

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

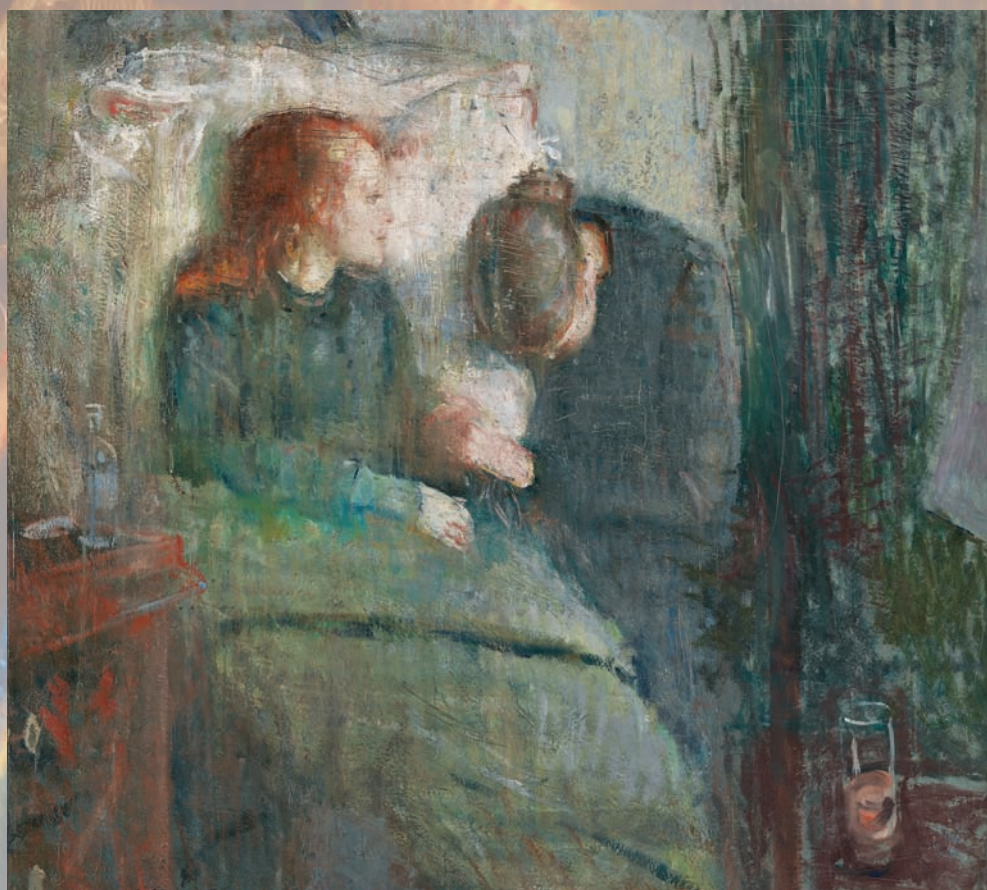
Том 31, № 4, 2021



Диагностика и лечение хронического кашля у взрослых и детей: рекомендации ERS

Факторы риска частых обострений ХОБЛ

Подходы к терапии обострений ХОБЛ



Будущее ваших пациентов начинается сегодня¹⁻³



ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА

вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат

Сегодня. Завтра. Треледжи.

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 терапии комбинарованными ИГКС/ДДБА или ДДАХ/ДДБА.³

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, ДДБА – длительно действующие β_2 -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 дозированный). 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 фураат. Лекарственная форма. Порошок для ингаляций дозированный. Показания к применению. 1. Бронхиальная астма. Поддерживающая терапия длительной астмы. 2. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающая в достаточной степени на терапию комбинарованными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета₂-агонистами или комбинарованными длительно действующими бета₂-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 фураату 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 доклинических 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 фураат 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 горла, 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 фураата 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 вызывать 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 фураата 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 кардоселективных 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, к. 4, БЦ «Ариус III» - АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг-»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EACU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 638-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@rosdraznadzor.ru

ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ ПРИНАДЛЕЖАТ ГРУППЕ КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ИСПОЛЗУЮТСЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ ГРУППОЙ КОМПАНИЙ GSK.

© ГРУППА КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ЕЕ ЛИЦЕНЗИАР, 2021.

На правах рекламы. PM-RU-FVU-JRNA-210001 | март 2021



Дидковский Николай Антонович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вашему вниманию представлен новый выпуск журнала, в содержании которого немало актуальных публикаций.

Передовая статья *И.Т.Муркамилова и соавт.* «Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания» посвящена интересной, но редко обсуждаемой теме. Цистатины – это подсемейство ингибиторов цистеиновых протеаз, инактивирующих лизосомальные цистеиновые протеиназы. Цистатин С продуцируется на постоянном уровне всеми ядросодержащими клетками и распространен во всех биологических жидкостях. Дисбаланс между цистатином С и цистеиновыми протеиназами ассоциирован с воспалительными, злокачественными заболеваниями, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, почечной недостаточностью. Концентрация цистатина С в сыворотке крови отрицательно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), поэтому определение данного показателя предлагается в качестве нового, очень чувствительного маркера изменения СКФ. Как известно, для лиц с болезнями органов дыхания характерна высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности. У пациентов с болезнями органов дыхания исследовано содержание цистатина С, показателей жесткости артерий, эхокардиографии и СКФ. По результатам исследования сделан важный вывод о том, что факторами развития кардиоренальных взаимосвязей при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются повышение концентрации цистатина С в плазме крови, снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, снижение СКФ и увеличение жесткости артерий.

Данные о последних достижениях в понимании патофизиологии хронического кашля, подходах к его диагностике и терапии, анализ пробелов в существующих исследованиях и сведения о новых препаратах включены в «Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей». Показано, что наиболее частой причиной хронического кашля у взрослых являются различные формы афферентной гиперчувствительности блуждающего нерва, при этом альтернативной стратегией борьбы с кашлем становится снижение гиперчувствительности за счет нейромодуляции.

Большое практическое значение имеет публикация *С.Н.Авдеева и соавт.* «Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов». Междисциплинарным Советом экспертов разработан алгоритм отбора пациентов с интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом, которые нуждаются в назначении антифибротической терапии препаратом нинтеданиб. Установлено, что при проведении антифибротической терапии в ранние сроки заболевания может замедлиться прогрессирующее снижение легочной функции.

В статье *Н.В.Изможеровой и соавт.* «Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций» показано, что у всех вошедших в исследование пациентов внебольничная пневмония (ВП) развилась на фоне острой респираторной вирусной инфекции, при этом важным фактором риска развития ВП являлось отсутствие вакцинации против гриппа, а из возбудителей ВП преобладал *Streptococcus pneumoniae*. Указывается на ограничения существовавшей до эпидемии COVID-19 практики верификации возбудителей ВП, при которой затруднена оценка роли вирусов и вирусно-бактериальных ассоциаций.

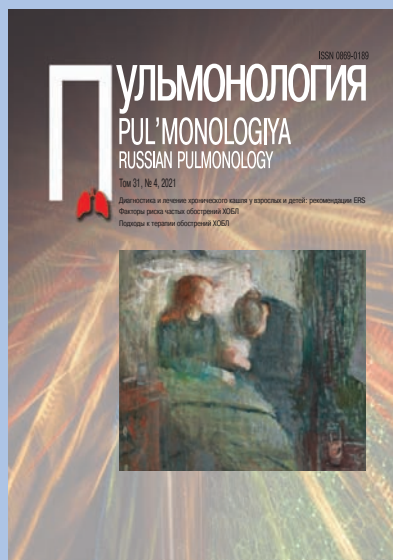
В работе *А.В.Жесткова и соавт.* «Особенности микробиоты аутопсийного материала, полученного от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека» представлены факты, свидетельствующие о важной роли грамотрицательной флоры в качестве возбудителей пневмоний при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Приводятся рекомендации по проведению диагностических мероприятий при пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым иммунодефицитом, отмечено также повышение риска присоединения грамотрицательной флоры в качестве вторичной инфекции.

Редкий случай тромбоза ветвей легочных артерий, развившегося у пациента через 2 мес. после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вызвавшим двустороннюю полисегментарную пневмонию, представлен в статье *Т.И.Каленчиц и соавт.* «Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай)». Отмечено, что достоверным предиктором тромбоза легочных артерий является повышение уровня плазменной концентрации D-димера.

Не менее интересны и другие публикации, посвященные различным аспектам ХОБЛ. Надеемся, что представленный материал будет способствовать дальнейшему расширению клинического кругозора наших читателей.

Заместитель главного редактора

Н.А.Дидковский



Эдвард Мунк (1886).
«Больная девочка».
Национальная галерея, Осло (Норвегия)



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 – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 28.07.2021

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

Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Счастливенко А.И.,
Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А.

Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов
с болезнями органов дыхания. 407

Клинические рекомендации

Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Ribas C.D.,
Boon M.H., Kantar A., Lai K., McGarvey L., Rigau D., Satia I., J Smith., Song W.-J.,
Tonia T., van den Berg J.W.K., van Manen M.J.G., Zacharasiewicz A.

Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике
и лечению хронического кашля у взрослых и детей. 418

Оригинальные исследования

Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г.

Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких
при коморбидной артериальной гипертензии. 439

Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф.

Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска
частых обострений, при которых требуется госпитализация. 446

Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В., Трошин В.В., Федотов В.Д.

Окисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической
обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь
с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса. 456

Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М.

Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости
к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. 463

Купаев В.И., Осипов Д.А.

Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной
болезнью легких продолжает курить? 469

Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зимина В.Н., Дадыка И.В., Горяева М.О.

Хроническая обструктивная болезнь легких у больных, инфицированных
вирусом иммунодефицита человека. 477

Жестков А.В., Лямин А.В., Кецо Ю.Л., Золотов М.О.

Особенности микрофлоры аутопсийного материала, полученного от пациентов,
инфицированных вирусом иммунодефицита человека. 483

Измажорова Н.В., Попов А.А., Прокотьева Э.Р., Курындина А.А., Гаерилова Е.И.,
Тагильцева Н.В., Шамбатов М.А.

Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии
в период эпидемии респираторных вирусных инфекций. 490

Корымазов Е.А., Бенья А.С., Богданова Ю.В., Колмакова К.М.,
Медведчиков-Ардия М.А., Коновалова Д.Ю.

Трудности диагностики и лечения при пневмотораксе и гигантских буллах. 499

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигоров С.А.,
Ананьева Л.П., Визель А.А., Болдина М.В., Демко И.В., Лещенко И.В.,
Трофименко И.Н., Княйкин М.Ф., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Петров Д.В.

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких
с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резольция
Междисциплинарного Совета экспертов. 505

Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая
сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации
тиотропия бромид / олодатерол. 511

Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абуллаев М.А.

Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической
обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. 518

Обзоры

Малыхин Ф.Т.

Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии
хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин. 530

Заметки из практики

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Диденко Н.С., Дулуб И.П., Хаустович А.Ю.

Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей
легочных артерий (клинический случай). 537

Юбилей

Дмитрий Константинович Львов. К 90-летию со дня рождения. 542

Contents

Editorial

- Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Aitbaev K.A., Schastlivenko A.I., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A.**
Cystatin C, arterial stiffness and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases 407

Clinical guidelines

- Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Diepinigaitis P., Ribas C.D., Boon M.H., Kantar A., Lai K., McGarvey L., Rigau D., Satia I., J Smith., Song W.-J., Tonia T., van den Berg J.W.K., van Manen M.J.G., Zacharasiewicz A.**
European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. 418

Original studies

- Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G.**
Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. 439
- Zinnatullina A.R., Khamitov R.F.**
Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization 446
- Umnyagina I.A., Strakhova L.A., Blinova T.V., Troshin V.V., Fedotov V.D.**
Oxidized low-density lipoproteins and its connection with dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease 456
- Vasilieva O.S., Kuzmina L.P., Chernyak A.V., Kravchenko N.Yu., Koljaskina M.M.**
The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases 463
- Kupaev V.I., Osipov D.A.**
Which bronchodilator to choose if a patient with chronic obstructive pulmonary disease continues to smoke? 469
- Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N., Dadyka I.V., Gorjaeva M.O.**
Chronic obstructive pulmonary disease in patients infected with human immunodeficiency virus 477
- Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ketsko Yu.L., Zolotov M.O.**
Microflora of autopsy material from HIV-infected patients. 483
- Izmozherova N.V., Popov A.A., Prokopenko E.R., Kuryndina A.A. Gavrilova E.I., Tagiltseva N.V., Shambatov M.A.**
Clinical and epidemiological features of community-acquired pneumonia during an epidemic of respiratory viral infection. 490
- Korymasov E.A., Benian A.S., Bogdanova J.V., Kolmakova K.M., Medvedchikov-Ardia M.A., Konovalova D.Yu.**
Difficulties in diagnosing and treating pneumothorax and giant bullae 499

