (50 %)

Трушенко Н.В. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (50 %)

Authors Contribution

Avdeev S.N. — writing the text of the manuscript, discussion and manuscript editing (50%)

Trushenko N.V. — writing the text of the manuscript, discussion and manuscript editing (50%)



Тримбоу®

**ОТСУТСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ БОЛЕЕ ЧЕМ
У 90% ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТРИМБОУ®***

**Первый и единственный препарат с экстрамелкодисперсной¹ тройной
фиксированной комбинацией действующих веществ**

Тримбоу® предназначен для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при недостаточной эффективности лечения комбинацией ИГКС и ДДБА¹ или комбинацией ДДБА и ДДАХ², или ДДАХ³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРИМБОУ®

ру ЛП-006909-090421 от 09.04.2021. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Беклометазон + Гликопиррония бромид + Формотерол. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: аэрозоль для ингаляций дозированный. 1 отмеренная доза содержит: беклометазона дипропионата, безводный - 100 мкг, гликопиррония бромид - 10 мкг и формотерола фумарата дигидрат - 6 мкг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: препарат показан для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких при недостаточной эффективности лечения комбинацией ингаляционных ГКС и β₂-адреномиметиков длительного действия (для контроля над симптомами и профилактики обострений). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ препарата. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: При врожденном и приобретенном удлинении интервала QT, тиреотоксикозе, сахарном диабете, феохромоцитоме, нескорректированной гипокалиемии, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, активном или латентном туберкулезе легких, грибковых и вирусных инфекциях дыхательных путей. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Препарат Тримбоу® следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для пациентки превышает потенциальный риск для плода. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии препаратом Тримбоу® с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Тримбоу® предназначен только для ингаляционного введения. Рекомендованная и максимальная доза составляет 2 ингаляции 2 раза в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями были: кандидоз полости рта, мышечные спазмы и сухость в полости рта. Полный перечень нежелательных явлений представлен в инструкции для медицинского применения. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре от 2 до 8°C, в защищенном от солнечных лучей месте, вдали от нагревательных приборов. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 22 месяца. Не использовать после даты, указанной на упаковке. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Баллончик находится под давлением: не подвергать воздействию высокой температуры (выше 50°C), не протыкать, не бросать в огонь, даже пустой. В пределах указанного срока годности пациенты могут хранить применяемый препарат при комнатной температуре (не выше 25°C) в течение 4 месяцев. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке. Хранение применяемого препарата в холодильнике недопустимо! Полный перечень особых указаний представлен в инструкции для медицинского применения.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

* Singh et al. - International Journal of COPD 2017;12 2917-2928

1. ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Тримбоу®, ру ЛП-006909-090421 от 09.04.2021
2. Papi et al. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. 3. Vestbo et al. Lancet 2017 May 13;389(10082): 1919-1929.

ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА - длительно действующие β₂-агонисты;
ДДАХ - длительно действующие антихолинергические препараты.

Кашель в постковидный период: клинические наблюдения

О.В.Фесенко

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

Резюме

Среди обширных проявлений постковидного синдрома нередко встречается кашель. Большинство исследователей трактуют его характер как постинфекционный. У части больных постинфекционный кашель приобретает продуктивный характер и для эффективного лечения требуется комбинированная мукоактивная терапия. Также с начала пандемии в литературе накопилось достаточно клинических наблюдений спонтанного пневмоторакса. Риск этого осложнения присутствует даже у пациентов, неотягощенных хроническими заболеваниями легких, а также при самостоятельном дыхании. Изучение механизмов развития спонтанного пневмоторакса при COVID-19 необходимо для разработки дальнейших терапевтических и профилактических мероприятий. Тракционные бронхоэктазы встречаются в 27–52,5 % случаев новой коронавирусной инфекции (НКИ). Изменение структуры бронхов предрасполагает к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям. Респираторная вирусная инфекция в прошлом рассматривалась в качестве триггера бронхиальной астмы (БА), однако в отношении НКИ существуют разногласия, при этом благодаря особому профилю воспаления, который предохраняет больных БА от НКИ, БА рассматривается в качестве защитного фактора при COVID-19. У некоторых больных, перенесших COVID-19, кашель обусловлен гипервентиляционным синдромом, для объяснения которого предложена гипотеза о нарушении дыхательного контроля. В работе представлены клинические наблюдения, иллюстрирующие широкий круг патологических состояний, сопровождающихся кашлем. Обсуждаются возможные взаимосвязи кашля с перенесенной НКИ.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, кашель, пневмоторакс, бронхоэктазы, бронхиальная астма, гипервентиляционный синдром.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование и спонсорская поддержка. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк».

Добровольное информированное согласие. От пациентки М. получено письменное информированное добровольное согласие (от 15.03.21) на публикацию описания клинического случая, результатов его обследования и лечения. От всех пациентов получено согласие на использование медицинских данных без указаний персональных.

Для цитирования: Фесенко О.В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 375–382. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382

Cough in the post COVID period: clinical examples

Oxana V. Fesenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

Among the extensive list of manifestations of post COVID syndrome, cough is often found. Most researchers interpret its character as post infection. In some patients, post infection cough becomes productive, and combined mucoactive therapy is required for effective treatment. Since the onset of the pandemic, clinical descriptions of spontaneous pneumothorax have accumulated in the literature. The risk of this complication is present even in patients who are not burdened with chronic lung diseases, as well as those who are breathing spontaneously. The study of the mechanisms of development of spontaneous pneumothorax in COVID-19 is necessary for the development of further therapeutic and preventive measures. Traction bronchiectasis occurs in 27 – 52.5% of cases of new coronavirus infection. Changes in the structure of the bronchi predispose to chronic cough and recurrent infections. Respiratory viral infection has been considered in the past as a trigger for bronchial asthma. There is controversy over the new coronavirus. Asthma has been suggested as a protective factor in COVID-19, due to the specific inflammation profile that protects patients. In some patients who have had COVID-19, the cough is due to hyperventilation syndrome. To explain it, a hypothesis of impaired respiratory control was proposed. The paper presents clinical examples illustrating a wide range of pathological conditions accompanied by cough. Possible relationships between cough and previous coronavirus infection are discussed.

Key words: COVID-19, post COVID syndrome, cough, pneumothorax, bronchiectasis, asthma, hyperventilation syndrome.

Conflict of interests. Conflict of interest is not declared by the author.

Funding. The article was prepared with the financial support of the company “Glenmark”.

Voluntary informed consent. Written informed voluntary consent was obtained from patient M. (dated 03.15.21) for the publication of a description of the clinical case, the results of the examination and treatment. Consent was obtained from all patients to use medical data without specifying personal ones.

For citation: Fesenko O.V. Cough in the post COVID period: clinical examples. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 375–382 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382

В декабре 2019 г. мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Медицинским сообществом предприняты беспрецедентные усилия, направ-

ленные на интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания и разработку новых средств его профилактики и лечения.

По мере распространения SARS-CoV-2 и наблюдения за долгосрочными проявлениями заболевания стали накапливаться доказательства того, что у подавляющего большинства пациентов симптомы острого периода сохраняются в течение нескольких месяцев, однако у некоторых появляются новые. До сих пор не сформировано единого мнения относительно терминологии и клинического определения этого нового состояния, которое чаще описывается как постковидный синдром, или длительный COVID [1, 2].

Среди многочисленных проявлений постковидного синдрома особое место занимает кашель. По частоте встречаемости он является 2-м после лихорадки признаком острого периода заболевания. Жалобы на кашель предъявляют 59–82 % больных [3]. По данным проспективного анализа, выполненного через 100 дней после острого периода, продемонстрировано сохранение симптома у 17 % больных [4]. Большинство исследователей характер этого кашля трактуется как постинфекционный, при этом подчеркивается необходимость дальнейшего изучения его природы [5–7].

Приведенные клинические наблюдения свидетельствуют о многочисленных патофизиологических изменениях, характерных для постковидного синдрома, способных провоцировать различный по своим характеристикам кашель.

Постинфекционный кашель

«Входными воротами» НКИ является эпителий верхних дыхательных путей, поэтому кашель признан характерным признаком заболевания. Отмечается его разнообразие по срокам возникновения, продолжительности и характеру [3]. Чаще всего при НКИ провоцируется сухой мучительный кашель, однако у части больных он приобретает продуктивный характер.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент С. 66 лет (1954 года рождения) 10.02.21 обратился к пульмонологу с жалобами на кашель с выделением слизистой мокроты, потливость, быструю утомляемость.

Курит в течение 46 лет по 1/2 пачки сигарет в сутки. До декабря 2020 г. жалоб со стороны органов дыхания не предъявлял.

В декабре 2020 г. перенес НКИ легкого течения, подтвержденную положительным тестом на вирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), лечился амбулаторно. Температура стойко нормализовалась с середины января 2021 г., но сохранялся кашель — вначале сухой, в течение последних 2 нед. — влажный, с выделением умеренного количества слизисто-гнойной мокроты. Наблюдался терапевтом. Выполнена компьютерная томография (КТ), по данным которой выявлены очаговые уплотнения в легких, предположительно фиброзного ряда. Убедительных данных за наличие инфильтративных изменений не получено.

По данным общеклинического анализа крови — лейкоцитоз ($11 \times 10^9 / л$), повышение скорости оседания эритроцитов до 34 мм / ч. По назначению терапевта проведено

2 курса антибактериальной терапии (левофлоксацин, цефтриаксон) — без существенного эффекта.

При осмотре состояние больного удовлетворительное. Сознание не нарушено. Кожный покров — обычной окраски и влажности. При аускультации обращали на себя внимание многочисленные незвучные влажные и сухие хрипы в обоих легких на фоне жесткого дыхания. Сатурация кислородом (SpO_2) — 98 %. С учетом принадлежности больного к группе риска по раку легкого (длительный стаж курения) принято решение о проведении диагностической бронхоскопии, по результатам которой выявлено сужение за счет отека бронхов с обеих сторон, наличие слизисто-гнойного умеренно вязкого секрета в просвете бронхиального дерева. Выполнена санация. Взят смыв на атипичные клетки, проведены микробиологическое исследование, ПЦР-диагностика туберкулеза. Этиологически значимые бактериальные патогены не выявлены.

Состояние расценено как проявление постинфекционного (затяжного) кашля, хотя нельзя полностью исключить и дебют хронического бронхита.

Пациенту назначен препарат Аскорил в таблетированной форме, на фоне приема которого через 8 дней отмечена положительная динамика — кашель существенно уменьшился, улучшилось общее самочувствие.

Согласно федеральным рекомендациям по ведению НКИ, в комплексную терапию бронхита должны быть включены мукоактивные, бронхолитические и прочие средства [8].

Комбинированные мукоактивные препараты многочисленны. Один из них — Аскорил — содержит сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин. При воздействии β_2 -агониста сальбутамола расслабляются гладкие мышцы бронхов, предупреждается и купируется бронхиальная обструкция, увеличивается жизненная емкость легких*. Кроме того, при воздействии сальбутамола уменьшается проницаемость капилляров, что способствует снижению отека тканей, замедляется выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, что также предупреждает и ограничивает воспалительный отек в слизистой оболочке бронхов [9]. Бромгексин является мукокинетическим препаратом, при воздействии которого обеспечивается адекватное выведение мокроты, улучшаются ее реологические свойства и эвакуаторная функция бронхов [10]. При воздействии гвайфенезина уменьшается поверхностное натяжение и адгезивные свойства бронхиального секрета, снижается его вязкость, увеличивается объем мокроты и облегчается эвакуация из дыхательных путей. Гвайфенезин обладает важным дополнительным действием — мягким успокаивающим эффектом [11].

Острый кашель как проявление спонтанного пневмоторакса

С начала пандемии в литературе стали накапливаться клинические описания спонтанного пневмоторакса. Подчеркивалось, что это редкое осложнение COVID-19, а в большинстве зарегистрированных случаев пневмоторакса отсутствуют традиционные

* ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт: <https://grls.rosminzdrav.ru>

факторы риска, описанные ранее (возраст — 10–30 лет, принадлежность к мужскому полу, особенности конституции), или фоновые заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, дефицит α_1 -антитрипсина, травма) [12].

Возможно, основу взаимосвязи COVID-19 и спонтанного пневмоторакса составляют несколько механизмов. Формирование кист в легочной ткани при НКИ впервые отмечено в Китае в начале пандемии и впоследствии подтверждено результатами исследований, по данным которых продемонстрирована прогрессия изменений от участков консолидации до буллезной перестройки. Описаны случаи формирования кист у пациентов, не получавших респираторной поддержки, следовательно, баротравма в качестве причины их формирования была исключена [13].

По результатам ретроспективных исследований у пациентов, переносящих COVID-19, показано, что пневмоторакс наблюдается в 1 % случаев, при которых требуется госпитализация, в 2 % случаев — в отделения интенсивной терапии [14]. На сегодняшний день анализ самого большого числа случаев спонтанного пневмоторакса у пациентов с COVID-19, включая неинтубированных больных, выполнен в Великобритании. По результатам анализа подтверждено, что риск этого осложнения присутствует даже у лиц, неотягощенных хроническими заболеваниями легких. Пневмоторакс диагностирован также при самостоятельном дыхании [15].

Варианты взаимосвязи спонтанного пневмоторакса с НКИ условно разделены на 3 категории. К острым проявлениям отнесен пневмоторакс, который достоверно являлся осложнением COVID-19 и не был случайной ассоциацией этих двух состояний. Все пациенты этой группы были старше 40 лет и в подавляющем большинстве — без фоновой патологии органов дыхания до COVID-19. Больные были госпитализированы в отделение неотложной помощи в связи с вирусной инфекцией. Кашель, одышка и боль в груди отмечались практически во всех случаях, тахипноэ и гипоксемия являлись частыми, но не обязательными симптомами. На 7-й и 10-й дни после дебюта пневмоторакса 2 пациента этой группы скончались.