Clinical pharmacology

- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E., Belevskiy A.S., Terpigorev S.A., Anan'yeva L.P., Vizev' A.A., Boldina M.V., Demko I.V., Leshchenko I.V., Trofimenko I.N., Kinyaykin M.F., Stepanyan I.E., Zaytseva A.S., Petrov D.V.**
Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board 505
- Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I., Belotserkovskaya Yu.G., Smirnov I.P.**
Chronic obstructive pulmonary disease and concurrent cardiovascular conditions: safety of tiotropium/olodaterol combination. 511
- Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Andreeva A.K., Abdullaev M.A.**
Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability 518

Reviews

- Malykhin F.T.**
Typical features of the etiology, pathogenesis and pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease in women and men. 530

Notes

- Kalenchik T.I., Kabak S.L., Didenko N.S., Dulub I.P., Haustovich A.Yu.**
Thrombosis of the pulmonary arteries branches as a complication of COVID-19 pneumonia (a case report) 537

Anniversaries

- Dmitriy K. L'vov.** To the 90th birthday 542



Edvard Munch, 1886. "The Sick Child". National Gallery, Oslo (Norway)



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 28.07.2021

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 последиplomного 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 исследования 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 клиничко-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)

Vasilij 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)

Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания

И.Т.Муркамилов^{1,2} ✉, И.С.Сабиров², В.В.Фомин³, К.А.Айтбаев⁴, А.И.Счастливенко⁵,
Ж.А.Муркамилова², Ф.А.Юсупов⁶

- ¹ Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева»: 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. И.К.Ахунбаева, 92
- ² Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»: 720065, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44
- ³ 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
- ⁴ Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики»: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
- ⁵ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: 210023, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, 27
- ⁶ Ошский государственный университет: 723500, Кыргызская Республика, Ош, ул. Ленина, 331

Резюме

Целью исследования явилось изучение содержания цистатина С, показателей жесткости артерий и эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с болезнями органов дыхания (БОД). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 138$; возраст — 22 года — 85 лет) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($n = 90$) и бронхиальной астмой (БА) ($n = 48$). Проведены ЭхоКГ-обследование, регистрация параметров жесткости артерий и исследование показателей липидографии и функции почек. У всех пациентов рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием концентрации цистатина С по методике *F.Hoek*. **Результаты.** В группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными БА медиана концентрации цистатина С плазмы крови была достоверно выше (1,26 (1,11; 1,47) мг / л vs 1,17 (0,91; 1,24) мг / л; $p < 0,05$), расчетная СКФ — существенно ниже (59,4 (50,3; 68,0) мл / мин vs 64,3 (60,1; 83,4) мл / мин; $p < 0,05$), медиана сосудистого возраста (17,30 (4,80; 26,30) % vs 8,95 (0,10; 21,80) %; $p < 0,05$) и сам сосудистый возраст (58,0 (50,0; 68,0) года vs 50,00 (42,00; 61,00) года; $p < 0,05$) — существенно выше. Показатель цистатина С положительно коррелировал с размером левого предсердия, признаками гипертрофии левого желудочка, показателями диастолической дисфункции желудочков, систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана и систолическим легочным артериальным давлением. **Заключение.** Для пациентов с БОД характерна высокая частота коморбидных патологий. Способствующим фактором развития кардиоренальных взаимосвязей при ХОБЛ являются повышение концентрации цистатина С плазмы крови, снижение содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, торможение СКФ и увеличение жесткости артерий.

Ключевые слова: цистатин С, жесткость артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, эхокардиография, правый желудочек, систолическое легочное давление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Счастливенко А.И., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 407–417. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417

Cystatin C, arterial stiffness, and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases

Ilkhom T. Murkamilov^{1,2} ✉, Ibragim S. Sabirov², Victor V. Fomin³, Kubanich A. Aitbaev⁴,
Andrey I. Schastlivenko⁵, Zhamila A. Murkamilova², Furcat A. Yusupov⁶

- ¹ I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy: ul. I.Akhunbaev 92, Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic
- ² Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution: ul. Kievskaya 44, Bishkek, 720065, Kyrgyz Republic
- ³ I.M. Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ Academician Mirsaid Mirrakhimov Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Cardiology and Therapy Center, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic: ul. Togolok Moldo 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic
- ⁵ Peoples Friendship Order Vitebsk State Medical University: prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210009, Belarus Republic
- ⁶ Osh State University: ul. Lenina 331, Osh, 723500, Kyrgyz Republic

Abstract

The aim of the study was to investigate the content of cystatin C, indicators of arterial stiffness and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases. **Methods.** A total of 138 patients aged 22 to 85 years with respiratory diseases were examined (90 – chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 48 – bronchial asthma (BA)). Echocardiographic examination (EchoCG), registration of arterial stiffness parameters, lipid profile test, and kidney function tests were performed. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated in all patients using the cystatin C concentration according to the *F.Hoek* method. **Results.** In the subgroup of patients with COPD compared with BA patients, the median cystatin C plasma concentration was significantly higher [1.26 (1.11; 1.47) mg/L vs 1.17 (0.91; 1.24) mg/L; $p < 0.05$], the estimated GFR was significantly lower [59.4 (50.3; 68.0) mL/min vs 64.3 (60.1; 83.4) mL/min; $p < 0.05$], the median vascular age [17.30 (4.80; 26.30)% vs 8.95 (0.10; 21.80)%; $p < 0.05$] and the vascular age itself [58.0 (50.0; 68.0) years vs 50.00 (42.00; 61.00) years; $p < 0.05$] were significantly higher. The cystatin C index positively correlated with the size of the left atrium, signs of left ventricular hypertrophy, indicators of diastolic dysfunction of the ventricles, systolic excursion of the tricuspid annulus, and systolic pulmonary arterial pressure. **Conclusion.** The population of patients with respiratory diseases is characterized by a high incidence of comorbidities. An increase in plasma cystatin C concentration, a decrease in HDL cholesterol, inhibition of GFR, and an increase in arterial stiffness contribute to the development of cardiorenal relationships in COPD.

Key words: cystatin C, arterial stiffness, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, forced expiratory volume in 1 second, echocardiography, right ventricle, systolic pulmonary pressure.

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

Funding. There was no funding for the work.

For citation: Murkamiyov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Aitbaev K.A., Schastlivenko A.I., Z Murkamiyova h.A., Yusupov F.A. Cystatin C, arterial stiffness and echocardiography parameters in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 407–417 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-407-417

Болезни органов дыхания (БОД), такие как ХОБЛ и БА у взрослых лиц относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых патологий [1, 2]. В 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире составила 251 млн случаев. Предполагается, что в ближайшие годы ХОБЛ выйдет на 5-е место по заболеваемости [3]. Вместе с тем ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от этой патологии умирают около 2,75 млн человек [1, 4, 5]. В настоящее время ХОБЛ и БА рассматриваются как системные заболевания с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют их прогноз [6, 7]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) гораздо чаще выявляются у пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции [6]. По мере прогрессирования ХОБЛ и БА происходит увеличение размеров правых отделов сердца и развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При этом различные изменения, характеризующиеся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), претерпевают почки. Сведения о структурно-функциональных изменениях сердца и почек при БОД разнообразны и дискуссионны.

Целью исследования явилось изучение концентрации цистатина С, жесткости артерий и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с БОД на амбулаторном этапе.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте 22–85 лет ($n = 138$: 75 (54,3%) мужчин, 63 (45,7%) женщины; средний возраст – $59,0 \pm 12,4$ года) с установленной БА ($n = 48$) – 1-я группа и ХОБЛ II–IV стадий ($n = 90$) – 2-я группа. Настоящее исследование является продолжением ранее опубликованных работ о клинико-диагностическом значении оценки содержания цистатина С в плазме крови у пациентов общетерапевтического профиля с высоким риском развития кардио-, нефро- и цереброваскулярных осложнений [8, 9]. ХОБЛ и БА диагностированы по данным спирометрии (постбронходилатационный показатель

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составил 50–80 %, индекс Тиффно (ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ) $\leq 0,70$), а также на основании жалоб и анамнестических данных пациента, специфического аллергологического теста (кожные пробы с аллергенами) и определения иммуноглобулина Е в плазме крови. *Критериями исключения* из исследования являлось наличие ХОБЛ I стадии, бронхоэктатической болезни, клапанных патологий сердца, тяжелых форм тиреотоксикоза и паранеопластических процессов. У всех пациентов определялись антропометрические показатели, артериальное давление (АД), подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС). Исследовались концентрации креатинина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов и цистатина С плазмы крови. СКФ рассчитывалась по методике *F.J.Hoek* [10]:

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{цистатин С} - 4,32.$$

Оценка ЭхоКГ структурно-функциональных изменений сердца проводилась на аппарате *Vivid q* (GE Healthcare, США, 2014). Исследовались размеры правого (ПЖ, см) и левого (ЛЖ, см) желудочков, левого предсердия, конечного систолического (КСР, см) и конечного диастолического (КДР, см) размера, конечного систолического (КСО, мл) и конечного диастолического (КДО, мл) объема, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, определялись фракция выброса (ФВ, %) по Симпсону и Тейхольцу [11], изучался ударный объем (УО, мл) ЛЖ. Сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) оценивалось по формуле:

$$\text{ССС} = \text{КДО} / \text{УО}.$$

Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по общепринятой методике [12]. В доплеровском режиме изучались параметры систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (*tricuspid annular*

plane systolic excursion — TAPSE) с помощью методики *Speckle Tracking*. Среднее АД в легочной артерии (ЛА) измерялось по методу *Kitabataki* (оценивалось отношение времени ускорения и времени изгнания в выносящем отделе ПЖ). При наличии трикуспидальной регургитации измерялся градиент давления между ПЖ и правым предсердием, на основании которого рассчитывалось систолическое АД в ЛА. Кроме того, у всех пациентов проводилась диагностика диастолической дисфункции желудочков с оценкой параметров трансмитрального и трикуспидального диастолических потоков — скорость потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы, их соотношение (Е / А), время замедления (*deceleration time* — DT) потока раннего диастолического наполнения.

Для изучения структурных изменений ЛЖ вычислялся индекс ММ (ИММ, г / м²) ЛЖ [13]. Критерием ГЛЖ считался показатель ИММ ЛЖ ≥ 95 г / м² для женщин и ≥ 115 г / м² — для мужчин. Индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывался по следующей формуле:

$$2H / D = (TMЖП_d + TЗС ЛЖ_d) / КДР,$$

где 2H / D (отн. ед.) — индекс ОТС ЛЖ; ТМЖП_д — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖП_с — в систолу; ТЗС ЛЖ_д — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗС ЛЖ_с — в систолу.

На основе величины ИММ ЛЖ и значения ОТС ЛЖ определялись типы структурных изменений ЛЖ [13]. Нормальной считалась геометрия ЛЖ при ОТС ЛЖ < 0,42 и ИММ ЛЖ в норме. При увеличении ОТС ЛЖ $\geq 0,42$ и нормальном ИММ ЛЖ признавалось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Концентрический и эксцентрический типы ГЛЖ диагностировались при ОТС ЛЖ $\geq 0,42$, ИММ ЛЖ выше нормы и ОТС ЛЖ < 0,42, ИММ ЛЖ — выше нормы соответственно [13]. Параметры жесткости сосудов регистрировались на аппарате «Ангио-

Скан» (Россия). Определялись индекс аугментации (*Augmentation index* — AI), альтернативный индекс жесткости (*Alternative stiffness index* — aSI), AI, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту (*Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute* — AI₇₅), индекс жесткости (*Stiffness index* — SI), индекс отражения сосудов (*Reflection index* — RI), возрастной индекс (*Aging Index* — AgI), средний показатель возраста сосудистой системы (*Vascular system average age* — VA), а также центральное аортальное давление.

Полученные данные подвергались статистической обработке с применением специальных программ *Statistica 10.0*. Рассчитывались средние величины (*M*) и их стандартные ошибки (*m*). В случае ненормального распределения количественного признака рассчитывались медиана (*Me*), верхние и нижние квартили — *Me* (Q₂₅; Q₇₅). Значимость межгрупповых различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента — для переменных с нормальным распределением и Манна-Уитни (U-тест) — для переменных с непараметрическим распределением. Корреляционные взаимосвязи определялись с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимыми различия считались при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Доля пациентов с редкими обострениями со слабыми (А) и выраженными (В) симптомами ХОБЛ согласно классификации ABCD, предложенной в рекомендациях Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), составила 3,3 и 12,2 % соответственно. Как показано в табл. 1, среди обследованных группы ХОБЛ обострения, соответствовавшие градации С и D, оказались более многочисленными. Согласно классификации GOLD [1], во 2-й группе преобладали пациенты с ХОБЛ III степени тяжести. При опросе у 68 (75,5%) пациентов

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)

Table 1
Clinical characteristics and medical history of the examined patients with Chronic Obstructive Lung Disease; n (%)

Категория пациентов по классификации GOLD:	Число больных ХОБЛ (n = 90)
• А	3 (3,3)
• В	11 (12,2)
• С	63 (70,0)
• D	13 (14,5)
II стадия (ОФВ ₁ – 80–50 %)	17 (19,0)
III стадия (ОФВ ₁ – 50–30 %)	52 (57,7)
IV стадия (ОФВ ₁ < 30 или < 50 % в сочетании с ХДН)	21 (23,3)
Курение в настоящее время	9 (10,0)
Курение в анамнезе	68 (75,5)

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

отмечено курение в анамнезе. Курение в настоящее время подтвердилось у 9 (10,0 %) человек. Никто из больных БА табачной зависимостью не страдал.