Пневмоторакс, развившийся в общетерапевтическом или пульмонологическом отделении ($n = 14$), условно обозначен как стационарный, в 11 из 14 случаев респираторная поддержка не проводилась, неинвазивную вентиляцию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях на момент постановки диагноза получали 3 пациента. В 3 (21 %) случаях отмечен летальный исход, а средняя продолжительность пребывания в стационаре выживших больных составила 35 дней.

Группу инвазивной респираторной поддержки составили 38 пациентов, перенесших в общей сложности 39 эпизодов пневмоторакса во время проведения инвазивной искусственной вентиляции легких; 12 больным потребовалась дополнительная экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Развитие пневмоторакса при НКИ ранее считалось серьезным прогностическим маркером [16, 17],

однако результаты работы [15] это мнение опровергают. Общая выживаемость при COVID-19 составила 63,1 % (по данным, полученным из Великобритании, аналогичный показатель составил 41 %). Таким образом, получено предостережение от прогностического нигилизма в контексте пневмоторакса при COVID-19 и настоятельные рекомендации его активного лечения. Подчеркивается, что дренирование грудной клетки при пневмотораксе необходимо рассматривать как процедуру, при которой генерируется инфицированный аэрозоль, поскольку доказано присутствие вирусной РНК SARS-CoV-2 в плевральной жидкости. Поэтому во время манипуляций на органах грудной клетки (ОГК) важно строго соблюдать меры профилактики [15].

Изучение механизмов развития спонтанного пневмоторакса при COVID-19 необходимо для разработки дальнейших терапевтических и профилактических мероприятий.

Приводится клинический пример развития спонтанного пневмоторакса после перенесенной НКИ легкого течения.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка М. 43 лет (1977 года рождения) госпитализирована 27.11.20 в отделение торакальной хирургии с жалобами на выраженный сухой кашель, боль в правой половине грудной клетки.

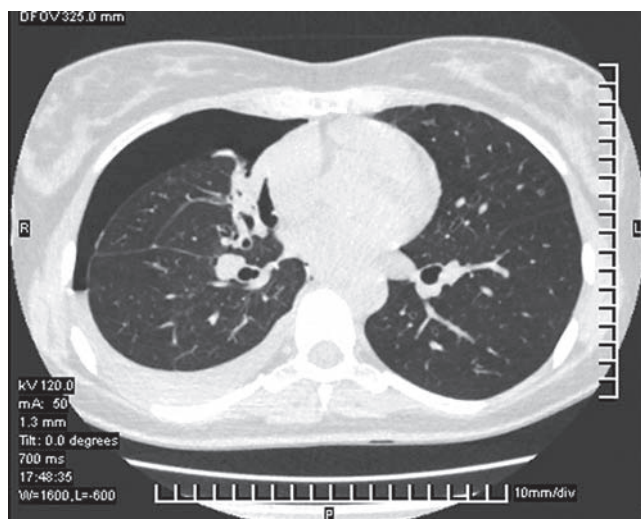
В анамнезе хронические заболевания органов дыхания отсутствуют. Не курит. Последняя КТ ОГК выполнена 19.12.18, по данным которой очаговых, деструктивных и инфильтративных изменений не выявлено.

В августе 2020 г. больная перенесла НКИ легкого течения, подтвержденную положительным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2, лечилась амбулаторно. Состояние нормализовалось к середине сентября 2020 г., пациентка приступила к работе.

С 21.11.20 появились жалобы на сухой кашель. К 24.11.20 на фоне надсадного кашля появились боли в правой половине грудной клетки, в подлопаточной области справа с иррадиацией в правое плечо. При обращении к врачу состояние расценено как проявление остеохондроза, рекомендована консультация мануального терапевта. На фоне массажа отмечено ухудшение самочувствия в виде резкого усиления боли, в связи с этим пациентка была экстренно госпитализирована.

При осмотре — состояние средней степени тяжести. Сознание не нарушено. Кожный покров обычной окраски и влажности. Правая половина грудной клетки отстает при дыхании, перкуторно над ней — легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание справа резко ослабленное, слева — везикулярное. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 19 в минуту, SaO_2 — 96 %. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 96 в минуту. Артериальное давление (АД) — 130 / 70 мм рт. ст.

По данным КТ ОГК от 27.11.20 — большое количество газа и жидкости (до 700 мл) в правой плевральной полости. Паренхима средней и частично нижней доли правого легкого коллабирована за счет компрессии. На этом фоне свежих очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани достоверно не отмечается. В субплевральных отделах обоих легких — единичные мелкие очаги уплотнения



фиброзного характера. Бронхиальное дерево проходимо, **Рис. 1. Компьютерная томограмма больной М. от 27.11.20**
Figure 1. Computed tomography of the patient M., 27.11.20

стенки бронхов не утолщены, содержимого в их просвете не определяется. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

По неотложным показаниям 27.11.20 выполнена операция — торакоцентез, дренирование правой плевральной полости, ликвидация пневмогемоторакса. На фоне лечения сохранялось поступление воздуха по плевральному дренажу в течение 6 суток, в связи с этим 03.12.20 выполнены диагностическая торакоскопия справа, санация, плевродез, дренирование плевральной полости.

Интраоперационно в правой плевральной полости — выраженный спаечный процесс. Легкое подпаяно к костальной плевре. Область верхушки подпаяна к медиастинальной плевре, в проекции подключичных сосудов — сгусток крови размером $8,0 \times 4,0$ см. Подтекания свежей крови нет. По передней поверхности верхней доли — внутрилегочная гематома $2,0 \times 2,5$ см.

Вероятнее всего, имел место отрыв шварты с развитием пневмогемоторакса. Выполнены плевродез, санация, дренирование. Послеоперационный период протекал благоприятно. При контрольной рентгенографии ОГК — легкие расправлены, инфильтративных изменений нет.

Причинно-следственная связь между перенесенной НКИ и спонтанным пневмотораксом в этом случае носит предположительный характер, хотя допускается, что структурные изменения легочной ткани (мелкие буллы, шварты) могли явиться триггером для формирования спонтанного пневмоторакса на фоне воспалительных изменений и повышения внутригрудного давления. Также вполне логичным является предположение о том, что не пневмоторакс послужил причиной развития кашля, а кашель вследствие резкого повышения внутригрудного давления явился причиной развития пневмоторакса.

Кашель как проявление бронхоэктазии

На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных формированию бронхоэктазов после перенесенной НКИ, хотя по данным практически всех работ отмечается деформация брон-

хиального дерева вследствие фиброзных изменений паренхимы [18–19]. Интерстициальный пневмонит как компонент вирусной пневмонии при COVID-19 сопровождается фибропролиферативными изменениями легочной ткани, поэтому механизм формирования тракционных бронхоэктазов становится очевидным. По данным анализа многочисленных патологоанатомических исследований, выполненного в России, продемонстрировано, что в позднюю стадию заболевания в легких (чаще — в нижних долях) обнаруживаются участки организуемой пневмонии и умеренно выраженные разрастания фиброзной ткани, а также изменения, характерные для обычной интерстициальной пневмонии. Описанные изменения в ткани легких могут, вероятно, в дальнейшем приводить к развитию хронической дыхательной недостаточности, вторичной легочной гипертензии и легочного сердца [20]. Тракционные бронхоэктазы — это подтип бронхоэктазов, при котором бронхи расширяются вследствие механического растяжения, обусловленного фиброзом прилегающей паренхимы легкого. Процесс формирования бронхоэктазов ускоряется при проведении инвазивной вентиляции легких. Расширенные или извитые бронхи теряют способность эффективно эвакуировать слизь, а поражение структуры бронхов и легких может predispose к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям.

Тракционные бронхоэктазы описываются в 27–52,5 % случаев НКИ [19], при этом подчеркивается необходимость долгосрочного динамического наблюдения, поскольку сроки возможного разрешения воспалительного процесса в бронхах пока неизвестны.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Н. 64 лет (1956 года рождения) госпитализирован в пульмонологическое отделение 25.02.21 с жалобами на постоянный кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, ежедневную субфебрильную температуру тела, слабость. С 22.09.20 по 04.10.20 перенес НКИ тяжелого течения, находился на лечении в инфекционном стационаре. На фоне антикоагулянтной, биологической терапии отмечался регресс проявлений заболевания, SaO_2 — 97 %, температура — в пределах нормальных значений. Выписан под наблюдение участкового врача. Ухудшение самочувствия отметил с начала ноября — усилился кашель, стала отходить гнойная мокрота, ухудшился аппетит. Обратился за медицинской помощью, осмотрен участковым врачом, рекомендован прием азитромицина, затем — левофлоксацина. Температура снизилась до субфебрильных значений, однако указанные жалобы сохранялись, больной госпитализирован.

Пациент курит в течение 34 лет по 1 пачке сигарет в сутки.

При осмотре — состояние средней степени тяжести. Сознание не нарушено. Дыхание жесткое, выслушиваются незвучные влажные хрипы, преимущественно справа. ЧДД — 18 в минуту. SaO_2 — 96 %. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 82 в минуту, АД — 110 / 80 мм рт. ст.

При лабораторном исследовании отмечен лейкоцитоз $13,2 \times 10^9$ / л. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до метамелоцитов (9 %), палочкоядерных нейтрофилов (8 %). Уровень С-реактивного белка — 21 мг / л, прокальцитонина — 0,103 нг / мл.

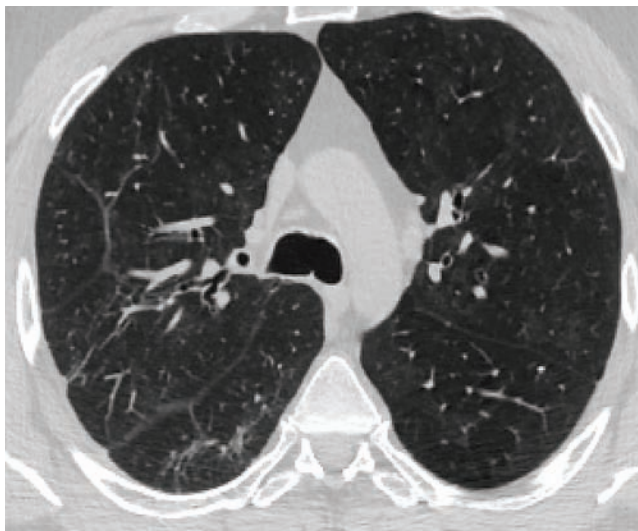


Рис. 2. Компьютерная томография больного Н. 25.02.21
Figure 2. Computed tomography of the patient N. 25.02.21

По данным диагностической бронхоскопии установлено следующее: справа — устья видимых бронхов верхней доли I–IV порядка несколько сужены за счет отека, шпоры закруглены, подвижны. Слизистая очагово гиперемирована. Секрет слизисто-гнойный, умеренно вязкий. Устья всех бронхов левого легкого I–V порядка свободны; шпоры острые, подвижные. Слизистая бледно-розовая. Секрет слизистый, скудный. Заключение: ограниченный правосторонний гнойный бронхит. Выполнена санация.

По данным КТ от 25.02.21 — двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения, формирование тракционных бронхоэктазов в правом легком (рис. 2).

Проведено комплексное лечение — санационная бронхоскопия, антибактериальная, муколитическая (ацетилцистеин) терапия (цефоперазон сульбактам), дыхательная гимнастика.

На фоне терапии состояние улучшилось — стойко нормализовалась температура, практически исчез кашель, улучшилось общее самочувствие.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о формировании бронхоэктазов после перенесенной НКИ. Возраст пациента и курение, несомненно, явились отягощающими факторами.

Для оценки прогноза при данной патологии требуется обобщение большего числа наблюдений. По результатам некоторых исследований патогенетической связи между факторами риска COVID-19 и постинфекционными бронхоэктазами, а также доказательствами увеличения числа случаев тракционных бронхоэктазов после SARS-CoV-2, прогнозируется увеличение случаев бронхоэктазий по окончании пандемии [21].

Кашель как проявление бронхиальной астмы

Респираторная вирусная инфекция, в т. ч. корона-вирусы и грипп в прошлом считались одними из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. Они рассматривались в качестве как триггеров обострения бронхиальной астмы (БА), так и этиологических факторов, формирующих БА у предрасположенных к ней людей. По данным эпи-

демиологических исследований, 75–80 % обострений БА связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89 % случаев вирусная инфекция при БА вызывает ее обострение [21–23].

Однако в отношении НКИ SARS-CoV-2 в литературе существуют разногласия [24]. По результатам некоторых исследований продемонстрировано, что среди коморбидных пациентов с COVID-19 БА встречается гораздо реже по сравнению с таковой в общей популяции. Высказывалось мнение о БА как защитном факторе при НКИ. Одно из объяснений — особый Th-2-опосредованный тип воспаления, который, предположительно, предохраняет пациентов с аллергической БА от тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент У. 53 лет обратился к пульмонологу 01.10.20 с жалобами на кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, дистанционные хрипы при дыхании, эпизоды удушья. Считает себя больным в течение 1 мес.

В июле 2020 г. перенес НКИ, лечился амбулаторно. При КТ — остаточные интерстициальные изменения в легких.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожный покров и слизистые — обычной окраски. Сознание ясное. В легких дыхание жесткое, выдох продолжителен, над всей поверхностью выслушиваются сухие свистящие хрипы. ЧДД — 20 в минуту. ЧСС — 90 в минуту. Живот мягкий, участвует в акте дыхания.

По данным общего анализа крови отмечено повышение показателей эозинофилов до 10 % (лейкоциты — $6,6 \times 10^9 / \text{л}$). При исследовании функции внешнего дыхания выявлена выраженная обратимая обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 55 %; индекс Тиффно — 78 %; прирост ОФВ₁ — 320 мл (23 %)). На основании проведенного обследования у больного диагностирована БА.

Пациенту назначены комбинированная ингаляционная терапия (будесонид / формотерол). На фоне проводимой терапии состояние нормализовалось.

В доступной литературе описания аналогичных случаев дебюта БА в постковидном периоде не обнаружено.