Как и следовало ожидать, средний возраст пациентов с ХОБЛ по сравнению с БА был достоверно

выше ($63,6 \pm 10,9$ года vs $50,5 \pm 10,5$ года; $p < 0,05$) (табл. 2). Существенных межгрупповых различий по показателям ЧСС, систолического, диастолического и центрального АД, а также ФВ ЛЖ не отмечено ($p > 0,05$). Как видно из табл. 2, размеры левого

Таблица 2
Сравнительные клинко-инструментальные показатели обследованных пациентов

Table 2
Comparative clinical and instrumental indicators of the examined groups

Показатель	БА (n = 48)	ХОБЛ (n = 90)
Возраст, годы	$50,5 \pm 10,5$	$63,6 \pm 10,9^*$
ИМТ, кг / м ²	$28,1 \pm 6,33$	$27,9 \pm 8,40$
ЧСС в минуту	78 ± 12	85 ± 14
САД, мм рт. ст.	125 ± 14	135 ± 19
ДАД, мм рт. ст.	80 ± 12	83 ± 14
ЦАД, мм рт. ст.	123 ± 27	130 ± 22
Линейный размер левого предсердия, см	$3,55 \pm 0,33$	$3,88 \pm 0,54^*$
КДР ЛЖ, см	$5,01 \pm 0,39$	$4,97 \pm 0,49$
КСР ЛЖ, см	$3,12 \pm 0,33$	$3,08 \pm 0,42$
ТМЖП, см	$0,84 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,16^*$
ТЗС ЛЖ, см	$0,85 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,14^*$
ФВ ЛЖ, %:		
• по Симпсону	$59,0 \pm 3,26$	$57,6 \pm 5,90$
• по Тейхольцу	$68,2 \pm 5,79$	$67,9 \pm 5,36$
КДО ЛЖ, мл	$121,6 \pm 21,1$	$120,5 \pm 26,3$
КСО ЛЖ, мл	$38,7 \pm 9,6$	$37,6 \pm 12,3$
УО ЛЖ, мл	$81,6 \pm 13,7$	$82,7 \pm 16,2$
Относительная толщина стенок ЛЖ, ед.	$0,34 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05^*$
ММ ЛЖ, г	$153,4 \pm 32,0$	$177,5 \pm 60,0^*$
Индексированная ММ ЛЖ, г / м ²	$83,6 \pm 14,5$	$96,1 \pm 29,7^*$
DT ЛЖ, мс	$182,9 \pm 0,23$	$209,9 \pm 0,38^*$
Е / А ЛЖ, мс	$1,043 \pm 0,27$	$0,743 \pm 0,20^*$
TAPSE, см	$2,61 \pm 0,19$	$2,43 \pm 0,41^*$
Переднезадний размер ПЖ, см	$2,04 \pm 0,38$	$2,52 \pm 0,63^*$
Передняя стенка ПЖ, см	$0,41 \pm 0,24$	$0,45 \pm 0,11$
Диаметр ЛА, см	$2,22 \pm 0,26$	$2,52 \pm 0,46^*$
Е / А ПЖ, мс	$1,12 \pm 0,24$	$0,86 \pm 0,23^*$
DT ПЖ, мс	$175,5 \pm 14,5$	$194,2 \pm 21,0^*$
Систолическое легочное АД, мм рт. ст.	$29,5 \pm 5,37$	$43,4 \pm 16,5^*$
Индекс сердечно-сосудистого сопряжения	$1,49 \pm 0,18$	$1,45 \pm 0,10$
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (37,5)	50 (55,5)
Стабильные формы коронарной болезни сердца, n (%)	15 (31,2)	36 (40)
Коморбидные патологии, n (%)	28 (58,3)	84 (93,3)
СД 2-го типа, n (%)	2 (4,1)	15 (16,6)
ХЛС, n (%)	1 (2,0)	12 (13,3)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЦАД – центральное аортальное давление; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; DT (deceleration time) – время замедления потока в фазу раннего наполнения; ЛА – легочная артерия; Е / А – соотношение скорости потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; СД – сахарный диабет; ХЛС – хроническое легочное сердце; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

предсердия, толщина стенок ЛЖ, ММ ЛЖ оказались существенно выше у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$). При ХОБЛ по сравнению с БА отмечено достоверно более низкое значение показателей E/A ПЖ и ЛЖ сердца, а DT — существенно более высокое. При ХОБЛ замедление $TAPSE$ сопровождалось достоверным увеличением диаметра ЛА, переднезаднего размера ПЖ и передней стенки ПЖ. В этой же группе уровень систолического легочного АД был более выраженным ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у больных БА. Как это ни парадоксально, индекс ССС в исследуемых выборках достоверно не различался ($p > 0,05$). Доля лиц с такими коморбидными патологиями, как артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца (КБС) стабильного течения, сахарный диабет (СД) 2-го типа и хроническое легочное сердце (ХЛС) оказалась существенно выше таковой при ХОБЛ (табл. 2).

У 68 (49,2%) обследованных лиц с БОД выявлена АГ, у 51 (36,9%) — КБС стабильных форм, у 17 (12,3%) — СД 2-го типа, у 13 (9,4%) — ХЛС. Важно отметить, что как БА, так и ХОБЛ свойственна высокая частота коморбидных патологий (81,1% пациентов общей выборки) (табл. 2). Не менее важным аспектом исследования являлась также оценка геометрии ЛЖ у пациентов с БА и ХОБЛ. На рис. 1 продемонстрировано, что эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ с высокой частотой выявлялись при ХОБЛ, тогда как концентрическое ремоделирование ЛЖ встречалось значимо чаще при БА.

В результате исследования жесткости артерий обнаружены статистически значимые увеличения AI_{75} и AgI в группе пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$), тогда как средний показатель VA был достоверно выше у лиц с БА ($-0,50 (-0,70; -0,30)$) vs ($-0,40 (-0,50; -0,10)$); $p < 0,05$).

При исследовании функции почек в общей выборке преобладали лица с незначительной (С2 — 49,2 %)

и умеренно сниженной (С3А — 34,0 %) градацией хронической болезни почек (ХБП). Однако наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов С1- и С2-градациями ХБП в группе лиц с БА (рис. 2). У большинства пациентов 2-й группы отмечены СЗБ- и С4-градации снижения почечной функции. Численность пациентов с терминальной стадией ХБП (СКФ < 15 мл / мин) в изучаемых когортах была схожей.

С целью исследования лабораторных предикторов ХБП у пациентов с БА и ХОБЛ выполнен сравнительный межгрупповой анализ, результаты которого отражены в табл. 4. Медианы (Q_{25} ; Q_{75}) общего ХС и ХС ЛПНП были достоверно выше у пациентов с БА, тогда как при ХОБЛ выявлялось статистически значимое снижение содержания ХС ЛПВП ($p < 0,05$) и повышение концентрации цистатина С плазмы крови, которые сочетались с отчетливым торможением расщепной СКФ (см. табл. 4). Показатели содержания триглицеридов и креатинина в плазме крови у обследованных существенно не различались.

При проведении корреляционного анализа между концентрацией цистатина С и параметрами ЭхоКГ положительная взаимосвязь отмечалась между повышением цистатина С в плазме крови и увеличением размера левого предсердия, DT и E/A желудочков, ИММ ЛЖ, OTC ЛЖ, $TAPSE$ и систолическим легочным АД (табл. 5). Обратная связь выявлена между показателями $ОФВ_1$ и концентрациями цистатина С плазмы крови как при БА, так и при ХОБЛ.

Обсуждение

В последние годы внимание исследователей и клиницистов к проблеме БОД обусловлено тем, что именно при улучшении показателя $ОФВ_1$ снижается риск сердечно-сосудистых и почечных нарушений [1]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ I и II стадии на каждые 10 % уменьшения $ОФВ_1$ риск сердечно-сосу-

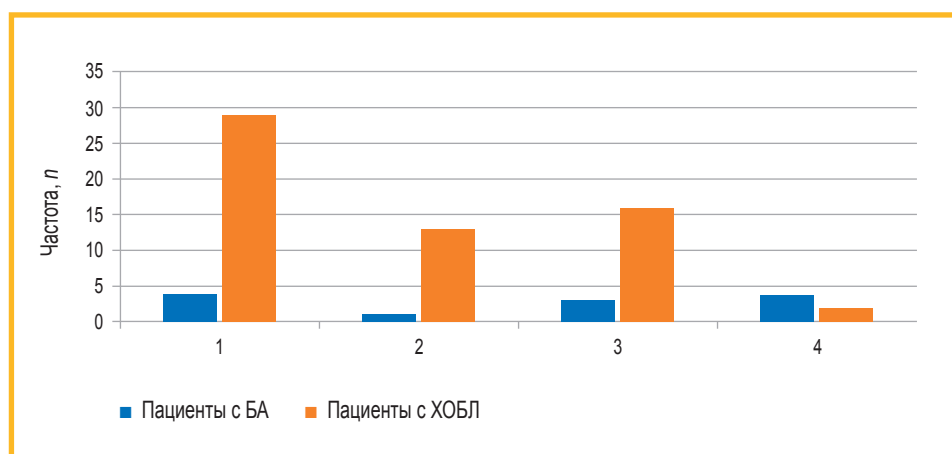


Рис. 1. Типы ремоделирования левого желудочка у обследованных пациентов

Примечание: 1-я группа — пациенты с бронхиальной астмой; 2-я группа — пациенты с хронической обструктивной болезнью легких; 1 — гипертрофия левого желудочка; 2 — концентрическая гипертрофия левого желудочка; 3 — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; 4 — концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Figure 1. Types of left ventricular remodeling in the examined groups

Note: Group 1, patients with bronchial asthma; Group 2, patients with chronic obstructive pulmonary disease;

1, left ventricular hypertrophy; 2, left ventricular concentric hypertrophy; 3, left ventricular eccentric hypertrophy; 4, left ventricular concentric remodeling.

Таблица 3
Медиана и межквартильные показатели жесткости артерий у обследованных пациентов

Table 3
Median and interquartile parameters of arterial stiffness in the examined groups

Показатели	БА (n = 48)	ХОБЛ (n = 90)
SI, м / с	7,50 (7,00; 8,20)	7,70 (7,30; 8,50)
aSI, м / с	8,75 (7,50; 9,90)	9,20 (7,60; 11,70)
AI, %	7,05 (-3,10; 20,40)	14,11 (-0,20; 23,40)
AI ₇₅ , %	8,95 (0,10; 21,80)	17,30 (4,80; 26,30)*
AgI	-0,50 (-0,70; -0,30)*	-0,40 (-0,50; -0,10)
VA, годы	50,00 (42,00; 61,00)	58,0 (50,0; 68,0)*
RI, %	34,80 (28,00; 39,00)	36,30 (21,90; 52,90)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; SI (Stiffness index) – индекс жесткости; aSI (alternative Stiffness index) – альтернативный индекс жесткости; AI (Augmentation index – AI) – индекс аугментации; AI₇₅ (Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute) – индекс аугментации, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту; AgI (Aging Index) – возрастной индекс; VA (Vascular system average age) – средний показатель возраста сосудистой системы; RI (Reflection index) – индекс отражения; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

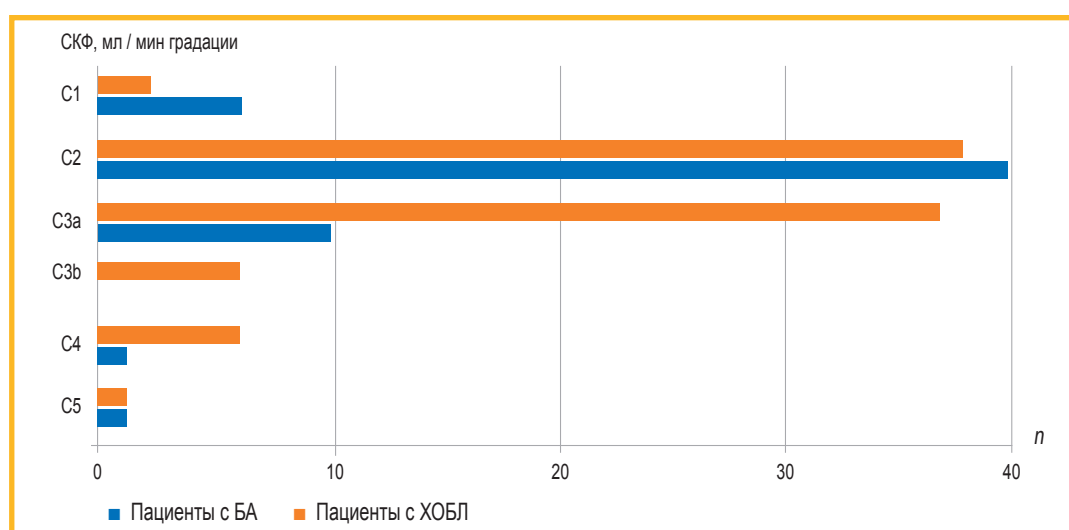


Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты встречаемости снижения почечной функции у пациентов с болезнями органов дыхания
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; 1-я группа – пациенты с бронхиальной астмой; 2-я группа – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких.

Figure 2. Comparative characteristics of the incidence of decreased renal function in patients with respiratory diseases

Note: Group 1, patients with bronchial asthma; Group 2, patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 4
Сравнительная лабораторная характеристика обследованных пациентов

Table 4
Comparative laboratory test results of the examined groups

Показатель	БА (n = 48)	ХОБЛ (n = 90)
Общий ХС, ммоль / л	5,11 (4,54; 6,05)*	4,58 (3,74; 5,34)
ХС ЛПВП, ммоль / л	1,33 (1,11; 1,54)	1,13 (0,92; 1,35)*
ХС ЛПНП, ммоль / л	3,32 (2,89; 4,20)*	2,98 (2,07; 3,70)
Триглицериды, ммоль / л	1,37 (0,96; 1,64)	1,31 (0,95; 1,73)
Креатинин крови, мкмоль / л	81,0 (62,1; 96,0)	76,8 (68,5; 98,0)
Цистатин С, мг / л	1,17 (0,91; 1,24)	1,26 (1,11; 1,47)*
Расчетная СКФ, мл / мин	64,3 (60,1; 83,4)	59,4 (50,3; 68,0)*
RI, %	34,80 (28,00; 39,00)	36,30 (21,90; 52,90)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; RI (Reflection index) – индекс отражения сосудов; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

Таблица 5
Корреляция между концентрацией цистатина С
плазмы крови и параметрами эхокардиографии
у пациентов общей выборки (n = 138)

Table 5
Correlation between cystatin C plasma concentration and
echocardiography parameters in the study cohort (n = 138)

Показатель	Концентрация цистатина С, мг / л	
	r	p
Левое предсердие, см	0,29	< 0,05
Время DT, мс	0,24	
Е / А	0,41	
TAPSE, см	0,31	
ОТС ЛЖ, ед.	0,25	
ИММ ЛЖ, г / м ²	0,27	
Систолическое легочное АД, мм рт. ст.	0,18	
ОФВ ₁	-0,33	

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – значимость; DT (deceleration time) – замедление раннего диастолического наполнения желудочков; Е / А – соотношение скорости потоков в фазу ранней (Е) и поздней (А) диастолы; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; ОТС – относительная толщина стенок; ЛЖ – левый желудочек; ИММ – индекс массы миокарда; АД – артериальное давление; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Note: r, the correlation coefficient; p, significance.

дистой смерти возрастает на 28 %, других событий – на 20 % [6, 14]. Вклад ХОБЛ в развитие ХБП отмечен по данным ряда поперечных одномоментных исследований [15–17]. По данным *Е.В.Болотовой и соавт.* (2016), диагноз ХБП установлен у 52,5 % пациентов с ХОБЛ, при этом частота ХБП оказалась достоверно выше у лиц с обострениями С- и D-градаций [15]. Эти данные вполне согласуются с результатами настоящего исследования, т. е. при анализе функции почек у пациентов с БА и ХОБЛ преобладали лица с незначительной (С2 – 49,2 %) и умеренно сниженной (С3А – 34,0 %) градациями ХБП. Важно подчеркнуть, что факторы риска развития и прогрессирования ХБП при ХОБЛ вполне совпадают с аналогичными данными других исследований [15–17]. *Д.А.Долгополовой* (2016) по результатам анализа 145 историй болезни установлена высокая частота встречаемости факторов риска ХБП при ХОБЛ [16]. Также продемонстрирована тесная корреляционная взаимосвязь между распространенностью факторов риска ХБП и тяжестью ХОБЛ. Показано, что между тяжестью ХОБЛ и степенью нарушения функции почек также имеется отчетливая взаимосвязь (см. табл. 5).

Данные публикаций, посвященных изучению взаимосвязи между степенью тяжести БОД и уровнем цистатина С в плазме крови, малочисленны и противоречивы. Имеются сведения о том, что снижение расчетной СКФ по цистатину С достоверно взаимосвязано со степенью тяжести и частотой ХОБЛ [18]. Системные эффекты БА и ХОБЛ, такие как гипоксия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция способствуют возникновению сердечно-сосудистых и почечных осложнений [1, 6, 7]. Основу прогрессирования ССЗ и ХБП при БОД составляют дальнейшее повышение сосудистого тонуса,

вазоконстрикция на внешние стимулы, увеличение агрегации тромбоцитов, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, экспрессия провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул [2]. Патологическое изменение артериальной жесткости оказывает повреждающее действие на микроциркуляторное русло и может являться маркером сосудистого ремоделирования при БОД [1].

В период обострения БА, особенно при неконтролируемом течении заболевания характерно ускорение нарушения функции эндотелия, дисфункция ПЖ и ЛЖ миокарда вследствие изменения механических свойств крупных артерий [1]. Возможно, именно частые эпизоды обострений БА и более выраженное воспаление оказывают влияние на возникновение концентрического типа ремоделирования ЛЖ. С другой стороны, эозинофильно-нейтрофильный компонент обострения БА приводит к оксидативному стрессу и ускорению атеросклероза [1, 6]. Как видно из табл. 4, в группе лиц с БА выявлялось статистически значимое увеличение содержания атерогенных липидов (ХС ЛПНП), что является предиктором прогрессирования эндотелиальной дисфункции в условиях гипоксемии и воспаления.

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ассоциированное с ним повышение артериальной жесткости приводят к гипертрофии сосудистой стенки и, следовательно, уменьшению его просвета [19]. Полагается, что повышение АІ и центрального АД можно считать одним из типичных системных проявлений у пациентов с БОД [20]. К тому же прирост показателей жесткости артерий при БОД свидетельствует о поражении органов-мишеней, таких как сердце, головной мозг и почки [14]. В настоящем исследовании уже отмечалось (см. табл. 3) достоверное увеличение показателей АІ₇₅, АгІ и VА. С патогенетической точки зрения важно отметить, что повышение АІ при БОД оказывает влияние на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарный кровоток [14]. В результате развивается гипертрофия миокарда, ухудшается перфузия сердца и почек, прогрессирует кардиоренальная взаимосвязь.

В нескольких исследованиях продемонстрирован факт перестройки скоростных показателей кровотока в почках при БОД в результате правожелудочковой дисфункции [1, 20]. *И.Г.Меньшиковой и соавт.* (2018) [21] показано, что при ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания и развития сердечной недостаточности повышается почечное сосудистое сопротивление на фоне снижения скорости почечного кровотока [21]. При изучении взаимосвязи между показателями гемодинамики ПЖ и состоянием почечного кровотока обнаружена достоверная корреляционная связь между снижением фракции выброса ПЖ и уменьшением диастолической скорости на всех уровнях почечных артерий, повышением резистивных и пульсационных индексов артериальной системы почек. По мнению исследователей, с увеличением степени обструкции бронхов происходит ухудшение функциональной способности правых, а затем левых отделов сердца, активизируется ренин-ангиотензин-

альдостероновая система, что приводит к повышению почечного сосудистого сопротивления и снижению почечного кровотока [15–17, 21]. Очевидно, что центральным механизмом кардиоренальных взаимосвязей при БОД служит торможение СКФ, при котором, в свою очередь, усиливается прогрессирование ССЗ. Так, в табл. 2 показано, что при ХОБЛ размеры левого предсердия, толщина стенок ЛЖ, ММ ЛЖ оказались существенно выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми при БА. К тому же при ХОБЛ замедление TAPSE сопровождалось достоверным увеличением диаметра ЛА, размера ПЖ и толщины его стенки. Имеющаяся перестройка со стороны правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ сопровождалась снижением отношения E / A и увеличением DT обоих желудочков (см. табл. 2). По данным И.Г.Меньшиковой и соавт. (2014), по мере прогрессирования ХЛС происходит значительное снижение скорости систолического и диастолического потока, увеличение пульсационного и резистивного индексов на всех уровнях почечных артерий [22].

У большинства пациентов с ХОБЛ отмечаются несколько сопутствующих заболеваний [23, 24], при этом в условиях коморбидности повышается риск смерти [25]. Доля лиц с АГ, стабильным течением КБС, коморбидными патологиями, СД 2-го типа и ХЛС оказалась существенно выше при ХОБЛ (см. табл. 2). В.А.Никитиным и соавт. (2016) в наблюдательном исследовании [26] показано, что при АГ в сочетании с ХОБЛ отмечаются более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической ГЛЖ. Также отмечено, что при ХОБЛ достоверно чаще выявлялась ГЛЖ преимущественно эксцентрического характера (см. рис. 1). Считается, что наиболее ранними изменениями сердца, регистрируемыми при ЭхоКГ у пациентов с БОД, являются небольшая относительная дилатация предсердий и диастолическая дисфункция ЛЖ [27, 28], при этом увеличивается риск аритмического синдрома и ухудшается почечный кровоток. По данным ряда исследований показана роль цистатина С и СКФ как предикторов развития ССЗ и их осложнений при БОД [29, 30]. По результатам проведенного корреляционного анализа показана (см. табл. 5) тесная взаимосвязь между концентрацией цистатина С и размерами левого предсердия, параметрами диастолической функции желудочков и ММ ЛЖ, что свидетельствует о кардиоренальных взаимосвязях при БА и ХОБЛ, а исследование концентрации цистатина С и ее связи со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, показателями бронхообструктивного синдрома может быть одним из предикторов выживаемости у пациентов с БА и ХОБЛ при ССЗ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и БА можно констатировать наличие высокой степени коморбидности и развития кардиоренальных нарушений с увеличением уровня цистатина С, структурно-функ-

циональными изменениями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися повышением показателей жесткости сосудов, в связи с чем при БОД на амбулаторном этапе лечения рекомендуется оценка уровня цистатина С и исследование жесткости сосудов для выделения отдельной диспансерной группы пациентов с высоким риском кардиоренальных осложнений.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 БА – бронхиальная астма
 БОД – болезни органов дыхания
 ГЛЖ гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИММ – индекс массы миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 КБС – коронарная болезнь сердца
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛА – легочная артерия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ОТС – относительная толщина стенок
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПЖ – правый желудочек
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТЗС – толщина задней стенки
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 УО – ударный объем
 ФВ – фракция выброса
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
 ХЛС – хроническое легочное сердце
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХС – холестерин
 ЦАД – центральное аортальное давление
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AgI (Aging Index) – возрастной индекс
 AI₇₅ (Augmentation Index normalized to heart rate of 75 beats per minute) – индекс аугментации, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту
 AI (augmentation index) – индекс аугментации
 aSI (alternative stiffness index) – альтернативный индекс жесткости
 DT (deceleration time) – замедление раннего диастолического наполнения желудочков
 E / A – соотношение скорости потоков в фазу ранней (E) и поздней (A) диастолы
 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких
 RI (reflection index) – индекс отражения сосудов
 SI (stiffness index) – индекс жесткости
 TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
 VA (Vascular system average age) – средний показатель возраста сосудистой системы

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.

2. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82.
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
4. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I. et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834.
5. Plutinsky M., Brat K., Svoboda M. et al. Prognostic accuracy of three COPD classification systems in relation to long-term mortality of COPD patients: a prospective multicenter study. *Lung*. 2019; 197 (2): 173–179. DOI: 10.1007/s00408-019-00196-6.
6. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284.
7. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
8. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Мукармилова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек. *Терапия*. 2019; (4): 57–62. DOI: 10.18565/therapy.2019.4.57-62.
9. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2019; 119 (6): 65–71. DOI: 10.17116/jnevro201911906165.
10. Hoek F.J., Kemperman F.A.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18 (10): 2024–2031. DOI: 10.1093/ndt/gfg349.
11. Флаксампф Ф.А., ред. Практическая эхокардиография: руководство. Пер. с нем. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019.
12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol*. 1986; 57 (6): 450–458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2005; 2 (1): 8–11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
15. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.
16. Долгополова Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2016; 10 (3): 51–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57.
17. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. *Нефрология*. 2018; 22 (5): 25–30. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30.
18. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015; 19 (5): 28–33.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005; 45 (6): 1050–1055. DOI: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
20. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (9): 38–42.
21. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Магалис Е.В., Скляр И.В. Кардиоренальные взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; (68): 29–33. DOI: 10.12737/article_5b1894ebe-a7e63.33544844.
22. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Вохминцева И.В., Скляр И.В. Ультразвуковая диагностика ранних признаков нарушений почечной гемодинамики у больных с хроническим легочным сердцем. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; (4): 12–15.
23. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *Русский медицинский журнал*. 2018; 26 (10-1): 36–39.
24. Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Цистатин С и жесткость сосудов как маркеры нефро- и цереброваскулярных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2020; 20 (5): 34–44.
25. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019; 59 (8, прил.): 24–36. DOI: 10.18087/cardio.2572.
26. Никитин В.А., Васильева Л.В., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В. Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (5): 11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-11-16.
27. Yeh J.J., Wei Y.F., Lin C.L., Hsu W.H. Association of asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *Br. Med. J. Open*. 2017; 7 (10): e017657. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
28. Matarese A., Sardu C., Shu J., Santulli G. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol*. 2019; 276: 149–151. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.075.
29. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
30. Trudzinski F.C., Alqudrah M., Omlor A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.