Кашель как проявление гипервентиляционного синдрома

На сегодняшний день патофизиология многочисленных проявлений постковидного синдрома изучена недостаточно. Эксперты не исключают, что повреждение эндотелия может играть определенную роль в сохранении кашля как дисвегетативного симптома [25]. В первых описаниях, по данным которых обобщаются результаты наблюдений за амбулаторными пациентами, перенесшими НКИ легкого течения, наряду с кашлем часто отмечались стойкая сильная утомляемость, одышка, стеснение в груди и тахикардия. Предполагается, что эти симптомы являются следствием дисвегетативных расстройств [26], обусловленных микроангиопатией и эндотелиальным повреждением.

В отличие от случаев COVID-19, при которых потребовалась госпитализация, распространенные

факторы риска, такие как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, не оказывали влияния на продолжительность, характер и степень выраженности указанных симптомов.

Несмотря на кажущуюся доброкачественность, не следует недооценивать значимость этих симптомов. Кашель, непереносимость физических нагрузок приводит к ухудшению качества жизни, частым обращениям для оказания медицинской помощи.

Клиническое наблюдение № 5

Пациенты ($n = 2$: женщина 43 лет и мужчина 48 лет) обратились в связи с выраженной одышкой и кашлем при физической нагрузке спустя 3–4 мес. после появления симптомов COVID-19. Оба пациента в прошлом активно занимались спортом (женщина — плаванием, мужчина — вольной борьбой), хронические сердечно-сосудистые или легочные заболевания в анамнезе отсутствовали. Оба пациента перенесли НКЛ легкого течения, лечились амбулаторно, без показаний для госпитализации или кислородной терапии. Через 4 мес. после появления симптомов у обоих больных показатели функциональных тестов легких, SaO_2 , общеклинических анализов и результаты КТ ОГК — в пределах нормы. По данным трансторакальной эхокардиографии продемонстрированы сохраненная фракция выброса левого желудочка и отсутствие легочной гипертензии. Оценка по Наймигенскому опроснику (*Nijmegen questionnaire*) у женщины составила 25, у мужчины — 27 баллов.

Гипервентиляция — это состояние, обусловленное несоответствием альвеолярной вентиляции метаболическим потребностям организма. Для ее объяснения предложена гипотеза о нарушении дыхательного контроля в результате легочной инфекции [27]. Различные формы первичного заболевания легких могут влиять на механизмы контроля над дыханием и изменять работу дыхательного центра. Раздражение периферических хеморецепторов может побуждать дыхательный центр к активации, что приводит к респираторному алкалозу.

Хотя механизмы гипервентиляции не совсем ясны, ее последствия хорошо известны [27]. Важнейшим из них является снижение порога деполяризации клеточных мембран. В случае респираторного алкалоза ионы H^+ не участвуют в мембранном потенциале и выводятся из клетки, снижая рН крови, тогда как K^+ -ионы переносятся в клетку. Относительный избыток положительных ионов внутри мембраны увеличивает ее потенциал, тем самым снижая порог деполяризации. Гипервозбудимость нейронов вызывает активацию автономной нервной системы, которая, в свою очередь, отвечает за нейровегетативные симптомы, описанные при синдроме гипервентиляции. Гипервозбудимость мышц приводит к повышению мышечного тонуса и сужению сосудов. Возникающая в результате гипоперфузия различных органов может вызывать различные проявления ишемии. Симптомы, связанные с гипервентиляцией, могут различаться от одышки, сердцебиения, боли в груди, мышечных спазмов, синкопальных состояний до парестезии, головокружения, головной боли, боли в животе, тошноты, усталости и тревоги.

«Золотого стандарта» диагностики синдрома гипервентиляции не существует. Диагностические инструменты включают измерение газов артериальной крови и различные провокационные тесты для воспроизведения симптомов. Опросник Наймигена может использоваться в качестве скринингового инструмента для раннего выявления синдрома гипервентиляции, а также в качестве помощи в диагностике и планировании терапии (чувствительность — 91 %, специфичность — 95 %). Лечение включает проведение дыхательной гимнастики опытным инструктором с акцентом на обучение пациентов эффективным методам контроля над дыханием. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, особенно при постепенном возобновлении физической активности. Однако в отдельных случаях гипервентиляционный синдром может явиться дебютом БА, что необходимо учитывать, планируя программу наблюдения за этими больными.

Обсуждение

В последние годы сделан значительный шаг в изучении патогенеза кашля, открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии этого состояния. На основе полученных данных сформулирована новая патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания, получившая название «синдром кашлевой гиперчувствительности» [28].

По данным приведенных клинических наблюдений продемонстрирована важность дифференцированного подхода к кашлю в постковидный период. Остро возникший кашель может свидетельствовать не только об инфекционной патологии верхних и нижних дыхательных путей, но и являться проявлением спонтанного пневмоторакса, тромбоэмболии легочной артерии, аспирационного синдрома и других неотложных состояний. При уточнении происхождения подострого или хронического кашля нередко требуются проведение дополнительных исследований и мультидисциплинарный подход, поскольку не во всех случаях этот симптом обусловлен патологией органов дыхания.

Заключение

Степень и тяжесть отдаленных осложнений после перенесенной НКЛ COVID-19 еще предстоит выяснить, однако согласно накопленным данным показано, что у многих пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы через несколько месяцев после острого заболевания, обусловленные разными причинами. Особое внимание требуется при ведении пациентов с остро возникшим кашлем, поскольку он может свидетельствовать о жизнеугрожающей ситуации.

Литература

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute-COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.

2. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020; 396 (10266): 1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
3. Latif A., Ezebra S.R., Hassan M., Areesha. Post infection cough in patients of COVID-19. *J. Infect. Dis. Prev. Med.* 2020; 8 (3): 205. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/post-infection-cough-in-patients-of-covid-19.pdf>
4. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicenter trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
9. Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (16): 1051–1058. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/
10. Самсыгина Г.Л. Лечение кашля у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2004; 83 (3): 84–92. Доступно на: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1329.pdf
11. Княжеская Н.П., Бокон Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (7): 368–372. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/
12. Rohailla S., Ahmed N., Gough K. SARS-CoV-2 infection associated with spontaneous pneumothorax. *CMAJ*. 2020; 192 (19): e510. DOI: 10.1503/cmaj.200609.
13. Flower L., Carter J.P.L., Lopez J.R., Henry A.M. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (5): e235861. DOI: 10.1136/bcr-2020-235861.
14. Lei P., Mao J., Wang P. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and the possible underlying mechanism. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (7): 929–930. DOI: 10.3348/kjr.2020.0426.
15. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (5): 2002697. DOI: 10.1183/13993003.02697-2020.
16. López-Vega J.M., Parra Gordo M.L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg. Radiol.* 2020; 27 (6): 727–730. DOI: 10.1007/s10140-020-01806-0.
17. Aiolfi A., Biraghi T., Montisci A. et al. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and blebs resection in COVID-19 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (5): e413–415. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.011.
18. Zhu Y., Gao Z.H., Li Y.L. et al. Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Infect.* 2020; 81 (1): 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.033.
19. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
20. Зайратьянц О. В., ред. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. Доступно на: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>
21. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr.* 1973; 82 (4): 578–590. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80582-7.
22. Nicholson K.G., Kent J., Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993; 307 (6910): 982–986.
23. Sposato B., Croci L., Canneti E. et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14 (5): 487–490.
24. Mendes N.F., Jara C.P., Mansour E. et al. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021; 17 (1): 5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y.
25. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Eng. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/nejmoa2015432.
26. Ahmed H., Patel K., Greenwood D. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *medRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: April 22, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067975.
27. Brat K., Stastna N., Merta Z. et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215997. DOI: 10.1371/journal.pone.0215997.
28. Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/1745-9974-9-14.

Поступила: 23.03.21
Принята к печати: 24.04.21

References

1. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute-COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
2. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020; 396 (10266): 1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
3. Latif A., Ezebra S.R., Hassan M., Areesha. Post infection cough in patients of COVID-19. *J. Infect. Dis. Prev. Med.* 2020; 8 (3): 205. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/post-infection-cough-in-patients-of-covid-19.pdf>
4. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicenter trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 10 (February 08, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (in Russian).
9. Klyachkina I.L. [Early treatment of cold: prevention of post-infectious cough]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (16): 1051–1058. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/ (in Russian).
10. Samsyгина G.L. [Treatment of children with cough]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004; 83 (3): 84–92. Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1329.pdf (in Russian).
11. Knyazhetskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. [The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction]. *Russkiy*

- meditsinskiy zhurnal*. 2013, 21 (7): 368–372. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/ (in Russian).
12. Rohailla S., Ahmed N., Gough K. SARS-CoV-2 infection associated with spontaneous pneumothorax. *CMAJ*. 2020; 192 (19): e510. DOI: 10.1503/cmaj.200609.
 13. Flower L., Carter J.P.L., Lopez J.R., Henry A.M. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (5): e235861. DOI: 10.1136/bcr-2020-235861.
 14. Lei P., Mao J., Wang P. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and the possible underlying mechanism. *Korean J. Radiol*. 2020; 21 (7): 929–930. DOI: 10.3348/kjr.2020.0426.
 15. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J*. 2020; 56 (5): 2002697. DOI: 10.1183/13993003.202697-2020.
 16. López-Vega J.M., Parra Gordo M.L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg. Radiol*. 2020; 27 (6): 727–730. DOI: 10.1007/s10140-020-01806-0.
 17. Aiolfi A., Biraghi T., Montisci A. et al. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and blebs resection in COVID-19 patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2020; 110 (5): e413–415. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.011.
 18. Zhu Y., Gao Z.H., Li Y.L. et al. Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Infect*. 2020; 81 (1): 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.033.
 19. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
 20. Zayrat'yants O. V., ed. [Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas]. Moscow: GBU "NII OZMM DZM"; 2020. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf> (in Russian).
 21. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr*. 1973; 82 (4): 578–590. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80582-7.
 22. Nicholson K.G., Kent J., Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993; 307 (6910): 982–986.
 23. Sposato B., Croci L., Canneti E. et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2010; 14 (5): 487–490.
 24. Mendes N.F., Jara C.P., Mansour E. et al. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2021; 17 (1): 5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y.
 25. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Eng. J. Med*. 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/nejmoa2015432.
 26. Ahmed H., Patel K., Greenwood D. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *medRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: April 22, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067975.
 27. Brat K., Stastna N., Merta Z. et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215997. DOI: 10.1371/journal.pone.0215997.
 28. Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/1745-9974-9-14.

Received: March 23, 2021

Accepted for publication: April 24, 2021

Информация об авторе / Author Information

Фесенко Оксана Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры 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: ofessenko@mail.ru

Oxana V. Fesenko, Doctor of Medicine, Professor, Pulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru

НАЗНАЧАЕМ АСКОРИЛ¹ – ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОХОДИЛ!²



АСКОРИЛ

Комбинированный препарат для взрослых и детей²

Показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими, наряду с другими, следующие²:

- острый бронхит, включая трахеобронхит;
- острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами;
- хронический бронхит без дополнительного уточнения;
- ХОБЛ;
- астматический бронхит;
- пневмония



ИСТОЧНИКИ:

1. Данные информационно-аналитического агентства Ипсос (IPSOS), Оценка выписки (Prindex) за третий квартал 2019 года.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил ЛСР-003332/09, П №015290/01. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> от 02.2020.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил экспекторант. Регистрационный номер: П N015290/01. Лекарственная форма: сироп. Состав. Каждые 10 мл сиропа содержат: сальбутамола сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 4 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; тахикардия, миокардит; пороки сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахарозы-изо-мальтозы; детский возраст до 2 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными противопроступудными препаратами. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь по времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил. Регистрационный номер: ЛСР-003332/09. Лекарственная форма: таблетки. Состав. Одна таблетка содержит: сальбутамола сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 8 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; тахикардия, миокардит; пороки сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахарозы-изо-мальтозы; детский возраст до 6 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными противопроступудными препаратами. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь по времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препарата.

Информационный материал для специалистов здравоохранения.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



ООО «Гленмарк Импэкс» 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, эт. 2.
Тел. (499) 951-00-00 www.glenmark-pharma.ru

RUS-041-ASC-02.2020

Сложности дифференциальной диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы легкого

Н.В. Черниченко, И.Д. Лагуева, Я.Ю. Мурзин, П.М. Котляров , О.П. Блиznyukov, В.А. Солодкий

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

По данным клинического наблюдения продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы легкого. Показано, что установить диагноз возможно только на основании морфологического исследования биоптата, а полученный материал должен быть репрезентативным, позволяющим выполнить полноценное гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Правильно выстроенный алгоритм диагностических мероприятий, междисциплинарный подход к изучению проблемы, применение новых технологий, в частности, лучевых методов визуализации, для достоверного определения первичной локализации и степени распространения патологического процесса, проведение биопсийных вмешательств для морфологического подтверждения способствуют сокращению сроков установления диагноза, что, в свою очередь, важно для результатов лечения и сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: В-крупноклеточная неходжкинская лимфома, компьютерная томография легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Черниченко Н.В., Лагуева И.Д., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М., Блиznyukov О.П., Солодкий В.А. Сложности дифференциальной диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы легкого. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 384–390. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-384-390

Challenges in the differential diagnosis of primary diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung

Natal'ya V. Chernichenko, Irina Dzh. Lagueva, Yaroslav Yu. Murzin, Petr M. Kotlyarov, Oleg P. Bliznyukov, Vladimir A. Solodkiy

Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The described clinical case shows the challenges in the differential diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the lung. It has been shown that the diagnosis can be made only by a morphological examination of a biopsy specimen, and the specimen should be representative and allow for full histological and immunohistochemical testing. A correct diagnostic algorithm, an interdisciplinary approach, the use of new technologies, particularly radiation imaging methods, to reliably determine the primary localization and spread of the pathological process, biopsies for the morphological confirmation shorten the time to diagnosis. A quick diagnosis improves the treatment outcomes and affects the quality of life and life expectancy of patients.

Key words: Large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, computed tomography of the lungs.

Conflict of interests. No conflict of interest is declared by the authors.

For citation: Chernichenko N.V., Lagueva I.Dzh., Murzin Ya.Yu., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P., Solodkiy V.A. Challenges in the differential diagnosis of primary diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 384–390 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-384-390

Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют всего 0,3% от всех первичных неопластических образований легкого. В структуре злокачественных лимфом с экстранодальным поражением на долю диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) приходится 0,4 % [1]. Среди первичных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний легких выделяются лимфома маргинальной зоны (*mucosa associated lymphoid tissue* — MALT, лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой) и лимфома-тоидный гранулематоз [2]. Провоцирующими факторами развития первичных легочных лимфом являются

аутоиммунные и инфекционные заболевания, а также хроническая антигенная стимуляция — курение, контакт с химикатами, пестицидами [3]. ДВКЛ может возникать первично (*de novo*) или являться следствием трансформации зрелоклеточных индолентных НХЛ (в частности, фолликулярной, MALT и др.) [4]. У мужчин и женщин данная патология встречается одинаково часто.

Неоднозначность этиологии и патогенеза ДВКЛ, а также гетерогенность этой группы опухолей, связанной с различными клиническими, иммунологическими и цитогенетическими проявлениями, объективно обуславливает трудности диагностики.

При диагностике ДВКЛ требуется обязательное морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) подтверждение. Объектом исследования должен стать достаточный по объему биопсийный материал, получение которого сопряжено с определенными трудностями при применении малоинвазивных методик. Использование стандартной пункционной биопсии и пистолетной *core*-биопсии с иглами ≥ 16 G не всегда позволяет получить достаточный для подтверждения диагноза материал. Поэтому несмотря на внедрение и активное применение современных малоинвазивных методик получения материала, хирургический вариант биопсии сохраняет свое определяющее значение у больных данной категории.

Представлено редкое клиническое наблюдение пациента с первичной ДВКЛ легкого.

Клиническое наблюдение

Пациент У. 1984 года рождения обратился с жалобами на кашель с незначительным количеством мокроты бурого цвета, боли в грудной клетке слева, субфебрильную температуру (по вечерам — до $37,1^\circ\text{C}$) в течение 2 нед., снижение массы тела, быструю утомляемость. Перенесенные заболевания — острая респираторная вирусная инфекция, *Herpes zoster* и токсоплазмоз.

Перечисленные жалобы возникли после возвращения пациента из африканских стран. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) заподозрен кавернозный туберкулез легких. Действительно, по данным КТ в S_{1+2} левого легкого визуализировалось неправильной формы образование, с бугристыми контурами, размерами до $5,0 \times 3,8 \times 4,5$ см, с полостью распада в центре, прилежащее к медиастинальной плевре, без явных признаков инвазии последней (рис. 1). В прилежащих отделах паренхимы легкого отмечены участки уплотнения по типу «матового стекла». В остальных сегментах легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Трахея и бронхи I–III порядка — проходимы. Жидкости в плевральных полостях нет, листки плевры не утолщены. Размеры внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) — в пределах референсных значений. Увеличенных над-, подключичных и аксиллярных

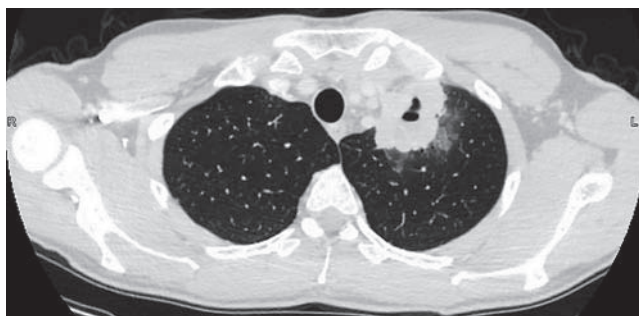


Рис. 1. Компьютерная томограмма лимфомы в парамедиастинальных отделах верхней доли левого легкого. «Легочное окно» (аксиальная проекция): в I и II сегментах слева визуализируется образование размерами до $5,0 \times 3,8 \times 4,5$ см с бугристыми контурами, полостью распада в центральных отделах, перифокальными изменениями в виде уплотнения по типу «матового стекла»

Figure 1. A CT scan of the lymphoma in the paramediastinal regions of the upper lobe of the left lung. Pulmonary window (axial projection). The segments I and II on the left contain a formation measuring up to $5.0 \times 3.8 \times 4.5$ cm, with tuberculous contours, a cavity of decay in the central sections, and perifocal changes in the form of a “ground glass” induration

ЛУ с обеих сторон не выявлено, кортикомедулярная дифференцировка прослеживается.

Обследован в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»). По данным Диаскинтеста, цитологического, микробиологического исследований диагноз туберкулез не подтвердился. С диагностической целью в ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза» выполнена бронхоскопия с игловой биопсией в условиях эндосонаографического контроля из зоны изменений в S_{1+2} верхней доли левого легкого. По данным цитологического исследования материала бронхобиопсии выявлены атипические клетки, что позволило заподозрить опухолевый характер заболевания. При повторном цитологическом исследовании препаратов специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России) диагностически значимых данных для подтверждения опухолевой природы заболевания не выявлено. Показатели общего, биохимического анализов крови и мочи — без патологических отклонений от нормы.

В качестве уточняющей диагностики в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России выполнена низкодозная перфузионная КТ (нПКТ) на 128-срезовом компьютерном томографе *General Electric*, модель *Optima CT 660* (*General Electric Company*, США). Постпроцессинговая обработка данных проводилась на рабочей станции *Advantage Workstation* (*General Electric Company*, США) по описанной методике [5, 6]. По данным нПКТ в зонах интереса, обозначенных при нативном сканировании, регистрировались высокие качественные и количественные показатели кровотока, характерные для злокачественного неопластического процесса (рис. 2): общий объем крови — $14 \text{ мл} / 100 \text{ г}$, скорость кровотока — $299 \text{ мл} / 100 \text{ г} / \text{мин}$, проницаемость сосудистой стенки — $52 \text{ мл} / 100 \text{ г} / \text{мин}$, время максимальной концентрации — 19 с . В рамках протокола перфузионного исследования выполнена КТ ОГК по стандартной методике с последующей реконструкцией сагиттальной и коронарной проекций в артериальную и венозную фазы. По данным КТ с внутривенным контрастным усилением в парамедиастинальных отделах верхней доли левого легкого отмечалось образование с наличием в центральных отделах неправильной формы полости распада, в окружающей паренхиме на фоне ретикулярных изменений в виде утолщенного внутри- и междолькового интерстиция визуализировалось уплотнение паренхимы по типу «матового стекла». Данное образование врастало и частично выполняло левые отделы верхнего этажа переднего средостения, кроме того, отмечались единичные, пограничного размера медиастинальные ЛУ.

По сравнению с данными предыдущего КТ-исследования, выполненного 1,5 мес. назад, отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в верхней доле левого легкого, а также появления меньших размеров аналогичного по структуре и характеру накопления контрастного препарата очага в верхней доле противоположного легкого, не имеющего связи со структурами средостения. Увеличилась и степень выраженности перифокальных изменений в верхней доле левого легкого в виде уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», утолщения междолькового интерстиция (рис. 3). На основании макроструктуры образований, с учетом данных по кровотоку заподозрен периферический рак верхней доли левого легкого с инвазией в средостение, метастазом в контралатеральное лег-

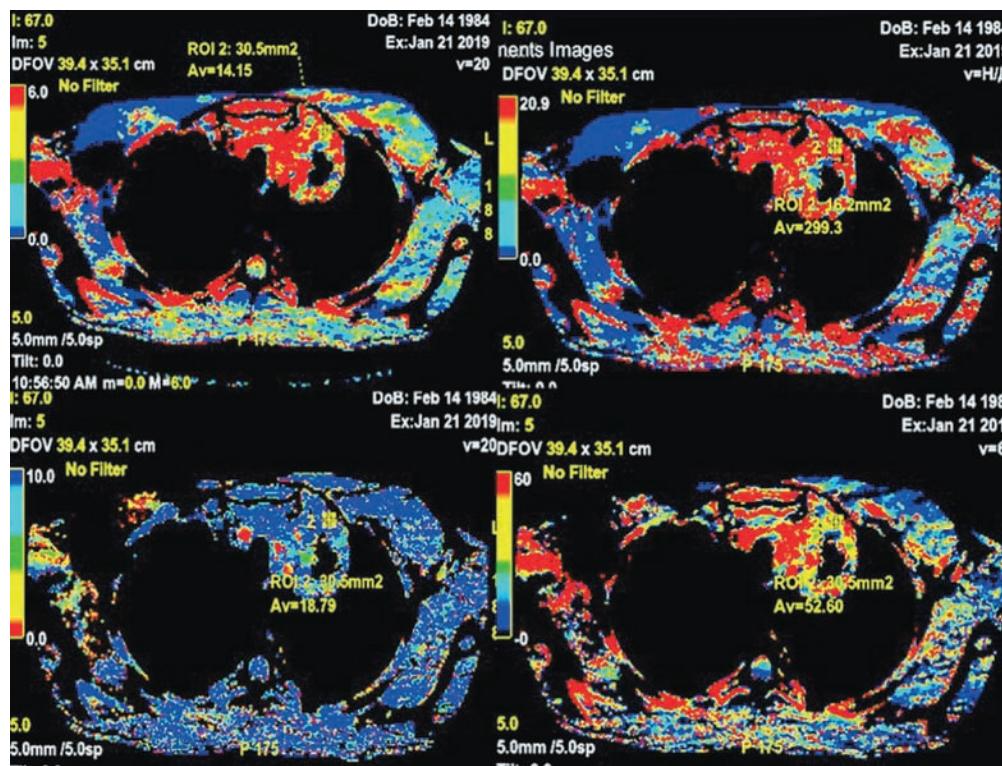


Рис. 2. Лимфома в парамедиастинальных отделах верхней доли левого легкого. Низкодозная перфузионная компьютерная томография. Исследование выполнено при использовании рентгеноконтрастного препарата «Йомепрол», скорость введения 4,5 мл / с, время перфузионного сканирования — 160 с. На цветовой карте в верхней доле левого легкого визуализируется образование с высокими показателями перфузии

Figure 2. Lymphoma in the paramediastinal regions of the upper lobe of the left lung. Low-dose perfusion computed tomography. The study was performed with the X-ray contrast agent Iomeprol; the injection rate was 4.5 ml/s, the perfusion scan time was 160 s. A mass with high perfusion rates is visualized in the upper lobe of the left lung on the color map

кое. С учетом полученных клинико-рентгенологических, эндоскопических и морфологических данных в дифференциально-диагностический ряд включены периферический рак легкого, полиангиит с гранулематозом, микотическое поражение легких. Полностью исключить воспалительный характер заболевания также не представлялось возможным,

в т. ч. поражение легкого паразитарного характера при токсоплазмозе. Для морфологической верификации диагноза больному была выполнена повторная видеотрахеобронхоскопия (ВБС) с биопсией.

По данным ВБС, трахея и доступные осмотру бронхи — обычного анатомического строения. Шпоры бронхов острые, устья не деформированы. Слизистая — без признаков опухолевой инфильтрации. Секрет скудный, слизистого характера. Патологических изменений в доступных осмотру бронхах не выявлено (рис. 4). С учетом данных КТ ОГК в динамике образование увеличилось в размерах с вовлечением в процесс I—III сегментов верхней доли левого легкого. Выполнена трансбронхиальная и браш-биопсия из III сегмента верхней доли левого легкого. Выбор для проведения биопсийного вмешательства определялся с учетом распространенности патологического процесса и технического удобства выполнения биопсии. По данным цитологического исследования материала бронхобиопсии: эритроциты, брон-

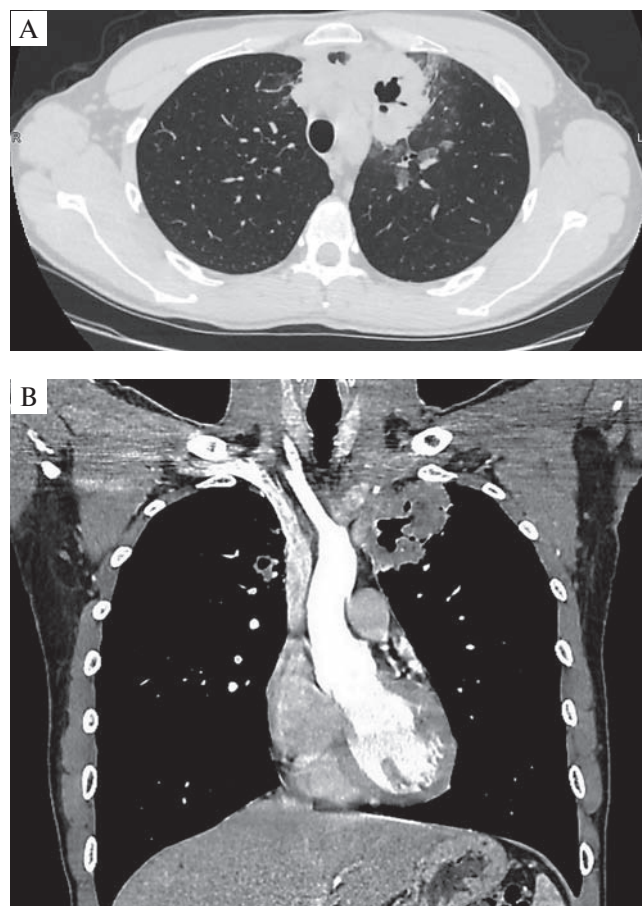


Рис. 3. Лимфома в парамедиастинальных отделах верхней доли левого легкого. Нативная компьютерная томограмма через 1,5 мес. после первичной компьютерной томографии: А — «легочное окно» (аксиальная проекция); в II, II и III сегментах слева — увеличение размеров образования с $5,0 \times 3,8 \times 4,5$ см до $5,6 \times 4,1 \times 5,1$ см и полости распада; В — коронарная проекция при болюсном внутривенном контрастировании. На компьютерной томограмме в верхней доле левого легкого визуализируется образование с проходящими в толще мелкими сосудами с полостью распада, интимно прилежащей к средостению. В верхней доле контралатерального легкого отмечается появление аналогичного по структуре и характеру накопления контрастного вещества очага размерами до $1,6 \times 1,1$ см