Поступила: 25.10.19

Принята к печати: 03.09.20

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
2. Avdeev S.N. [Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82 (in Russian).
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
4. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I. et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834.
5. Plutinsky M., Brat K., Svoboda M. et al. Prognostic accuracy of three COPD classification systems in relation to long-term mortality

- of COPD patients: a prospective multicenter study. *Lung*. 2019; 197 (2): 173–179. DOI: 10.1007/s00408-019-00196-6.
6. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. [Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284 (in Russian).
 7. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. et al. [An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42 (in Russian).
 8. Murkamiлов I.T., Aytbaev K.A., Fomin V.V., Mukamilova Zh.A. [Cystatin C as a marker of chronic kidney disease]. *Terapiya*. 2019; (4): 57–62. DOI: 10.18565/therapy.2019.4.57-62 (in Russian).
 9. Murkamiлов I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. [Correlations between parameters of central hemodynamics and cytokine profile in chronic kidney disease in combination with cerebrovascular diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2019; 119 (6): 65–71. DOI: 10.17116/jnevro201911906165 (in Russian).
 10. Hoek F.J., Kemperman F.A.W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18 (10): 2024–2031. DOI: 10.1093/ndt/gfg349.
 11. Flachskampf F.A., ed. [Practical echocardiography: Handbook]. Translated from German. 2nd Edn. Moscow: MEDpress-inform; 2019 (in Russian).
 12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol*. 1986; 57 (6): 450–458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
 13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 14. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2005; 2 (1): 8–11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.
 15. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. [Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583 (in Russian).
 16. Dolgoplova D.A. [Predictors of chronic kidney disease development in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinitsist*. 2016; 10 (3): 51–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57 (in Russian).
 17. Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V. [Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Nefrologiya*. 2018; 22 (5): 25–30. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30 (in Russian).
 18. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. [Particular risk factors for chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nefrologiya*. 2015; 19 (5): 28–33 (in Russian).
 19. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005; 45 (6): 1050–1055. DOI: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d.
 20. Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. [Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90 (9): 38–42 (in Russian).
 21. Men'shikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Magalyas E.V., Sklyar I.V. [Cardiorenal interrelationships in chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; (68): 29–33. DOI: 10.12737/article_5b1894e4be7e63.33544844 (in Russian).
 22. Men'shikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Vokhmintseva I.V., Sklyar I.V. [Ultrasonic diagnostics of early signs of renal hemodynamics in patients with chronic pulmonary heart]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (4): 12–15 (in Russian).
 23. Ovcharenko S.I. [Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 26 (10-1): 36–39 (in Russian).
 24. Murkamiлов Zh.A., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. [Cystatin c and vascular stiffness as markers of nephroand cerebrovascular diseases in the elderly]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2020; 20 (5): 34–44 (in Russian).
 25. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (8, Suppl.): 24–36. DOI: 10.18087/cardio.2572 (in Russian).
 26. Nikitin V.A., Vasilieva L.V., Gosteva E.V., Pishnograeva L.V. [Influence of losartan on structural and functional remodelling of cardiovascular system in comorbidity of chronic obstructive lung disease and arterial hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (5): 11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-11-16 (in Russian).
 27. Yeh J.J., Wei Y.F., Lin C.L., Hsu W.H. Association of asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *Br. Med. J. Open*. 2017; 7 (10): e017657. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
 28. Matarese A., Sardu C., Shu J., Santulli G. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol*. 2019; 276: 149–151. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.075.
 29. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
 30. Trudzinski F.C., Alqudrah M., Omlor A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.

Received: October 25, 2019

Accepted for publication: September 3, 2020

Информация об авторах / Author Information

Муркамилов Илхом Торобекович — к. м. н., исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Учреждения «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева», старший преподаватель кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет», председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; тел.: (0312) 62-09-91; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>)

Ilkhom T. Murkamiлов, Candidate of Medicine, Alternate Assistant Professor, Department of General Internal Medicine, I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Senior Teacher, Therapy Department No.2 in the General Medicine specialty, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution, Chairman of the Board, Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; tel.: (0312) 62-09-91; e-mail: murkamiлов.i@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>)

Сабиров Ибрагим Самижонович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский

Славянский университет»; тел.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Ibragim S. Sabirov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Therapy Department No.2, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution; tel.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Фомин Виктор Викторович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, директор Клиники факультетской терапии им. В.Н.Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-22; e-mail: fomin@mma.ru (Author ID: 34769949900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Victor V. Fomin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Affairs and Additional Professional Education, Director of V.N.Vinogradov General Internal Medicine

Clinic, Head of General Internal Medicine Department No.1, I.M. Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-22; e-mail: fomin@mma.ru (Author ID: 34769949900. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Айтбаев Кубаныч Авенрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией патологической физиологии Учреждения «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики», член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; тел. (0312) 62-27-64; e-mail: kaitbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>)

Kubanych A. Aitbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pathological Physiology Laboratory, Academician Mirsaid Mirrakhimov Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Cardiology and Therapy Center, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic, Board Member of Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; (0312) 62-27-64; e-mail: kaitbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>)

Счастливенко Андрей Иванович — к. м. н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; тел.: (375) 212 64-81-57; e-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0776>)

Andrey I. Schastlivenko, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of General Practitioner with a course of polyclinic therapy, Peoples Friendship Order Vitebsk State Medical University; tel.: (375) 212 64-81-57; e-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0776>)

Муркамилова Жамила Абдилалимовна — заочный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»; тел.: (0312) 62-27-64; e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>)

Zhamila A. Murkamilova, correspondence postgraduate student, Therapy Department No.2, in the General Medicine specialty, Kyrgyz – Russian Slavic University, State Educational Institution.; tel.: (0312) 62-27-64; e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>)

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской генетики медицинского факультета **Ошского государственного университета**, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана; тел.: (99655) 720-20-71; e-mail: furcat_y@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>)

Furcat A. Yusupov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Neurology, Psychiatry and Medical Genetics Department, Medicine Faculty, Osh State University, Board Member of Kyrgyzstan Society of Specialists in Chronic Kidney Disease, Chief Neurologist, Kyrgyzstan Southern Region; tel.: (99655) 720-20-71; e-mail: furcat_y@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>)

Участие авторов

Муркамилов И.Т. — сбор и обработка материала, написание текста (55 %)
Сабилов И.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование (15 %)

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

Айтбаев К.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование (5 %)

Счастливенко А.И. — статистическая обработка результатов (5 %)

Муркамилова Ж.А. — сбор и обработка материала (5 %)

Юсупов Ф.А. — сбор и обработка материала (5 %)

Authors Contribution

Murkamilov I.T. — collection and processing of the material, writing the text (55%)

Sabirov I.S. — research concept and design, editing (15%)

Fomin V.V. — research concept and design, editing (10%)

Aitbaev K.A. — research concept and design, editing (5%)

Schastlivenko A.I. — statistical analysis of the results (5%)

Murkamilova Zh.A. — collection and processing of the material (5%)

Yusupov F.A. — collection and processing of the material (5%)

Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей

Alyn H. Morice¹, Eva Millqvist², Kristina Bieksiene³, Surinder S. Birring^{4,5}, Peter Dicpinigaitis⁶, Christian Domingo Ribas⁷, Michele Hilton Boon^{8}, Ahmad Kantar^{9**}, Kefang Lai^{10,21}, Lorcan McGarvey¹¹, David Rigau¹², Imran Satia^{13,14}, Jacky Smith¹⁵, Woo-Jung Song^{16,22***}, Thomy Tonia¹⁷, Jan W. K. van den Berg¹⁸, Mirjam J.G. van Manen¹⁹, Angela Zacharasiewicz²⁰*

- ¹ Группа респираторных исследований, Медицинская школа Халл-Йорк, Университет Халла (Халл, Соединенное Королевство)
- ² Кафедра внутренних болезней, респираторной медицины и аллергологии, Университетская больница Сальгрэнска, Гётеборгский университет (Гётеборг, Швеция)
- ³ Кафедра пульмонологии, Литовский университет медицинских наук (Каунас, Литва)
- ⁴ Центр изучения человека и прикладных физиологических наук, Школа фундаментальных и медицинских биологических наук, Факультет естественных наук и медицины, Королевский колледж Лондона (Лондон, Соединенное Королевство)
- ⁵ Отделение респираторной медицины, больница Королевского колледжа (Лондон, Соединенное Королевство)
- ⁶ Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Медицинский центр Монтефиоре, (Бронкс Нью-Йорк, США)
- ⁷ Пульмонологическая служба, Корпорасьо Санитария Парк Таули (Сабадель), Медицинский факультет, Автономный университет Барселоны (Барселона, Испания)
- ⁸ Отделение социальных и медицинских наук MRC / CSO, Университет Глазго (Глазго, Соединенное Королевство)
- ⁹ Педиатрический центр кашля и бронхиальной астмы, Институт при больнице Бергамо, Университетские и исследовательские больницы (Бергамо, Италия)
- ¹⁰ Отделение клинических исследований, Главная государственная лаборатория респираторных заболеваний, Институт респираторного здоровья Гуанчжоу, Первая дочерняя больница Медицинского университета Гуанчжоу (Гуанчжоу, Китай)
- ¹¹ Центр экспериментальной медицины, Школа медицины, стоматологии и биомедицинских наук, Королевский университет Белфаста (Белфаст, Соединенное Королевство)
- ¹² Иberoамериканский Кохрейновский центр (Барселона, Испания)
- ¹³ Кафедра медицины, Пульмонологическое отделение, Университет Макмастера (Гамильтон, Онтарио, Канада)
- ¹⁴ Манчестерский университет, Отделение инфекций, иммунитета и респираторной медицины, Манчестерский академический научный центр здравоохранения (Манчестер, Соединенное Королевство)
- ¹⁵ Манчестерский университет, Отделение инфекций, иммунитета и респираторной медицины, Целевой фонд NHS Манчестерского университета (Манчестер, Соединенное Королевство)
- ¹⁶ Лаборатория по изучению чувствительности дыхательных путей и кашля, Отделение аллергии и клинической иммунологии, Медицинский центр Асан, Медицинский колледж Университета Ульсана (Сеул, Корея)
- ¹⁷ Бернский университет (Берн, Швейцария)
- ¹⁸ Отделение респираторной медицины, больница Хустполи Исала (Зволле, Нидерланды)
- ¹⁹ Отделение респираторной медицины, Медицинский центр Университета имени Эразма Роттердамского (Роттердам, Нидерланды)
- ²⁰ Педиатрическое отделение, Клиническая больница Венского университета, больница Вильгельминен (Вена, Австрия)
- ²¹ Представитель Китайского торакального общества
- ²² Представитель Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по аллергии, бронхиальной астме и клинической иммунологии

✉ Alyn H. Morice, Hull York Medical School, University of Hull, Respiratory Research Group, Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham, East Yorkshire, HU16 5JQ, UK (Соединенное Королевство); e-mail: a.h.morice@hull.ac.uk

Резюме

В рекомендации включены последние достижения в понимании патофизиологии хронического кашля (ХК), его диагностики и лечения. Кашлевая гиперчувствительность явилась объединяющим термином, с помощью которого описывается исключительная чувствительность пациентов к внешним раздражителям, таким как холодный воздух, запахи, дым и отбеливатели. Таким образом, симптомы у взрослых с ХК получили ясное физиологическое объяснение, основанное на афферентной гиперчувствительности блуждающего

* ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-7923>; ** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-4612>; *** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-9922>.

нерва. Существуют различные излечимые черты этой патологии — кашлевой вариант бронхиальной астмы / эозинофильный бронхит, которые отвечают на терапию противовоспалительными препаратами; не кислотный рефлюкс, поддающийся терапии прокинетическими препаратами, а не препаратами для уменьшения желудочной кислотности. Альтернативной стратегией борьбы с кашлем становится снижение гиперчувствительности за счет нейромодуляции. У пациентов с кашлем, устойчивым к другим методам лечения, очень эффективен морфин в низких дозах. Также рекомендуются габапентин и прегабалин, но их применение ограничивается нежелательными явлениями. Возможно, наиболее многообещающими фармакологическими разработками являются препараты, при воздействии которых снижается нейрональная гиперчувствительность, блокирующая возбуждение афферентных нервов, например, за счет ингибирования рецепторов аденозинтрифосфорной кислоты (P2X3). Наконец, очень эффективной может быть кашель-контролирующая терапия при условии проведения ее опытным врачом. Дети — это не маленькие взрослые, у них следует стремиться выявить первопричину кашля. Например, среди детей раннего возраста распространена аспирация инородных тел. Частой причиной влажного кашля у детей является затяжной бактериальный бронхит, что ранее было малоизвестно. Излечения в этих случаях можно добиться с помощью терапии антибактериальными препаратами (АБП) (выбор АБП, доз и продолжительности применения еще предстоит определить). У детей следует использовать специальный педиатрический алгоритм.

Конфликт интересов: *A.H.Morice* сообщает о получении грантов, персональных гонораров, нефинансовой поддержки и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компаний *Merck Sharp & Dohme Corp.*, *Bayer AG Research & Development*, *Bayer US*, *Sanofi* и *Phillips Respironics*, персональных гонораров, нефинансовой поддержки и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компании *Bellus Health*, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *AstraZeneca*, *Chiesi Ltd* и *Boehringer Ingelheim*, грантов, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *GlaxoSmithKline* и *RespiVant Sciences Inc.*, грантов, персональных гонораров и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компании *NeRRe Therapeutics*, грантов от компании *Menlo Therapeutics*, в период проведения исследования. *E.Millqvist* подал заявку на международный патент (согласно РСТ) на применение капсаицина в качестве противокашлевого препарата 3 января 2014 г. В настоящее время рассматриваются заявки на патенты в США, Канаде и ЕС. 17 августа 2017 г. был получен патент в Австралии. Однако этот метод лечения не описан, не рекомендован и никак не выделяется ни в одних рекомендациях. *K.Bieksiene* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *S.S.Birring* сообщает о получении грантов от компаний *Merck*, персональных гонораров за работу в составе консультационного совета от компаний *Merck*, *Bayer*, *GlaxoSmithKline*, *Menlo* и *Sanofi*, возмещения транспортных расходов от компании *Boehringer Ingelheim*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *P.Dicpinigaitis* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *C.Domingo Ribas* сообщает о получении персональных гонораров за чтение лекций и участие в работе консультационного совета от компаний *MSD*, *AstraZeneca*, *ALK* и *Sanofi-Aventis*, персональных гонораров за чтение лекций, участие в работе консультационного совета и нефинансовой поддержки (совместное проведение исследования) от компаний *Novartis* и *Teva*, персональных гонораров за участие в совещаниях от компаний *Allergy Therapeutics*, *Immunotek*, *Esteve* и *Menarini*, персональных гонораров от компаний *Chiesi*, персональных гонораров за чтение лекций от компании *Ferrer*, нефинансовой поддержки (совместное проведение исследования) от компаний *GlaxoSmithKline*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *M.Hilton Boon* сообщает о получении грантов от Совета по медицинским исследованиям (Соединенное Королевство) (MC_UU_12017/15) и от Управления главного научного эксперта Правительства Шотландии (SPHSU15), во время проведения исследования. *A.Kantar* является консультантом по дизайну исследования незарегистрированного препарата (*Merck Sharp & Dohme*, США), консультантом по дизайну исследований безрецептурных препаратов (*Sanofi*, Германия и *Infirst*, Соединенное Королевство) и заявляет об отсутствии конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей публикации. *K.Lai* сообщает о получении грантов и персональных гонораров от компаний *AstraZeneca*, *GlaxoSmithKline*, *Merck*, *Daiichi Sankyo* и *Novartis*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *L.McGarvey* сообщает о получении персональных гонораров от компаний *Merck & Co. Inc.* и *AstraZeneca*, грантов, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *Chiesi*, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *Boehringer Ingelheim*, грантов и нефинансовой поддержки от компаний *GlaxoSmithKline*, грантов и персональных гонораров от компаний *Almirall*, грантов от компаний *NC3R*, в период проведения исследования; грантов в рамках научной программы *European Union Interreg VA Health & Life Science Programme*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *D.Rigau* является методологом ERS. *I.Satia* в настоящее время получает стипендию по программе *ERS Marie Curie Respire 3 Global Fellowship programme* (713406) и сообщает о получении грантов от фонда *BMA James Trust Award*, грантов от фонда *North West Lung Centre Charity Grant*, персональных гонораров за чтение лекций от компаний *GlaxoSmithKline* и *AstraZeneca*, возмещение транспортных расходов на посещение конференций от компаний *GSK* и *Chiesi*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *J.Smith* сообщает о получении грантов и персональных гонораров за консалтинговые услуги и работу в составе консультационного совета от компаний *GlaxoSmithKline*, грантов и персональных гонораров за консалтинговые услуги от компаний *NeRRe Pharmaceuticals*, *Menlo*, *Bayer*, *Axalbia* и *Merck*, персональных гонораров за консалтинговые услуги от компаний *Boehringer Ingelheim*, *Genentech*, *Neomed*, *Chiesi* и *Bellus*, нефинансовой поддержки (предоставление оборудования для мониторинга кашля) от компании *Vitalograph*, грантов и персональных гонораров от компаний *Afferent*, персональных гонораров за консалтинговые услуги и нефинансовой поддержки (поддержка совместной научной работы) от компаний *AstraZeneca*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями; владеет патентом на способ генерации выходных данных. *W.-J.Song* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *T.Tonia* является методологом ERS. *J.W.K. van den Berg* сообщает о получении персональных гонораров за работу в составе консультационного совета от компаний *MSD*, грантов от компаний *Bayer*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *M.J.G. van Manen* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *A.Zacharasiewicz* сообщает о получении оплаты консалтинговых услуг от компаний *Vertex*, *Novartis*, *Abbvie* и *Loewenstein*, оплату транспортных расходов от компаний *Mylan*, *Chiesi* и *Teva*, поддержки исследований от компаний *Abbvie*.

Заявление о спонсорстве. Эта работа финансировалась Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* — ERS). Сведения о финансировании были переданы в реестр *Crossref Funder Registry*.

@ERS publications

Новые рекомендации Европейского респираторного общества по хроническому кашлю существенно изменили наши представления об этой патологии. У взрослых доминирующим диагнозом стала кашлевая гиперчувствительность, а большинство случаев влажного кашля у детей связано с персистирующим бактериальным бронхитом, что изменяет терапевтические рекомендации (<http://bit.ly/2kycX8D>). Документ одобрен исполнительным комитетом ERS 26 августа 2019 г.

Рекомендации, опубликованные Европейским респираторным обществом, включают данные исчерпывающего систематического обзора самых последних на тот момент исследований. Врачей призывают учитывать эти рекомендации в клинической практике. Однако данные клинические рекомендации не могут применяться во всех ситуациях. Врач обязан сверяться с другими необходимыми источниками информации, чтобы принимать целесообразные и правильные решения с учетом состояния здоровья конкретного пациента, при необходимости обсуждая свои рекомендации с пациентом (и / или лицом, осуществляющим уход), а также соблюдать официальные требования, применимые к рассматриваемым лекарственным препаратам и медицинским устройствам.

На сайте erj.ersjournals.com размещены дополнительные материалы к этой статье.

Получено: 24.05.19. **Принято после проверки:** 01.08.19

Авторское право ©ERS, 2020

Заявление об отказе от ответственности. Этот переведенный материал не проверялся перед выпуском, поэтому Европейское респираторное общество не несет ответственности за любые ошибки, упущения или неточности, а также за любые последствия, возникающие в связи с этим в содержании. Воспроизведено с разрешения © ERS, 2021.

European Respiratory Journal. 2020; 55 (6): 1951136. DOI: 10.1183/13993003.51136-2019. Опубликовано 19.11.20.

Перевод — Чашникова Е.П. Редактор перевода — к. м. н. Вознесенский Н.А.

Для цитирования: Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019

European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children

Alyn H. Morice¹, Eva Millqvist², Kristina Bieksiene³, Surinder S. Birring^{4,5}, Peter Diczpinigaitis⁶, Christian Domingo Ribas⁷, Michele Hilton Boon^{8*}, Ahmad Kantar^{9**}, Kefang Lai^{10,21}, Lorcan McGarvey¹¹, David Rigau¹², Imran Satia^{13,14}, Jacky Smith¹⁵, Woo-Jung Song^{16,22***}, Thomy Tonia¹⁷, Jan W.K. van den Berg¹⁸, Mirjam J.G. van Manen¹⁹, Angela Zacharasiewicz²⁰

¹ Respiratory Research Group, Hull York Medical School, University of Hull, Hull, UK

² Dept of Internal Medicine/Respiratory Medicine and Allergy, Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

³ Dept of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

⁴ Centre for Human and Applied Physiological Sciences, School of Basic and Medical Biosciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK

⁵ Dept of Respiratory Medicine, King's College Hospital, London, UK

⁶ Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA

⁷ Pulmonary Service, Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell), Dept of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

⁸ MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit, University of Glasgow, Glasgow, UK

⁹ Pediatric Cough and Asthma Center, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, University and Research Hospitals, Bergamo, Italy

¹⁰ Dept of Clinical Research, State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

¹¹ Centre for Experimental Medicine, School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK

¹² Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain

¹³ Dept of Medicine, Division of Respiratory, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

¹⁴ University of Manchester, Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

¹⁵ University of Manchester, Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

¹⁶ Airway Sensation and Cough Research Laboratory, Dept of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁷ University of Bern, Bern, Switzerland

¹⁸ Dept of Respiratory Medicine, Hoestpoli Isala hospital, Zwolle, The Netherlands

¹⁹ Dept of Respiratory Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²⁰ Dept of Pediatrics, Teaching Hospital of the University of Vienna, Wilhelminen Hospital, Vienna, Austria

²¹ Representing the Chinese Thoracic Society

²² Representing the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)

✉ Alyn H. Morice, Hull York Medical School, University of Hull, Respiratory Research Group, Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham, East Yorkshire, HU16 5JQ, UK. E-mail: a.h.morice@hull.ac.uk

Abstract

These guidelines incorporate the recent advances in chronic cough pathophysiology, diagnosis and treatment. The concept of cough hypersensitivity has allowed an umbrella term that explains the exquisite sensitivity of patients to external stimuli such as cold air, perfumes, smoke and bleach. Thus, adults with chronic cough now have a firm physical explanation for their symptoms based on vagal afferent hypersensitivity. Different treatable traits exist with cough variant asthma (CVA)/eosinophilic bronchitis responding to anti-inflammatory treatment and non-acid reflux being treated with promotility agents rather than the anti-acid drugs. An alternative antitussive strategy is to reduce hypersensitivity by neuromodulation. Low-dose morphine is highly effective in a subset of patients with cough resistant to other treatments. Gabapentin and pregabalin are also advocated, but in clinical experience they are limited by adverse events. Perhaps the most promising future developments in pharmacotherapy are drugs which tackle neuronal hypersensitivity by blocking excitability of afferent nerves by inhibiting targets such as the ATP receptor (P2X3). Finally, cough suppression therapy when performed by competent practitioners can be highly effective. Children are not small adults and a pursuit of an underlying cause for cough is advocated. Thus, in toddlers, inhalation of a foreign body is common. Persistent bacterial bronchitis is a common and previously unrecognised cause of wet cough in children. Antibiotics (drug, dose and duration need to be determined) can be curative. A paediatric-specific algorithm should be used.

* ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-7923>; ** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-4612>; *** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-9922>.