Figure 3. Lymphoma in the paramediastinal regions of the upper lobe of the left lung. Native CT scan was taken 1.5 months after the first scan: A, Pulmonary window (axial projection). Size of the mass and the decay cavity in segments II, II, III on the left increased from $5.0 \times 3.8 \times 4.5$ cm to $5.6 \times 4.1 \times 5.1$ cm; B, Coronal projection with bolus intravenous contrasting. A CT scan shows a mass with deep small vessels and a decay cavity, closely adjacent to the mediastinum, in the upper lobe of the left lung. The upper lobe of the contralateral lung contains a lesion with a similar structure and contrast medium accumulation profile, up to 1.6×1.1 cm in size

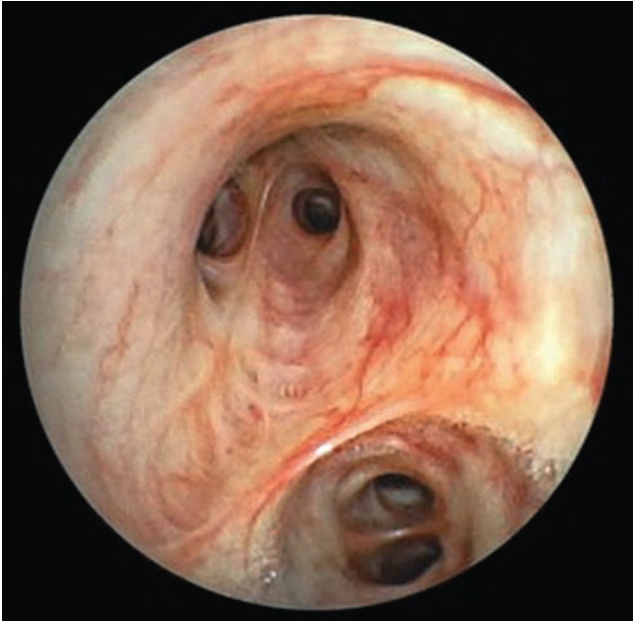


Рис. 4. Эндифотграфия. Верхнедолевой и нижнедолевой бронхи при бронхоскопии. Опухолевой патологии в доступных осмотру бронхах не выявлено

Figure 4. Endophoto. Upper lobe and lower lobe bronchi during bronchoscopy. No tumor pathology was found in the accessible bronchi

хиальный эпителий (высокий цилиндрический), кубический эпителий, плоскоклеточная метаплазия, лимфоидные элементы разной степени зрелости, макрофаги. Данных за опухолевое новообразование не получено. По данным гистологического исследования выявлен фрагмент ткани легкого с воспалительным мононуклеарным инфильтратом. В альвеолах — фибрин. Опухолевые клетки не выявлены. Признаки гранулематозного воспаления не обнаружены.

Пациент консультирован и дополнительно обследован в специализированных клиниках. На основании отрицательных результатов полимеразной цепной реакции и ИФА-диагностики в связи с отсутствием данных за наличие ДНК *T. gondii*, а также специфических антител иммуноглобулина (Ig) М и -G в рамках дообследования в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) в короткие сроки исключен диагноз токсоплазмоз.

Для подтверждения микотического поражения легких исследован уровень антиманнанных антител — 13,40 AU / мл, что соответствовало «серой зоне» (норма > 10 AU / мл; потребовалось повторное исследование. Сомнительными были также результаты исследования маннана количественным методом — 120,0 пкг / мл (норма < 62,5 пкг / мл). Исследована также активность ангиотензинпревращающего фермента — 15,4 ед., что соответствует норме, уровень IgG4 — 0,62 (норма). Таким образом, диагноз микоз легких также не нашел своего подтверждения.

В клинике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) пациент дообследован для исключения или подтверждения диагноза полиангиит с гранулематозом. Исследование антител к протеиназе-3 (cANCA) — 0,55, антитела к миелопе-

роксидазе (pANCA) — 0,47, что соответствовало нормальным значениям. При повторном гистологическом исследовании материала бронхобиопсии с целью выяснения 2-го независимого мнения заподозрена интерстициальная пневмония с PAS-позитивными включениями в макрофагах и некротических массах. Данных за полиангиит с гранулематозом в изученном материале не обнаружено.

На основании полученных данных пациент консультирован ревматологом — по результатам проведенного обследования и с учетом данных гистологического исследования биопсийного материала первичный системный васкулит, в т. ч. полиангиит с гранулематозом, исключены.

Состояние пациента в период обследования постепенно ухудшалось — сохранялся субфебрилитет, нарастали симптомы интоксикации, слабость, снижение массы тела на 6 кг в процессе диагностического поиска. При контрольной КТ ОГК установлено прогрессирование заболевания с нарастанием изменений в легочной ткани и увеличением объема полостей распада.

С диагностической целью в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России выполнена трансторакальная пункционная (*core*) биопсия BARD MAGNUM (2 иглы 16 ga) измененного участка верхней доли левого легкого под КТ-навигацией. По результатам гистологического исследования в ткани легкого обнаружены опухолевый инфильтрат из крупных лимфоидных клеток, очаги некроза.

В дальнейшем по результатам ИГХ-исследования определен морфологический подтип строения опухоли и поставлена точка в диагностическом поиске у данного пациента.

Патоморфологическое заключение. ИГХ: в ткани легкого — опухолевый инфильтрат из крупных лимфоидных клеток (рис. 5–7). Очаги некроза. В клетках инфильтрата обнаружена экспрессия CD20, MUM1, Bcl-2 (80 %), Bcl-6, Ki-67 (80 %). Не обнаружена экспрессия CD3, CD4, CD30, CD10, CyclinD1, EMA.

Заключение. ДВКЛ легкого, вариант из постфолликулярных клеток (non-GCB).

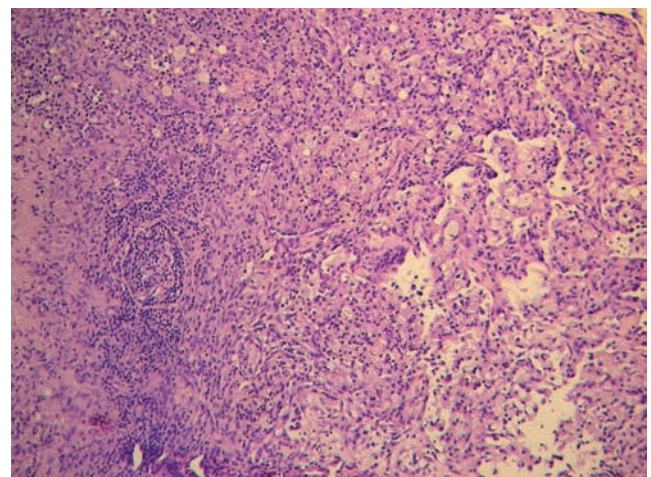


Рис. 5. Микрофотография. Диффузная В-крупноклеточная лимфома легкого. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$. В паренхиме легкого — диффузный инфильтрат из лимфоцитов. Опухоль разрушает межальвеолярные перегородки и выполняет просвет альвеол и мелких бронхов (справа). Опухолевые псевдофолликулы и очаги некроза

Figure 5. Micrograph. Diffuse large B-cell lymphoma of the lung. Staining with hematoxylin and eosin; $\times 100$. The lung parenchyma shows diffuse infiltration of lymphocytes. The tumor destroys the interalveolar septa and fills the lumen of the alveoli and small bronchi (right). Tumor pseudofollicles and necrotic lesions

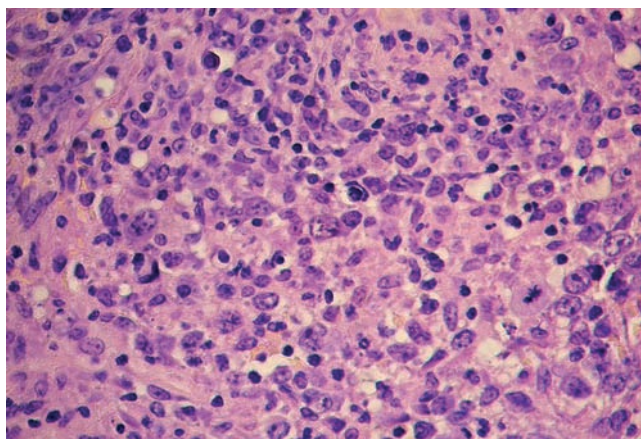


Рис. 6. Микрофотография. Диффузная В-крупноклеточная лимфома легкого. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$. Опухоль состоит из крупных лимфоцитов с дольчатыми ядрами

Figure 6. Micrograph. Diffuse large B-cell lymphoma of the lung. Staining with hematoxylin and eosin; $\times 400$. The tumor consists of large lymphocytes with lobed nuclei

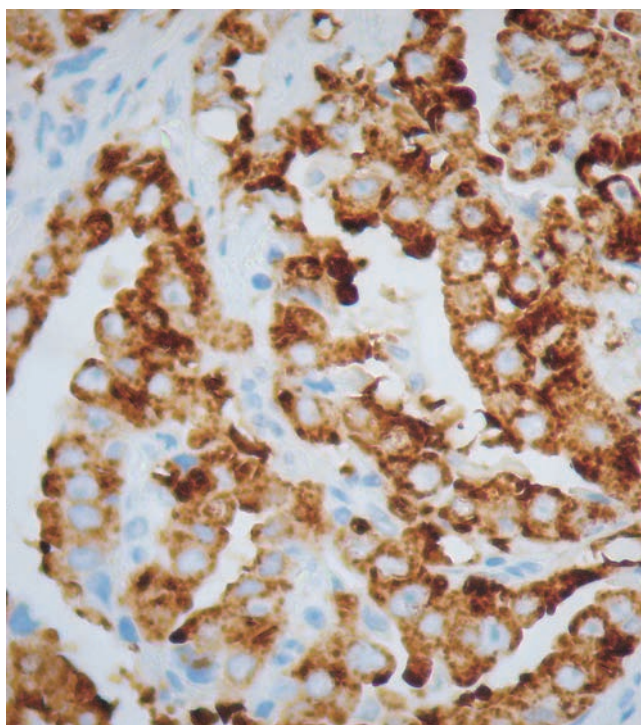


Рис. 7. Микрофотография. Иммуногистохимическое исследование. Положительная экспрессия киназы анапластической лимфомы в клетках лимфомы; $\times 400$

Figure 7. Micrograph. Immunohistochemical assay. Positive expression of anaplastic lymphoma kinase in lymphoma cells; $\times 400$

После установления окончательного диагноза с целью оценки активности и определения распространенности опухолевого процесса в соответствии с *Ann Arbor*-классификацией (1971), разработанной для лимфом и адаптированной для НХЛ, выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ, с введением фтордезоксиглюкозы. По результатам ПЭТ КТ выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата в шейно-надключичной области слева, средостении, верхних долях легких, рукоятке грудины. Пациент направлен в профильное учреждение — Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обсуждение

Диагностика первичных легочных лимфом крайне затруднительна ввиду отсутствия патогномоничных признаков заболевания, позволяющих врачу-рентгенологу с высокой долей вероятности высказаться в пользу характера выявленных изменений [1]. Ситуация осложняется отсутствием специфических клинических проявлений лимфопролиферативного заболевания. Жалобы на кашель, одышку, подъем температуры, боль в грудной клетке, кровохарканье в случае развития деструктивных изменений не являются специфичными и характерны для большинства легочных заболеваний [7]. ДВКЛ легкого по данным КТ имеет широкий спектр проявлений и может быть представлена уплотнением паренхимы по типу «матового стекла», субсолидными узлами, перибронхиальной консолидацией, множественными очагами в сочетании с плевральным выпотом или без такового [1, 2, 8, 9]. Так же, как и при раке легкого, в лимфомах могут определяться центральные зоны некроза, патофизиологически, вероятно, имеющие схожий механизм развития — в определенный момент пролиферация опухолевых клеток превалирует над процессами неоангиогенеза, а степень васкуляризации уменьшается от периферии к центральным отделам за счет уменьшения диаметра сосудов вследствие внешней компрессии стенок сосудов новообразованной тканью [10–13]. Данный признак встречается в 50 % случаев В-крупноклеточных лимфом. Перифокальные изменения в виде понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» и утолщенного интерстиция обусловлены лимфогенным распространением опухолевого процесса, имбибцией паренхимы кровью.

В-крупноклеточная лимфома способна быстро прогрессировать и распространяться в средостение, вовлекать в процесс экстраторакальные органы [2].

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирована сложность дифференциальной диагностики первичной ДВКЛ легкого. Установить диагноз лимфома возможно только на основании морфологического исследования биоптата. Материал, полученный при биопсии легкого, должен быть репрезентативным, позволяющим выполнить полноценное гистологическое и ИГХ-исследования. Правильно выстроенный алгоритм диагностических мероприятий, междисциплинарный подход к изучению проблемы, а также применение новых технологий, в частности, лучевых методов визуализации для достоверного определения первичной локализации и степени распространения патологического процесса, проведение биопсийных вмешательств для морфологического подтверждения способствуют установлению диагноза в более сжатые сроки, что, в свою очередь, имеет значение для результатов лечения и, несомненно, сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов.

Литература

1. Von Ende E., Kauffman T., Munoz P.A. et al. Primary pulmonary anaplastic large cell lymphoma: a rare malignancy and rare cause of the luftsichel sign. *Case Rep. Radiol.* 2018; 2018: 8574642. DOI: 10.1155/2018/8574642.
2. Hare S.S., Souza C.A., Bain G. et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1015): 848–864. DOI: 10.1259/bjr/16420165.
3. Majid N., El Bakraoui K., Boukir A. et al. Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review. *Lung India.* 2014; 31 (1): 53–55. DOI: 10.4103/0970-2113.125909.
4. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы: Современный взгляд на классификацию и новые стандарты терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2005; (1): 26–35.
5. Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Котляров П.М. и др. Перфузионная компьютерная томография в уточнении природы очаговой патологии легких. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019; (1): 62–68.
6. Лагуева И.Д., Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. Перфузионная компьютерная томография для уточнения природы патологических процессов в легких. *Пульмонология.* 2020; 30 (1): 92–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-92-101.
7. Yao D., Zhang L., Wu P.L. et al. Clinical and misdiagnosed analysis of primary pulmonary lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 281. DOI: 10.1186/s12885-018-4184-1.
8. Zeng J., Zhang X., Hua W. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with pulmonary and cerebral involvement: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* 2018; 9 (3): 264–268. DOI: 10.3892/mco.2018.1673.
9. Xu B., Liu H., Wang B. et al. Fever, dry cough and exertional dyspnea: Pulmonary lymphomatoid granulomatosis masquerading as pneumonia, granulomatosis with polyangiitis and infectious mononucleosis. *Intern. Med.* 2015; 54 (23): 3045–3049. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4822.
10. Ma E., Ren A., Gao B. et al. ROI for outlining an entire tumor is a reliable approach for quantification of lung cancer tumor vascular parameters using CT perfusion. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 2377–2384. DOI: 10.2147/OTT.S98060.
11. Wang Q., Zhang Z., Shan F. et al. Intra-observer and inter-observer agreements for the measurement of dual-input whole tumor computed tomography perfusion in patients with lung cancer: Influences of the size and inner-air density of tumors. *Thorac. Cancer.* 2017; 8 (5): 427–435. DOI: 10.1111/1759-7714.12458.
12. Liu J., Xiong Z., Hu C. et al. [Correlation between multi-slice spiral CT pulmonary perfusion imaging and cavity of microvessel in lung cancer]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010; 35 (12): 1242–1247. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.007 (in Chinese).
13. Черниченко Н.В., Сусарев И.О., Мурзин Я.Ю. и др. Псевдоопухолевая форма поражения бронха при саркоидозе: редкое наблюдение. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-103-107.

Поступила: 11.08.20
Принята к печати: 21.12.20

References

1. Von Ende E., Kauffman T., Munoz P.A. et al. Primary pulmonary anaplastic large cell lymphoma: a rare malignancy and rare cause of the luftsichel sign. *Case Rep. Radiol.* 2018; 2018: 8574642. DOI: 10.1155/2018/8574642.
2. Hare S.S., Souza C.A., Bain G. et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1015): 848–864. DOI: 10.1259/bjr/16420165.
3. Majid N., El Bakraoui K., Boukir A. et al. Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review. *Lung India.* 2014; 31 (1): 53–55. DOI: 10.4103/0970-2113.125909.
4. Poddubnaya I.V. [A modern view of the classification and new standards of therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2005; (1): 26–35 (in Russian).
5. Lagkueva I.D., Sergeev N.I., Kotlyarov P.M. et al. [Perfusion computed tomography in refinement nature and focal lung disease]. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2019; (1): 62–68 (in Russian).
6. Lagkueva I.D., Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Solodkiy V.A. [Perfusion computer tomography in clarifying the nature of pathological processes in the lung]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (1): 92–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-92-101 (in Russian).
7. Yao D., Zhang L., Wu P.L. et al. Clinical and misdiagnosed analysis of primary pulmonary lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 281. DOI: 10.1186/s12885-018-4184-1.
8. Zeng J., Zhang X., Hua W. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with pulmonary and cerebral involvement: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* 2018; 9 (3): 264–268. DOI: 10.3892/mco.2018.1673.
9. Xu B., Liu H., Wang B. et al. Fever, dry cough and exertional dyspnea: Pulmonary lymphomatoid granulomatosis masquerading as pneumonia, granulomatosis with polyangiitis and infectious mononucleosis. *Intern. Med.* 2015; 54 (23): 3045–3049. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4822.
10. Ma E., Ren A., Gao B. et al. ROI for outlining an entire tumor is a reliable approach for quantification of lung cancer tumor vascular parameters using CT perfusion. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 2377–2384. DOI: 10.2147/OTT.S98060.
11. Wang Q., Zhang Z., Shan F. et al. Intra-observer and inter-observer agreements for the measurement of dual-input whole tumor computed tomography perfusion in patients with lung cancer: Influences of the size and inner-air density of tumors. *Thorac. Cancer.* 2017; 8 (5): 427–435. DOI: 10.1111/1759-7714.12458.
12. Liu J., Xiong Z., Hu C. et al. [Correlation between multi-slice spiral CT pulmonary perfusion imaging and cavity of microvessel in lung cancer]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010; 35 (12): 1242–1247. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.007 (in Chinese).
13. Chernichenko N.V., Susarev I.O., Murzin Y.Yu. et al. [Pseudotumor bronchial lesion in sarcoidosis: A rare case]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-103-107 (in Russian).

Received: August 11, 2020
Accepted for publication: December 21, 2020

Информация об авторах / Author Information

Черниченко Наталья Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: avnvma@mail.ru

Natalya V. Chernichenko, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: avnvma@mail.ru

Лагуева Ирина Джабраиловна — к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

Irina Dzh. Lagkueva, Candidate of Medicine, Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

Мурзин Ярослав Юрьевич — к. м. н., врач-онколог, торакальный хирург 2-го хирургического отделения опухолей кожи, мягких тканей, шеи Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: murziny@list.ru

Yaroslav Yu. Murzin, Candidate of Medicine, Oncologist, Thoracic Surgeon, the 2nd Department of Surgery for Tumors of the Skin, Soft Tissues, Neck, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: murziny@list.ru

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диаг-

ностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Близнюков Олег Петрович — д. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495)-334-81-86; e-mail: blisnukov@mail.ru

Oleg P. Bliznyukov, Doctor of Medicine, Head of Pathological Department, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495)-334-81-86; e-mail: blisnukov@mail.ru

Солодкий Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Vladimir A. Solodkiy, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Участие авторов

Черниченко Н.В. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Лагкуева И.Д. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Мурзин Я.Ю. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Котляров П.М. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (10 %)

Близнюков О.П. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Солодкий В.А. — написание, обсуждение, редактирование текста рукописи (10 %)

Authors Contribution

Chernichenko N.V. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (20%)

Lagkueva I.Dzh. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (20%)

Murzin Ya.Yu. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (20%)

Kotlyarov P.M. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (10%)

Bliznyukov O.P. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (20%)

Solodkiy V.A. — writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (10%)

Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией

М.Ф.Киняйкин^{1,2}, Н.В.Примак¹, И.В.Наумова^{1,2}, Т.А.Хаирзаманова¹ ✉, А.В.Фомина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, Проспект Острякова, 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Россия, Приморский край, Владивосток, Алеутская ул., 5

Резюме

Системная склеродермия (ССД) — системное аутоиммунное заболевание с полиорганным поражением, включающим бронхолегочную систему, в виде прогрессирующего легочного фиброза, который является наиболее частой причиной смерти при этом заболевании. При этом стандартная терапия ССД должна быть дополнена антифибротической. В статье приводится клиническое наблюдение пациента с ССД и интерстициальным заболеванием легких с прогрессирующим фенотипом, у которого проведена эффективная стандартная терапия в сочетании с ингибитором тирозинкиназы нинтеданибом. На фоне приема нинтеданиба в комплексе со стандартной терапией (метилпреднизолон, микофенолат мофетил) в течение 7 мес. у пациента отмечена положительная динамика по данным компьютерной томографии в виде значительного уменьшения симптома «матового стекла», а по данным бодиплетизмографии — уменьшение рестриктивных изменений функции внешнего дыхания (увеличение общей емкости легких — с 49 до 57 %), увеличение общей диффузионной способности легких (с 47 до 53 %). Данный клинический случай показал высокую эффективность включения антифибротического препарата нинтеданиба в комплексную терапию больных ССД с прогрессирующим фиброзом легких для увеличения эффективности базовой терапии и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, нинтеданиб, системная склеродермия.

Конфликт интересов: Киняйкин М.Ф. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм», «Санофи», «Астра Зенека». Примак Н.В. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм». Наумова И.В. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм», «Къези». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Берингер Ингельхайм».

Добровольное информированное согласие. От пациента Х. получено письменное информированное добровольное согласие (от 10.02.21) на публикацию описания клинического случая и фотографий КТ ОГК, результатов его обследования и лечения, представленных на рис. 1 (от 15.01.20), 2А (от 06.03.20) и 2В (от 15.10.20). Фотографии пациента обезличены. От пациента получено согласие на использование медицинских данных без указания персональных данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Краевого пульмонологического и ревматологического центров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1» за помощь при написании данной статьи.

Для цитирования: Киняйкин М.Ф., Примак Н.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Фомина А.В. Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 391–396. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-391-396

Efficacy of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic scleroderma

Mihail F. Kinyaikin^{1,2}, Nikolaj V. Primak¹, Irina V. Naumova^{1,2}, Tatyana A. Khairzamanova¹ ✉, Aleksandra V. Fomina¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: Prospekt Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

² Primorsky Regional Clinical Hospital No.1: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia

Abstract

Systemic scleroderma is a systemic autoimmune disease that affects multiple organs, including the bronchopulmonary system. The disease leads to progressive pulmonary fibrosis, which is the most common cause of death. Hence, standard therapy of systemic sclerosis should be supplemented with antifibrotic therapy. The article describes a clinical case of the efficacy of a combination of standard therapy with the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in a patient with systemic scleroderma and a progressive phenotype ILD. The patient was taking nintedanib in combination with standard therapy (methylprednisolone, mycophenolate mofetil) for 7 months and showed improvement on CT in the form of a significant decrease in the ground glass lesions. In addition, bodyplethysmography showed a decrease in restrictive changes in the external respiration (an increase in the total lung capacity from 49 to 57%), an improvement in the lung diffusion capacity (an increase in total diffusion from 47 to 53%). This clinical case demonstrates the high efficacy of antifibrotic drug nintedanib in the complex therapy of patients with systemic scleroderma and progressive pulmonary fibrosis. Nintedanib increases the efficacy of basic therapy and improves the prognosis.

Key words: interstitial lung disease, nintedanib, systemic sclerosis.

Conflict of interest: Kinyaikin M.F. — lecturing for Boehringer Ingelheim, Sanofi, Astra Zeneca. Primak N.V. — lecturing for Boehringer Ingelheim companies. Naumova I.V. — lecturing for Boehringer Ingelheim, Chiesi. The other authors of this article confirmed that they have no conflicts of interests to report.

Financing. This article was published with the support of Boehringer Ingelheim.

Voluntary informed consent. Patient Kh. gave a written informed voluntary consent (dated February 10, 2021) for the publication of this clinical case, the results of his examination and treatment, the chest CT scans presented in Figures 1 (dated January 15, 2020), 2A (dated March 06, 2020) and 2B (dated October 15, 2020). The patient's photographs were depersonalized. The patient gave his consent for the use of medical data without any personal data.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the health care professionals of the Regional Pulmonological and Rheumatological Centers of Primorsky Regional Clinical Hospital No.1 for their help in writing this article.

For citation: Kinyaikin M.F., Primak N.V., Naumova I.V., Khairzamanova T.A., Fomina A.V. Efficacy of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic scleroderma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 391–396 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-391-396

В настоящее время прогрессирующие фиброзирующие заболевания легких являются актуальной проблемой современной пульмонологии, т. к. они характеризуются малой продолжительностью жизни пациентов и ограниченным числом антифибротических препаратов. Известны 2 антифибротических препарата — пирфенидон и нинтеданиб [1, 2]. В исследованиях INPULSIS-1, -2 (2014) показана эффективность препарата нинтеданиб в замедлении прогрессирования фиброза легких при идиопатическом легочном фиброзе [3, 4]. В дальнейшем эффективность нинтеданиба при системной склеродермии (ССД) и других интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), ассоциированных с прогрессирующим фиброзом (гиперчувствительный пневмонит, ССД, ревматоидный артрит и др.), подтверждена данными исследований SENSIS и INBUILD (2019)* [4–7]. Основной причиной смерти больных ССД является прогрессирующий фиброз легких. По данным исследований [8, 9], смертность составляет 30–60 %, при этом требуются более эффективные подходы к лечению с использованием антифибротических препаратов [4, 5, 9]. Наиболее изученным препаратом для лечения ИЗЛ при ССД является нинтеданиб.

Нинтеданиб, обладающий антифибротическими, противовоспалительными свойствами и эффектами, направленными на сосудистое ремоделирование, представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназ [9]. Представлено клиническое наблюдение применения нинтеданиба у пациента с ССД с прогрессирующим фиброзом легких.

Клиническое наблюдение

Пациент Х. 1950 года рождения 13.01.20 впервые поступил в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1».

По данным анамнеза, с 2015 г. стал отмечать проявления синдрома Рейно в виде зябкости кистей, стоп, посинения пальцев на холоде. С 2016 г. появилась одышка при ходьбе на большие расстояния. С 2019 г. отмечается нарастание одышки при ходьбе по ровной поверхности. С лета 2019 г. — артрит с поражением плюснефаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, плотный отек пальцев кистей.

В январе 2020 г. обратился к терапевту. По данным флюорографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены изменения, при которых потребовалось уточнение с помощью компьютерной томографии (КТ) ОГК.

На КТ ОГК от 15.01.20 выявлены неспецифические интерстициальные изменения обоих легких. Дифференциальный диагноз проводился между неспецифической интерстициальной пневмонией, идиопатическим легочным фиброзом и саркоидозом (рис. 1).