Conflict of interest: *A.H.Morice* reports grants, personal fees, non-financial support and other (advisory board participation) from Merck Sharp & Dohme Corp., Bayer AG Research & Development, Bayer US, Sanofi and Phillips Respironics, personal fees, non-financial support and other (advisory board participation) from Bellus Health, personal fees and non-financial support from AstraZeneca, Chiesi Ltd and Boehringer Ingelheim, grants, personal fees and non-financial support from GlaxoSmithKline and RespiVant Sciences, Inc., grants, personal fees and other (advisory board participation) from NeRR Therapeutics, grants from Menlo Therapeutics, during the conduct of the study. *E.Millqvist* filed an international patent application (PCT application) for the use of capsaicin as a cough-reducing product on January 3, 2014. There is a pending patent application in the USA, Canada and the EU. In Australia a patent was issued on August 17 2017. However, this treatment method is not described, recommended or emphasised in any way in the guidelines. *K.Bieksiene* has nothing to disclose. *S.S.Birring* reports grants from Merck, personal fees for advisory board work from Merck, Bayer, GSK, Menlo and Sanofi, travel expenses reimbursement from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work. *P.Dicpinigaitis* has nothing to disclose. *C.Domingo Ribas* reports personal fees for lectures and advisory board participation from MSD, AstraZeneca, ALK and Sanofi-Aventis, personal fees for lectures, advisory board participation and non-financial support (study collaboration) from Novartis and Teva, personal fees for meeting attendance from Allergy Therapeutics, Immunotek, Esteve and Menarini, personal fees from Chiesi, personal fees for lectures from Ferrer, non-financial support (study collaboration) from GlaxoSmithKline, outside the submitted work. *M.Hilton Boon* reports grants from Medical Research Council (UK) (MC_UU_12017/15), and from Scottish Government Chief Scientist Office (SPHSU15), during the conduct of the study. *A.Kantar* is advisor for study design of an unlicensed product (Merck Sharp & Dohme, USA); advisor for study design of an over-the-counter product (Sanofi, Germany) and (Infirst, UK). No financial or intellectual conflicts of interest regarding the content of this manuscript. *K.Lai* reports grants and personal fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, Daiichi Sankyo and Novartis, outside the submitted work. *L.McGarvey* reports personal fees from Merck & Co. Inc. and AstraZeneca, grants, personal fees and non-financial support from Chiesi, personal fees and non-financial support from Boehringer Ingelheim, grants and non-financial support from GlaxoSmithKline, grants and personal fees from Almirall, grants from NC3R, during the conduct of the study; grants from European Union Interreg VA Health & Life Science Programme, outside the submitted work. *D.Rigau* acts as methodologist for the ERS. *I.Satia* is currently supported by ERS Marie Curie Respire 3 Global Fellowship programme (713406), and reports grants from BMA James Trust Award, grants from North West Lung Centre Charity Grant, personal fees for lectures from GlaxoSmithKline and AstraZeneca, travel Awards for attending conferences from GlaxoSmithKline and Chiesi, outside the submitted work. *J.Smith* reports grants and personal fees for consultancy and advisory board work from GlaxoSmithKline, grants and personal fees for consultancy from NeRR Pharmaceuticals, Menlo, Bayer, Axalbio and Merck, personal fees for consultancy from Boehringer Ingelheim, Genentech, Neomed, Chiesi and Bellus, non-financial support (provision of cough monitoring equipment) from Vitalograph, grants and personal fees from Afferent, personal fees for consultancy and non-financial support (scientific collaboration support in kind) from AstraZeneca, outside the submitted work; and has a patented method for generating output data licensed. *W.-J.Song* has nothing to disclose. *T.Tonia* acts as ERS methodologist. *J.W.K. van den Berg* reports personal fees for advisory board work from MSD, grants from Bayer, outside the submitted work. *M.J.G. van Manen* has nothing to disclose. *A.Zacharasiewicz* reports payment for consultancy work for Vertex, Novartis, Abbvie and Loewenstein, travel sponsorship from Mylan, Chiesi and Teva, support for research from Abbvie.

Support statement: This work was funded by the European Respiratory Society. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

@ERS publications

New ERS guideline on chronic cough details the paradigm shift in our understanding. In adults, cough hypersensitivity has become the overarching diagnosis, and in children, persistent bacterial bronchitis explains most wet cough, changing treatment advice (<http://bit.ly/2kycX8D>).

This document was endorsed by the ERS Executive Committee on August 26, 2019.

The guidelines published by the European Respiratory Society (ERS) 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.

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Received: May 24, 2019. **Accepted after revision:** August 01, 2019

Copyright ©ERS 2020

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. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (5): 1951136. DOI: 10.1183/13993003.51136-2019. Published 19 November 2020.

Translation – Chashnikova E.P. Translation editor – Voznesenskiy N.A., Candidate of Medicine

For citation: Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019

Кашель – жизненно важный защитный рефлекс, предотвращающий аспирацию и способствующий очищению дыхательных путей (ДП). Однако при чрезмерно выраженном и продолжительном кашле, частота жалоб на который у взрослых людей составляет 5–10 %, серьезно нарушается состояние здоровья [1]. Тяжелый кашель приводит к значительному снижению качества жизни (КЖ) и может сопровождаться недержанием мочи, кашлевыми обмороками и дисфонией, которые, в свою очередь, вызывают трудности в отношениях с людьми и приводят к социальной изоляции и депрессии [2].

Хотя хронический кашель (ХК) может быть связан с широким спектром заболеваний, в последнее время стало очевидным, что у большинства взрослых пациентов, обращающихся с основной жалобой на ХК,

наблюдается весьма сходная клиническая картина [3]. Обычно они жалуются на сильную чувствительность к вдыханию различных раздражителей (парфюмерия, отбеливатели, холодный воздух), которые вызывают щекотание / раздражение в горле и позывы к кашлю. Эти признаки указывают на повышенную чувствительность нервных путей, опосредующих кашель [4]. Кроме того, выявляется уникальная эпидемиологическая картина, при которой 2/3 пациентов составляют женщины, причем максимальная распространенность приходится на 50–60-летних. На основании этих наблюдений в качестве диагноза сформулирована концепция **синдрома кашлевой гиперчувствительности** [5]. У детей ХК проявляется совершенно по-иному и имеет различную этиологию. Дети – не маленькие взрослые [6].

Настоящие рекомендации направлены на повышение точности диагностики и максимальное внедрение терапии, основанной на доказательствах, у детей и взрослых на уровне как первичной, так и вторичной медицинской помощи. Рекомендации предназначены для всех медицинских работников, занимающихся лечением пациентов с ХК. Рекомендации разработаны многопрофильной международной группой клиницистов и ученых, компетентность которых в этой области подтверждена их научными публикациями. Информацию о взглядах и предпочтениях пациентов получали с помощью Европейского пульмонологического фонда, предоставившего консультативную группу представителей пациентов, которые выразили свои предпочтения в ходе телеконференций, на конгрессе Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и в письменной форме. Они помогли сформулировать и сделать приоритетными основные вопросы.

Обзор и структура рекомендаций

Настоящие рекомендации следуют гибридной модели рабочей группы по клиническим рекомендациям и Научного совета ERS [7], которая сочетает в себе научную строгость рекомендаций по оценке качества доказательств *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), применявшихся для рассмотрения ключевых вопросов, и описательную часть (нарратив) для отражения консенсуса экспертов рабочей группы. Нарратив описывает клинически важные аспекты ХК, тогда как при помощи 8 ключевых вопросов систематически изучались имеющиеся доказательства в областях с клинически значимыми противоречиями.

Полное описание методологии и анализа отдельных вопросов представлено в дополнительном материале. В таблице представлено резюме по 8 вопросам (2 диагностических и 6 терапевтических), уровни доказательности и рекомендации, следующие из систематического обзора. Все остальные предложения

следует рассматривать как описательные высказывания.

Определение хронического кашля

Определение ХК через его продолжительность, безусловно, является субъективным подходом. В ранних исследованиях в качестве критерия ХК использовалась его продолжительность 3 мес., исходя из определения хронического бронхита (ХБ), разработанного Советом по медицинским исследованиям [8]. В более поздних рекомендациях предложены границы продолжительности кашля 8 нед. у взрослых [9] и 4 нед. — у детей [10]. В исследованиях новых противокашлевых средств включаются только лица с рефрактерным кашлем, продолжающимся > 1 года, тогда как некоторые пациенты кашляют ежедневно в течение многих лет, у других болезнь протекает с обострениями и ремиссиями, что затрудняет использование определения, основанного исключительно на длительности. Диагноз ХК следует устанавливать на основании совокупной клинической оценки с учетом особенностей фенотипов кашля, подробно описанных далее. Если не распознать синдром ХК, можно ошибочно диагностировать рецидивирующие легочные инфекции, резистентную БА или обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

У детей кашель часто называется хроническим при его продолжительности > 4 нед., хотя кашель у детей продолжительностью 3–8 нед. предлагается называть затяжным острым кашлем [10, 11]. Независимо от точной продолжительности болезни, ХК у детей отличается от такового у взрослых из-за различий в морфологии ДП, более высокой их чувствительности к вредным воздействиям, снижения контроля над кашлевым рефлексом и различий в степени зрелости нервной и иммунной систем у детей разных возрастных групп [6]. ХК у детей корректнее рассматривать как симптом основного заболевания.

Таблица
Рекомендации, сила рекомендаций, уровни доказательности, поддерживающие примечания

Table of recommendations, strength and level of evidence, and supporting remarks

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень доказательности	Ценность и предпочтения	Примечания
Вопрос 1. Следует ли проводить компьютерную томографию органов грудной клетки в рутинном порядке пациентам с хроническим кашлем, у которых отсутствует патология по данным рентгенографии органов грудной клетки и при физикальном осмотре?				
Рекомендация 1 Предлагается не проводить КТ ОГК в рутинном порядке у пациентов с ХК при нормальной РГ ОГК и отсутствии патологии при физикальном осмотре	Слабая	Очень низкий	Эта рекомендация большее значение придает влиянию на ведение пациентов и исходы, включая НЯ вследствие облучения. Меньшее значение придавалось диагностической чувствительности и специфичности	По данным литературы, частота любых дополнительных находок при КТ ОГК у пациентов с ХК с нормальными результатами РГ ОГК и физикального обследования значительно различалась. Однако члены рабочей группы решили, что этими отклонениями, вероятно, не оказывающими влияния на ведение пациентов, вряд ли можно объяснить кашель

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 423–425

Продолжение таблицы. Начало см. на стр. 422

				У пациентов без ясного диагноза или ХК, рефрактерного к терапии сопутствующих состояний, по данным КТ ОГК высокого разрешения можно выявить слабовыраженное интерстициальное заболевание легких, недиагностируемое при РГ (например, легочный фиброз или гиперчувствительный пневмонит), бронхоэктазы или слизистые пробки, при которых требуются бронхоскопия для очистки, лаваж и посев. Однако неизвестно, являются ли эти слабовыраженные изменения причиной кашля или следствием основной патологии, такой как повторяющаяся аспирация Есть опасения по поводу потенциального риска рака вследствие облучения во время КТ [89]. По результатам приблизительной оценки в рамках исследования [88], прогнозируемое количество раковых заболеваний в будущем, которые могут быть связаны с КТ ОГК, составляло 4 100 случаев (границы 95%-ной вероятности – 1 900–8 100) на 7 100 000 КТ-исследований, выполненных в США. У детей и женщин оценка этого риска была выше
Вопрос 2. Следует ли использовать показатель соотношения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{ENO}) / эозинофилы крови для прогнозирования ответа на лечение глюкокортикостероидами / антилейкотриеновыми препаратами при хроническом кашле?				
Рекомендация 2	–	Очень низкий	Эта рекомендация больше значение придает способности предсказывать ответ на лечение и влиянию на выбор тактики. Меньшее значение придавалось диагностической чувствительности и специфичности	Существует потребность в удобных, безопасных и практичных тестах для прогнозирования ответа на противовоспалительную терапию при ХК. В рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с различными респираторными заболеваниями уровни F_{ENO} или эозинофилов в крови были положительно связаны с ответом на противовоспалительную терапию [133–135]. Тем не менее нет доказательств высокого качества, которые позволили бы сформулировать рекомендации, как использовать эти параметры в качестве предикторов ответа на лечение у пациентов с ХК и какие пороговые уровни этих показателей являются оптимальными для использования у таких пациентов
Вопрос 3. Следует ли использовать противоастматические препараты (противовоспалительные или бронхолитические) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 3а	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы иГКС для некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением ДП) и низкой значимости НЯ	Астматический кашель (кашлевой вариант БА и эозинофильный бронхит) – частый фенотип ХК. Доказательства продолжающегося эозинофильного воспаления ДП можно получить при изучении клеточного состава индуцированной мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, однако в большинстве клиник эти методы недоступны. Кроме того, нет доказательств высокого качества в пользу рутинного определения F_{ENO} или уровня эозинофилов в крови у пациентов с ХК (рекомендация 2). Следовательно, можно рассмотреть эмпирическую терапию при астматическом кашле По данным литературы, эффективность иГКС у взрослых больных с ХК гетерогенна. Вариабельность ответа на лечение, вероятно, в первую очередь обусловлена характеристиками пациентов, в частности, эозинофильным воспалением Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокие дозы иГКС в качестве пробной терапии могут быть эффективнее низких / средних доз. Ответ на лечение обычно наблюдался в течение 2–4 нед., поэтому эмпирическую терапию следует прекращать при отсутствии ответа в течение 2–4 нед. У членов рабочей группы вызывает беспокойство практика длительного чрезмерного использования иГКС в отсутствие достаточных доказательств или ответа на лечение, а также риск пневмонии в связи с использованием флутиказона у пациентов с сопутствующей ХОБЛ
Рекомендация 3б	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы иГКС у некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением) и более низкой значимости НЯ	Общие примечания такие же, как и для взрослых Эмпирическую терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.
Рекомендация 3с	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы антилейкотриеновых препаратов у некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением ДП) и более низкой значимости НЯ	Общие комментарии сходны с комментариями для иГКС В настоящее время клинические доказательства имеются только для пациентов специфических подгрупп, например, с кашлевым вариантом БА или атопическим кашлем. Общая эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у пациентов с неспецифическим ХК остается неопределенной Пробную терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.