При объективном осмотре в легких аускультативно выслушивалась крепитация. Сатурация крови кислородом (SpO_2) в покое — 96 %. Десатурация при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) — до 78 % (дыхательная недостаточность (ДН) II степени).

По данным бодиплетизмографии диагностированы рестриктивные нарушения ФВД. Умеренные рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) ≤ 47 %, остаточного объема легких (ООЛ) ≤ 26 %, функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) ≤ 53 %_{доп.}). Умеренные паренхиматозные нарушения общей диффузионной способности легких (TL_{CO}) (снижение $TL_{CO} \leq 43$ %; конечного систолического объема (КСО) ≤ 69 %_{доп.}).

Для уточнения диагноза и исключения заболевания из группы системных заболеваний соединительной ткани пациенту проведен анализ на выявление антиядерных антител (ANA Profile 3). Выявлен ряд положительных антител, характерных для системной склеродермии, — антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70), ядерному антигену (Ro-52 (Robert), представленному полипептидом массой 52 кДа).

После консультации ревматолога установлен диагноз системная склеродермия, хроническое течение, диффузная форма, серопозитивность по aScl-70, Ro-52, AMA-2, активность II степени. Синдром Рейно II степени, плотный отек кистей, предплечий, ревматоидоподобный артрит. ИЗЛ. ДН II степени. Пациенту назначена стандартная терапия — метилпреднизолон (медрол) 16 мг в сутки, микофенолата мофетил 1 500 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки. Все назначения пациентом выполнены. На фоне лечения значительно уменьшился суставной синдром и отек кистей, однако в течение нескольких месяцев постепенно стала прогрессировать одышка.

Для обследования и коррекции терапии на 04.03.20 назначена очередная госпитализация пациента в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1». Показатели бодиплетизмографии в динамике на фоне лечения стандартной терапии ССД представлены в табл. 1.

* РЛС. Нинтеданиб: результаты III фазы исследования INBUILD®. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/news_102660.htm

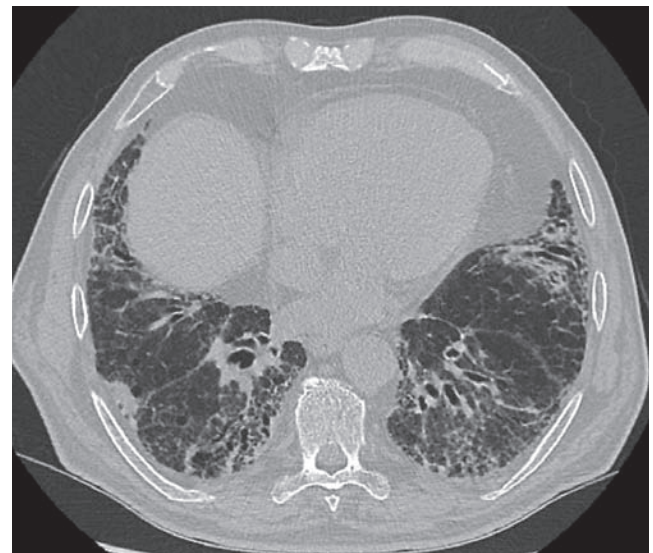


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного X. 70 лет (от 15.01.20)
Figure 1. Chest computed tomography scan of the patient Kh., 70 years old, dated January 15, 2020

Таблица 1
Динамика показателей бодиплетизмографии у пациента X. в процессе проведения стандартной терапии системной склеродермии до назначения нинтеданиба; %

Table 1
Changes in the body plethysmography indices of the patient Kh. during standard systemic sclerosis therapy before nintedanib; %

Показатели бодиплетизмографии	30.01.20	04.03.20
ОЕЛ	47	49
ООЛ	26	32
ФОЕ	53	50
R_{eff}	120	83
TL_{CO}	43	47
КСО	69	82
Проба с сальбутамолом	Отрицательная	Отрицательная

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; R_{eff} – эффективное бронхиальное сопротивление; TL_{CO} – общая диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КСО – конечный систолический объем.

По данным обследования от 04.03.20 установлены умеренные рестриктивные изменения (снижение ОЕЛ $\leq 49\%$; ООЛ $\leq 32\%$; ФОЕ $\leq 50\%$), умеренные внепаренхиматозные нарушения диффузии (снижение TL_{CO} $\leq 47\%$ при нормальном КСО).

В сравнении с обследованием от 30.01.20 отмечалась минимальная положительная динамика; увеличение ОЕЛ с 47 до 49 %, TL_{CO} – с 43 до 47 %. На КТ ОГК от 06.03.20 – неспецифическая интерстициальная пневмония с выраженным фиброзом в базальных отделах обоих легких без динамики по сравнению с КТ ОГК от 15.01.20 (рис. 2А).

Учитывая наличие нарастающей в динамике одышки, снижение ОЕЛ до 47–49 %, TL_{CO} ≤ 43 –47 %_{долж.}, в соответствии с резолюцией Совета экспертов, посвященного теме ИЗЛ при ССД, 14.10.19 больному решено назначить антифибротическую терапию нинтеданибом (варгатеф) 150 мг 2 раза в день. Прием препарата начат в мае 2020 г. в сочетании с терапией, назначенной ревматологами.

10.10.20 пациент госпитализирован в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1» для контрольного обследования. Отмечено

улучшение самочувствия, значительно уменьшилась одышка (беспокоит только при быстрой ходьбе), в легких уменьшилась крепитация, SpO_2 в покое – 98 %, десатурация при выполнении 6-МШТ – до 91 % (ранее – до 78 %), т. е. снижение ДН со II до I степени.

По заключению КТ ОГК от 15.10.20 – неспецифическая интерстициальная пневмония с выраженным фиброзом в базальных отделах обоих легких как проявление основного заболевания – ССД, при сравнении с КТ ОГК от 06.03.20 – существенная положительная динамика в виде значительного уменьшения протяженности и снижения плотности интерстициальных изменений по типу «матового стекла», истончения и частичного разрешения ретикулярных внутридольковых уплотнений при сохранении бронхиолоэктазов в прежних размерах (см. рис. 2В).

Динамика показателей бодиплетизмографии до и после назначения нинтеданиба отражена в табл. 2.

По данным бодиплетизмографии от 09.10.20 выявлены умеренные рестриктивные нарушения ФВД (снижение ОЕЛ $\leq 57\%$, ООЛ $\leq 38\%$, ФОЕ $\leq 48\%$ _{долж.}); умеренные внепаренхиматозные нарушения диффузии (снижение TL_{CO} $\leq 53\%$ при нормальном КСО – 90 %).

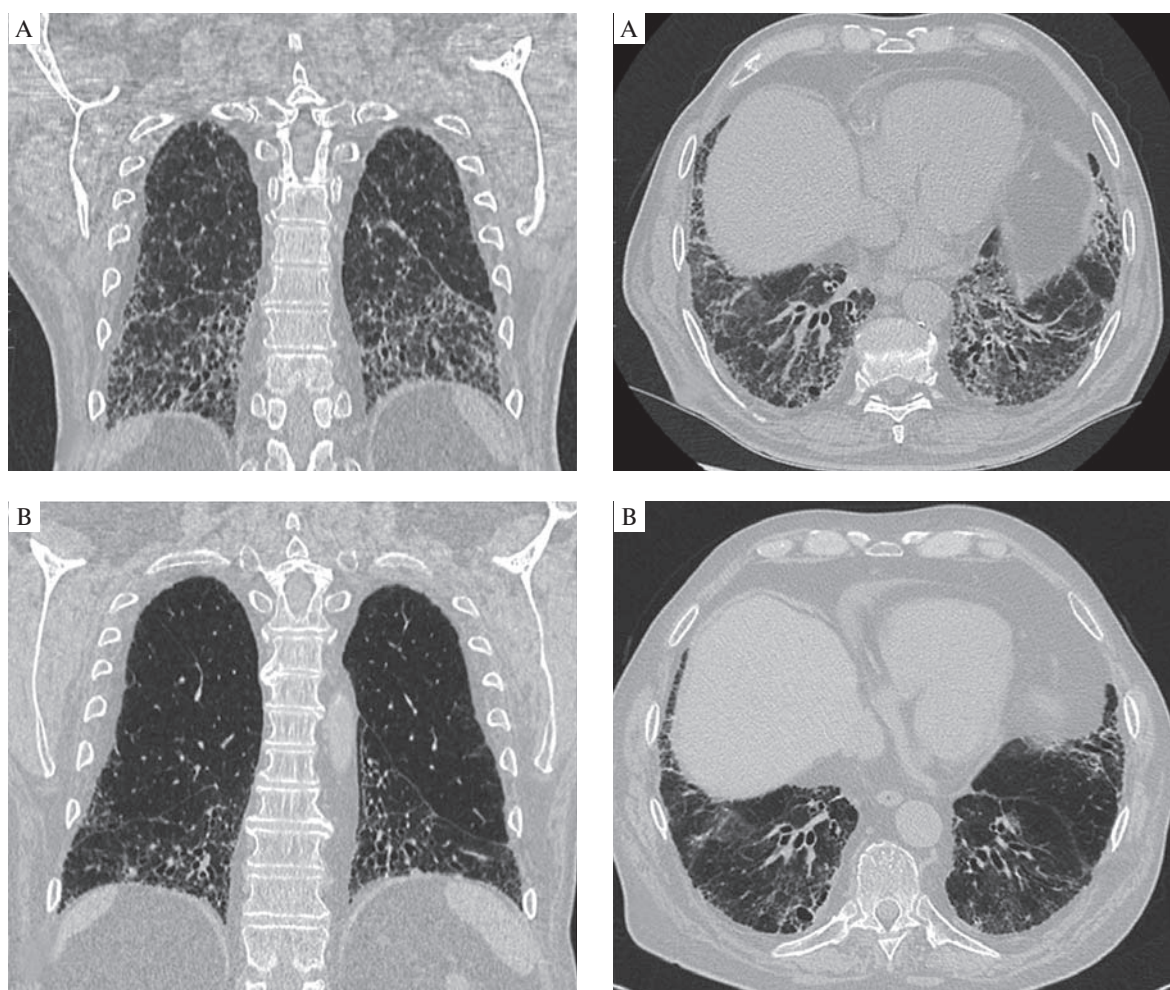


Рис. 2. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки больного Х. 70 лет: А — от 06.03.20; В — от 15.10.20

Figure 2. Chest computed tomography scans of the patient Kh., 70 years old: A, March 06, 2020; B, October 15, 2020

Таблица 2
Динамика показателей бодиплетизмографии у пациента Х. до и после назначения нинтеданиба; %

Table 2
Changes of the body plethysmography indices in the patient Kh. before and after nintedanib; %

Показатели бодиплетизмографии	До применения препарата нинтеданиб (04.03.20)	На фоне применения препарата нинтеданиб (09.10.20)
ОЕЛ	49	57
ООЛ	32	38
ФОЕ	50	48
R_{eff}	83	348
TL_{CO}	47	53
КСО	82	90
Проба с сальбутамолом	Отрицательная	Отрицательная

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; R_{eff} – эффективное бронхиальное сопротивление; TL_{CO} – общая диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КСО – конечный систолический объем.

По сравнению с показателями бодиплетизмографии от 04.03.20 отмечается положительная динамика; увеличение ОЕЛ – с 49 до 57 %, TL_{CO} – с 47 до 53 %, КСО – с 82 до 90 %.

ИЗЛ при ССД развивается в результате аутоиммунных нарушений, воспаления и сосудистого повреждения, но в финале преобладает прогрессирующий фиброз, приводящий в конечном итоге к тяжелой ДН и летальному исходу. В процессе течения

ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом гистологически отмечаются комбинации воспаления и фиброза в разных соотношениях. В начале заболевания преобладает воспаление, при котором требуется назначение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, при конечной стадии преобладают процессы фибрирования, для предотвращения которых назначаются антифибротические препараты [10]. При включе-

нии в комплексную терапию препарата нинтеданиб у пациента с легочным фиброзом, ассоциированным с ССД, отмечен значительный эффект — как противовоспалительный (уменьшение площади и интенсивности «матового стекла»), так и антифибротический (истончение и частичное разрешение ретикулярных внутريدольковых уплотнений), что полностью согласуется с данными исследований [11–17], по результатам которых показан антифибротический, противовоспалительный и сосудисто-ремоделлирующий эффекты нинтеданиба.

Заключение

Таким образом, установлено, что препарат нинтеданиб обладает мощным противовоспалительным и антифибротическим действием у больных легочным фиброзом, ассоциированным с ССД. Особенностью данного клинического наблюдения является хороший клинический ответ при одновременном назначении препарата нинтеданиб в комбинации со стандартной терапией, используемой ревматологами, практически в момент установления у пациента диагноза ССД.

Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- Richeldi L., du Bois R. M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514.
- Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 62–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
- Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилиев Е.В. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология*. 2020; 14 (1): 125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128.
- Kuwana M., Ogura T., Makino S. et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31 (1): 141–150. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751402.
- 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.
- Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной / антифибротической терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (32): 16–25. Доступно на: https://umedp.ru/articles/interstitsialnoe_porazhenie_legkikh_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_novye_vozmozhnosti_antiprolif.html
- Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190109. DOI: 10.1183/16000617.0109-2019.
- Wollin L., Wex E., Pautsch A. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
- Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
- Huang J., Maier C., Zhang Y. et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823.
- Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA903. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903.
- Tandon K., Herrmann F., Ayaub E. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A2397. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2397
- Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
- Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017; 20 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

Поступила: 08.04.21
Принята к печати: 21.04.21

References

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Richeldi L., du Bois R. M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Avdeev S.N. [New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514 (in Russian).
- Brovko M.Y., Akulkina L.A., Sholomova V.I. et al. [A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 62–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66 (in Russian).
- Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V. et al. [The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Sclerosis (Moscow, October 14, 2019)]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2020; 14 (1): 125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128 (in Russian).
- Kuwana M., Ogura T., Makino S. et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31 (1): 141–150. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751402.
- 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.
- Ananyeva L.P. [Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21 (in Russian).
- Karatayev D.E., Luchikhina E.L., Tangiyeva A.R. [Interstitial lung damage in rheumatic diseases: new opportunities of antiproliferative/antifibrotic therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (32): 16–25. Available at: https://umedp.ru/articles/interstitsialnoe_porazhenie_legkikh_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_novye_vozmozhnosti_antiprolif.html (in Russian).
- Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190109. DOI: 10.1183/16000617.0109-2019.
- Wollin L., Wex E., Pautsch A. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
- Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.

13. Huang J., Maier C., Zhang Y. et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823.
14. Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA903. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903.
15. Tandon K., Herrmann F., Ayaub E. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A2397. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2397
16. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
17. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* 2017; 20 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

Received: April 08, 2021

Accepted for publication: April 21, 2021

Информация об авторах / Author Information

Киняйкин Михаил Федорович — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»; тел.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Mikhail F. Kinyaikin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, Head of the Regional Pulmonary Center, Primorsky Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Примаков Николай Витальевич — 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.: (914) 333-76-67; e-mail: nvprimak@gmail.com

Nikolaj V. Primak, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Education of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 333-76-67; e-mail: nvprimak@gmail.com

Наумова Ирина 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; врач-пульмонолог Краевого

пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»; тел.: (908) 991-97-21; e-mail: naumo1969@yandex.ru

Irina V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist, Regional Pulmonary Center, Primorsky Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (908) 991-97-21; e-mail: naumo1969@yandex.ru

Хаирзаманова Татьяна Александровна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 650-26-06; e-mail: visastra@gmail.com

Tatyana A. Khairzamanova, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 650-26-06; e-mail: visastra@gmail.com

Фомина Александра Валерьевна — клинический ординатор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 076-84-06; e-mail: Aleksafo1996@gmail.com

Aleksandra V. Fomina, Resident Physician, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 076-84-06; e-mail: Aleksafo1996@gmail.com

Участие авторов

Киняйкин М.Ф. — идея, редактирование

Примаков Н.В. — интерпретация рентгенологических данных

Наумова И.В. — обзор литературы

Хаирзаманова Т.А. — сбор и обработка материала

Фомина А.В. — написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kinyaikin M.F. — idea, editing

Primak N.V. — interpretation of radiological data

Naumova I.V. — literature review

Khairzamanova T.A. — collection and processing of the material

Fomina A.V. — writing the article

All authors made a significant contribution to the search and analysis and composing the article. The authors read and approved the final version of this article before publishing.

Николай Антонович Дидковский. К 80-летию со дня рождения Nikolay A. Didkovskiy. To the 80th birthday



3 июля 2021 г. 80-летие со дня рождения отмечает д. м. н., профессор, заместитель главного редактора журнала «Пульмонология», заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России (ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА), заслуженный врач Российской Федерации Николай Антонович Дидковский.

В 1965 г., получив диплом об успешном окончании 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И.Пирогова, Николай Антонович работал терапевтом в Дорожной клинической больнице им. Н.А.Семашко, в 1968–1971 гг. — старшим лаборантом академической группы академика РАМН И.А.Кассирского, в это же время защитил кандидатскую диссертацию «Наследственные гемолитические анемии: талассемии и аномальные нестабильные гемоглобины», которая составила основу уникальной монографии «Гемолитические анемии». Являлся главным терапевтом Московской железной дороги (1971–1974), ассистентом кафедры внутренних болезней 1-го МОЛМИ имени И.М.Сеченова (1974–1985). В 1984 г. защитил докторскую диссертацию «Наследственные формы хронических неспецифических заболеваний легких». В 1990 г. в соавторстве с Л.И.Дворецким издана монография «Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких». С 1985 г. по настоящее время Н.А.Дидковский руководит созданной по инициативе академика РАН Ю.М.Лопухина лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА. С 1990 по 2002 г. Н.А.Дидковский занимал должность профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА имени И.М.Сеченова.

Николай Антонович, обладая неоценимым клиническим опытом диагностики и лечения больных с разнообразной патологией, принадлежит к когорте интернистов широкого профиля. Его клиническая эрудиция и врачебная интуиция служат залогом принятия адекватных решений при проведении консилиумов, клинических разборов и повседневных обсуждениях сложных случаев.

Н.А.Дидковский внес существенный вклад в решение многих вопросов внутренней медицины, клинической гематологии, пульмонологии, иммунологии, разработал методы диагностики и лечения аспириновой формы бронхиальной астмы. Является автором более 350 публикаций в области терапии, гематологии, пульмонологии, иммунологии, клинической генетики.

Новым направлением научных интересов Н.А.Дидковского является изучение роли иммунных расстройств и инфекций в развитии заболеваний с когнитивными расстройствами, поддержании нейровоспаления, что важно для разработки новых способов диагностики и терапии. Не менее важными и перспективными являются исследования, направленные на выявление взаимосвязей когнитивных и иммунных расстройств при алкоголизме, а также поиск периферических иммунных маркеров нейровоспаления.

Н.А.Дидковский принимает активное участие в подготовке высококвалифицированных научных кадров — под его руководством защищены 18 кандидатских диссертаций. Николай Антонович явился инициатором создания пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов, принимал активное участие в создании Всероссийского научного общества пульмологов. В настоящее время Н.А.Дидковский является членом Общества клинических иммунологов России, Европейского респираторного общества, специализированного совета по защите диссертаций.

Со времени выхода в 1990 г. первого номера журнала «Пульмонология» Н.А.Дидковский является бессменным заместителем главного редактора. Благодаря его непосредственному участию поддерживаются высокий научный уровень принимаемых к публикации статей и реноме журнала.

Редакционная коллегия и редакция журнала «Пульмонология», коллектив ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА от всей души поздравляют Николая Антоновича с днем рождения и благодарят за отзывчивость, душевное расположение к людям и стремление делать добро!

Могели Шалвович Хубутия. К 75-летию со дня рождения Mogeli Sh. Khubutiya. To the 75th birthday



17 июня 2021 г. профессору, чл.-корр. РАН, кардиохирургу, трансплантологу, педагогу и организатору здравоохранения Могели Шалвовичу Хубутия исполняется 75 лет.

М.Ш.Хубутия родился в 1946 г. в Сухуми. Окончил Горьковский (Нижегородский) медицинский институт им. С.М.Кирова (1971), клиническую ординатуру (1977) и аспирантуру (1980) при НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава СССР. В 1980–2006 гг. работал в НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава СССР, с 1986 г. занимал должность заместителя директора по научно-клинической работе. Принимал участие в разработке проблемы трансплантации сердца в эксперименте и клинической практике. Первая успешная пересадка сердца в нашей стране (1987) проходила при его непосредственном активном участии.

С 2006 по 2017 гг. М.Ш.Хубутия занимал должность директора ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» (ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ»), с 2017 г. является президентом указанной организации, с 2008 г. заведует кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

Область научных интересов Могели Шалвовича широка — применение систем вспомогательного кровообращения и методов неинвазивного вспомогательного кровообращения, разработка новых методов лечения острой сердечной недостаточности, включая пересадку сердца. Впервые в ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» М.Ш.Хубутия

проведены трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжены пересадки печени. Впервые в стране бригадой отечественных хирургов под руководством М.Ш.Хубутия проведены успешные трансплантации легких, в т. ч. у больных муковисцидозом, начаты пересадки тонкой кишки. Будучи президентом ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», свои знания и опыт Могели Шалвович сосредоточил на эффективном развитии трансплантационных программ, укреплении и дальнейшем росте созданной и возглавляемой им научной школы ученых-трансплантологов. С 2011 г., являясь главным внештатным специалистом-трансплантологом Департамента здравоохранения г. Москвы, М.Ш.Хубутия много времени и сил отдает внедрению трансплантационных программ в лечебных учреждениях страны и подготовке кадров по данной специальности.

М.Ш.Хубутия ведет большую научно-общественную работу, являясь заместителем председателя ученого и диссертационного советов ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», президентом Общества трансплантологов и Научно-практического общества врачей неотложной медицины.

Под руководством М.Ш.Хубутия учреждены научно-практические рецензируемые журналы, входящие в перечень ВАК Российской Федерации и международную базу данных *Scopus* — «Трансплантология» и журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», главным редактором которых он является. Могели Шалвович состоит также членом редколлегии 5 научных крупных научных изданий.

Под руководством М.Ш.Хубутия защищены 8 докторских и 25 кандидатских диссертаций; Могели Шалвович является автором 975 научных работ, из них — 28 монографий, 1 учебник и 52 авторских свидетельства и патента.

Заслуженный врач Российской Федерации (1996), лауреат премии Правительства Российской Федерации (1997), премии мэрии г. Москвы (2008) Могели Шалвович Хубутия награжден орденами Почета (1999), «За заслуги перед Отечеством» IV (2006) и III (2011) степени.

Коллектив ГБУЗ г. Москвы «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», редакционная коллегия и редакция журнала «Пульмонология» выражают Могели Шалвовичу глубокую признательность за вдохновенный труд, профессионализм и умение дарить людям радость жизни и желают ему здоровья, благополучия, вдохновения и неисчерпаемой энергии!

ФОСТЕР

лучшая эффективность
при меньшей стероидной нагрузке⁴



Состав:
Беклометазона дипропионат — 100 мкг,
формотерола фумарат — 6 мкг

Достигает всех отделов бронхиального дерева¹

Лечит бронхиальную астму и ХОБЛ более эффективно даже у сложных категорий пациентов^{2,3}

Превосходит другие фиксированные комбинации ИКГС и ДДБА²⁻⁴

1. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3): 137-48. 2. Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2:161-166. 3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-30. 4. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy II Respir Res. 2012; 13:112.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминий фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным холеварным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями.
2 года и старше	1	Однократно.

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2°С — 25°С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru

3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

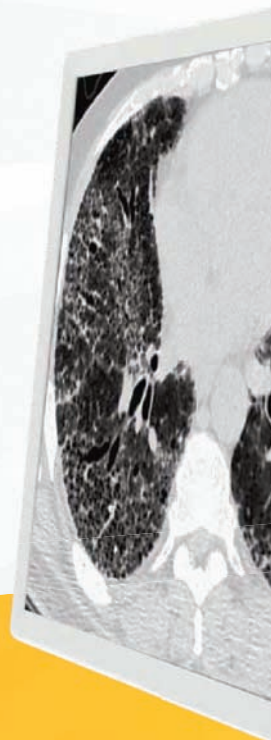
109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.





СМОТРИТЕ В БУДУЩЕЕ УВЕРЕННЕЕ

Варгатеф® –

первый и единственный препарат, одобренный
для лечения пациентов с любыми хроническими
фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим
фенотипом^{1,2}

- **INBUILD®: Варгатеф® в 2 раза замедляет снижение ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна³**
- **Управление нежелательными явлениями – симптоматическая терапия и снижение дозы до 100 мг 2 раза в сутки²**
- **Удобно – 1 капсула 2 раза в сутки²**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44, Факс: +7 495 544 56 20.

Дата утверждения инструкции: 10.07.2020

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография.

1. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 14.09.2020, доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381 (18):1718-1727. doi 10.1056/NEJMoa1908681.

Будущее ваших пациентов начинается сегодня¹⁻³



ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА

вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фурурат

Треледжи Эллипта показан для применения 1 р/сутки в качестве поддерживающей терапии у взрослых с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени, не отвечающих в достаточной степени на терапию комбинированными ИГКС/ДДБА или ДДАХ/ДДБА.³

Сегодня. Завтра. Треледжи.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительно действующие антихолинэргические препараты, ДДБА – длительно действующие β2-агонисты

1, Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:438–446; 2, Lipson DA et al. N Engl J Med 2018; 378:1671–1680; 3, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Треледжи Эллипта» (порошок для ингаляций дозированных). Регистрационное удостоверение ЛП-005809 от 23.09.2019.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА №ЛП 005809 от 30.10.2020 г. Торговое наименование препарата. Треледжи Эллипта. Международное непатентованное название (МНН). вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фурурат. Лекарственная форма. Порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению. 1. Бронхиальная астма. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. 2. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)/ Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающая в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета2-агонистами или комбинированными длительно действующими бета 2-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов. Противопоказания. Препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока; пациентам, имеющим в анамнезе повышенную чувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказона фуруату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата • детям до 18 лет. С осторожностью. Пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи, с судорожным синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета2-адренорецепторов, пациентам с туберкулезом легких, а также с хроническими или нелечеными инфекциями, пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Данные по применению препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин ограничены. В клинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при экспозиции, которая не является клинически значимой. Применение препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиний, флутиказона фурурат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Необходимо принять решение либо об отмене препарата Треледжи Эллипта, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка. Способ применения и дозы. Предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендованная и максимальная доза – одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно. После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Побочное действие. Часто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, назофарингит, кандидоз полости рта и гортани, инфекция мочевыводящих путей, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, запор, артралгия, боль в спине. Частота случаев пневмонии при применении препарата Треледжи Эллипта сопоставима с частотой, наблюдавшейся при применении комбинации вилантерола и флутиказона фурурата в дозировке 22 мкг + 92 мкг/доза в клинических исследованиях при ХОБЛ. Нечасто: вирусная инфекция дыхательных путей, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, дисфония, сухость слизистой оболочки полости рта, переломы. Передозировка. Передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызвать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата. Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением. Взаимодействие с другими препаратами. При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерола, умеклидиния или флутиказона фурурата считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении. Бета-адреноблокаторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета2-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета-адреноблокаторов следует рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета-адреноблокаторов. Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза. По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, н. 4, БЦ «Ариус III» – АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг-»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru

ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ ПРИНАДЛЕЖАТ ГРУППЕ КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ИСПОЛЗУЮТСЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ ГРУППЫ КОМПАНИЙ GSK.

© ГРУППА КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ЕЕ ЛИЦЕНЗИАР, 2021.

На правах рекламы. PM-RU-FVU-JRNA-210001 | март 2021