Продолжение таблицы. Начало см. на стр. 422

Рекомендация 3d	Слабая	Среднее	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы комбинации ИГКС и длительно действующего бронходилататора у взрослых с ХК и фиксированной обструкцией ДП	Имеется беспокойство по поводу риска пневмонии в связи с использованием флутиказона у пациентов с сопутствующей ХОБЛ Пробную терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.
Вопрос 4. Следует ли использовать антацидные препараты (ингибиторы протонной помпы и H ₂ -гистаминоблокаторы) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 4	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы антацидных препаратов только для некоторых пациентов с кислотным рефлюксом и более низкой значимости НЯ	При приеме антацидных препаратов едва ли улучшатся результаты лечения кашля, если у пациента нет пептических симптомов или доказанного кислотного рефлюкса Клинические преимущества ингибиторов протонной помпы перед плацебо в отношении исходов лечения кашля оказались недостаточными у пациентов без кислотного рефлюкса и только небольшими – у лиц с кислотным рефлюксом. При назначении этих препаратов эффективно блокируется выработка кислоты в желудке и облегчаются симптомы, связанные с кислотностью, но они оказывают незначительное влияние на выраженность рефлюкса, его частоту и объем. Желудочная кислота, по-видимому, не играет большой роли в этиологии ХК Считается, что ингибиторы протонной помпы обычно хорошо переносятся, однако существует беспокойство по поводу повышенного риска таких осложнений, как пневмония, дефицит железа и витамина В ₁₂ , избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, связанная с <i>Clostridium difficile</i> , диарея, переломы костей [118]
Вопрос 5. Следует ли применять препараты, стимулирующие желудочно-кишечную моторику (ингибиторы рефлюкса, прокинетики и макролиды с прокинетической активностью) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 5	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы от препаратов с прокинетической активностью у некоторых пациентов с ХБ и более низкой значимости НЯ	Современные доказательства поддерживают только применение азитромицина у пациентов с фенотипом ХБ. При этом предполагается, что эффективность азитромицина в отношении кашля включает его прокинетические механизмы действия [136] Поскольку у пациентов с ХК часто выявляется нарушение моторики пищевода, можно рассматривать применение препаратов с прокинетической активностью (метоклопрамид, домперидон и азитромицин), хотя данных клинических исследований этих препаратов при кашле недостаточно
Вопрос 6. Какие нейромодуляторы (прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, опиаты) следует использовать для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 6a	Сильная	Среднее	Эта рекомендация основана на высокой значимости клинической пользы и НЯ от опиатов при рефрактерном ХК	Препараты, действующие непосредственно на кашлевую гиперчувствительность, а не на излечимые причины, составляющие основу этой гиперчувствительности, являются многообещающей стратегией для будущих разработок. Показано, что имеющиеся препараты эффективны, но вызывают значимые НЯ. Эти неблагоприятные воздействия можно ослабить, применяя более низкие дозы, чем для лечения боли Клинический опыт показывает, что на опиаты отвечают примерно 50 % пациентов. У лиц, отвечающих на лечение, ответ явно выражен и развивается очень быстро (обычно в течение 1 нед.). Поэтому рекомендуется отменить препарат, если ответа не получено в течение 1–2 нед. Кодеин обычно не рекомендуется (за исключением случаев, когда это единственный доступный опиат) из-за межиндивидуальной генетической вариативности его метаболизма (CYP2D6) и, как следствие, меньшей предсказуемости ответа на лечение и профиля безопасности, особенно у детей
Рекомендация 6b	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на высокой значимости клинической пользы и НЯ от габапентина при рефрактерном ХК	Клинический опыт показывает, что частота ответа на габапентин и прегабалин ниже, чем на опиаты, а НЯ развиваются чаще. Частые НЯ – нечеткость зрения, дезориентация, головокружение, сухость во рту, усталость и тошнота

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 422

Вопрос 7. Следует ли использовать немедикаментозную терапию (кашель-контролирующую терапию) у пациентов с хроническим кашлем?				
Рекомендация 7	Слабая	Среднее	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы кашель-контролирующей терапии для некоторых пациентов с рефрактерным ХК и более низкой значимости НЯ	Многокомпонентные физиотерапевтические и логопедические вмешательства могут быть рассмотрены для краткосрочного улучшения КЖ, связанного со здоровьем, и уменьшения частоты кашля у пациентов с рефрактерным ХК или у тех, кто желает получить альтернативу медикаментозному лечению. Однако это сложное вмешательство и требуются дальнейшие исследования с целью определить, какие именно его компоненты представляют ценность. Таким образом, физиотерапию против кашля и логопедическую / речевую терапию должны проводить опытные врачи. В настоящее время во многих странах не хватает квалифицированных специалистов по кашель-контролирующей терапии, при их подготовке требуются дополнительные ресурсы
Вопрос 8. Следует ли назначать эмпирическую антибактериальную терапию детям с хроническим влажным кашлем при нормальных данных рентгенографии органов грудной клетки, спирометрии и при отсутствиистораживающих симптомов?				
Рекомендация 8	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы от антибактериальной терапии при влажном ХК по сравнению с более низкой значимостью НЯ	ЗББ – частая излечимая причина кашля у детей. Пока не установлено, какие антибактериальные препараты, их дозы и продолжительность терапии являются предпочтительными Всегда следует внимательно изучать симптомы, которые могут указывать на специфическое заболевание

Примечание: КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; ДП – дыхательные пути; ХК – хронический кашель; ХБ – хронический бронхит; НЯ – нежелательные явления; ЗББ – затяжной бактериальный бронхит; F_{ено} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЖ – качество жизни; данные рекомендации подготовлены без редакторской правки со стороны ERS. Конфликты интересов раскрыты, заявления можно найти в соответствующем разделе в конце этой публикации.

Note: these guidelines have been prepared without editorial revision by ERS. Conflicts of interest have been disclosed and statements can be found in the relevant section at the end of this publication.

Эпидемиология

Кашель – это распространенная медицинская проблема, которая несет серьезное социально-экономическое бремя [12]. Однако точные данные о бремени ХК отсутствуют, т. к. ранее ХК считался не отдельной патологией, а симптомом других респираторных заболеваний. Не существует и согласованного определения ХК для эпидемиологических исследований [8].

По данным метаанализа [1], распространенность ХК в общей взрослой популяции в мире составляет около 10 %. ХК более распространен в Европе, Америке и Океании по сравнению с Азией и Африкой. Распространенность ХК у взрослых ассоциирована с рядом демографических характеристик [13–16]. По результатам недавнего международного опроса взрослых пациентов ($n = 10\,032$), обратившихся в специализированные клиники по лечению кашля, $\frac{2}{3}$ составляли женщины, чаще всего – в возрасте около 60 лет [3]. Считается, что такая демографическая картина связана с различиями в обработке ощущения кашля в центральной нервной системе у мужчин и женщин. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов были синдром раздраженного кишечника, ожирение и различные нейропатические синдромы. Ятрогенный ХК вследствие медикаментозного лечения часто остается нераспознанным.

Примерно 35 % детей дошкольного возраста общались о кашле хотя бы 1 раз в течение 1 мес. [17], однако до сих пор нет исследований, в которых систематически изучалась бы распространенность ХК у де-

тей в разных странах. Распространенность ХК у детей различается следующим образом: 1 % – в Индии [18], 9 % – в Восточной Европе [19] и 5–12 % – в Китае; наиболее высокие показатели выявлены в областях с сильным загрязнением воздуха [20]. При различиях между субъективным восприятием и сообщениями родителей о симптомах усиливаются расхождения в оценках распространенности кашля [21]. Необходимы сравнительные исследования распространенности ХК по всему миру.

Влияние на пациентов

ХК доставляет сильные неудобства больному и окружающим. Наиболее частые причины обращения за медицинской помощью пациентов с кашлем включают беспокойство по поводу серьезного основного заболевания, рвоту, истощение, нарушения сна, чувство стыда перед окружающими, трудности при разговоре по телефону, недержание мочи и неудобства для семьи, друзей и коллег по работе [22].

При ХК отмечается широкий спектр осложнений [23]. Наибольшее влияние на КЖ, связанное со здоровьем, оказывают стрессовое недержание мочи, влияние на речь и депрессия [24]. Однако существуют и другие не менее неприятные осложнения, например, обмороки. В среднем отдельные пациенты сообщают о 8 неблагоприятных симптомах, которые у них сопутствуют кашлю [22].

Стрессовое недержание мочи особенно важно, поскольку женщины страдают кашлем намного чаще,

чем мужчины. У женщин, страдающих кашлем, при недержании мочи ухудшается КЖ, связанное со здоровьем [24]. У 25 % пациентов недержание мочи является тяжелым, но этот симптом редко обсуждается с врачом. Поэтому на приеме следует спрашивать пациента с кашлем о недержании мочи.

Влияние кашля формализовано можно оценить качественно и количественно с помощью валидированных инструментов для оценки КЖ, связанного со здоровьем, таких как Лестерский опросник по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* – LCQ) или Опросник по КЖ, связанному с кашлем (*Cough-specific Quality of Life Questionnaire* – CQLQ) [25, 26]. Сильной стороной инструментов для оценки КЖ, связанного со здоровьем, при кашле является то, что их можно использовать для подтверждения клинической значимости эффективности противокашлевой терапии. Пожалуй, самый простой способ получить субъективную оценку успеха лечения – это вопрос: «Оцените свой кашель по 10-балльной шкале», [27], который следует задавать на каждом приеме.

В педиатрической популяции основным мотивом для обращения за медицинской помощью является беспокойство родителей / опекунов о первопрочине кашля [28]. У детей кашель лучше всего рассматривать как симптом основного заболевания. Таким образом, на бремя заболевания оказывают влияние качество системы здравоохранения, а также не зависящие от здравоохранения факторы – возраст [29–31], пол, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений [32].

Этиология и механизмы

Кашель – жизненно важный защитный рефлекс, предотвращающий аспирацию в легкие. Пациенты с нарушениями кашлевого рефлекса, например, страдающие неврологическими заболеваниями, подвержены повторяющимся эпизодам аспирации [33], которые часто ошибочно диагностируются как инфекции нижних ДП. Кашель – это рефлекс, возникающий при стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва. Рецепторные поля кашлевого рефлекса в основном расположены в гортани и проводящих ДП, однако кашель может возникать и при раздражении рецепторов, расположенных в альвеолярных перегородках и паренхиме легких (например, при тромбоэмболии легочной артерии, сердечной недостаточности, височной болезни), глотке, пищеводе и даже в наружном ухе (афферентные волокна блуждающего нерва приходят в ушной канал от яремных ганглиев – рефлекс Арнольда) [34].

Вредные стимулы (например, желудочный сок, кислота, сигаретный дым, твердые частицы, гиперили гипотоничные растворы) распознаются рецепторами и ионными каналами (например, TRPV1, TRPA1, TRPV4, ASIC, P2X3), расположенными на окончаниях афферентных волокон блуждающего нерва в слизистой оболочке ДП [35]. Афферентные волокна блуждающего нерва, регулирующие кашель, являются полимодальными, т. е. реагируют на множество различных химических и механических раздра-

жителей. По-видимому, важным стимулом является высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты при клеточном стрессе [36]. Афферентные нервные импульсы передаются через аксоны блуждающего нерва в ствол мозга по крайней мере 2 различными биохимическими механизмами [37]. Кора головного мозга модулирует кашлевой рефлекс. У женщин площадь соматосенсорной коры, участвующей в формировании кашля, больше, чем у мужчин. Эта система отличается заметной избыточностью, пластичностью и адаптируемостью. Недавно опубликован фундаментальный обзор нейробиологии кашля [38].

Кашель может быть вызван чрезмерной стимуляцией нормального кашлевого рефлекса, например, при аспирации инородного тела или вдыхании токсических паров. Однако у большинства пациентов с ХК наблюдаются признаки гиперчувствительности кашлевого рефлекса, поскольку реагируют кашлем на слабую термическую, химическую или механическую стимуляцию [5]. Синдром кашлевой гиперчувствительности в настоящее время принят как обобщающий диагноз с различными фенотипами, которые зависят от типа и локализации воспаления. Предполагается наличие как центральных, так и периферических механизмов гиперчувствительности кашлевого рефлекса [39].

Этиологические механизмы кашлевой гиперчувствительности остаются дискуссионными и более подробно рассматриваются далее. Примерно у 1/4 пациентов отмечается воспаление в ДП, ассоциированное с Th2-лимфоцитами, хотя оно может быть связано не с атопией, а со стимуляцией врожденной иммунной системы [40]. При этом развиваются фенотипы кашлевого варианта БА и эозинофильного бронхита (ЭБ) [41]. Часто обнаруживаются рефлюкс, особенно не кислотный рефлюкс газов в ДП, и нарушение моторики пищевода [42]. Также сформулированы гипотезы о центральных механизмах кашлевой гиперчувствительности, косвенные подтверждения для которых были получены с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [43]. Предполагается, что основу кашлевой гиперчувствительности составляет нейропатический процесс [44] и эта точка зрения подтверждается развитием кашля при определенных формах наследственной соматосенсорной нейропатии [45].

Фенотипы хронического кашля

Астматический кашель / эозинофильный бронхит

БА – это клинический диагноз. Не существует одного общепринятого теста, при помощи которого возможно было бы устанавливать или исключать диагноз БА, и поскольку проявления БА варьируемы, существуют различные мнения о том, как описывать этот синдром у пациентов с ХК. Эозинофильное воспаление может быть полезным биомаркером астматического кашля и оказать помощь при выборе тактики лечения. Наличие эозинофильного воспаления можно оценивать у всех взрослых и детей с ХК. Уровень эозинофилов

в мокроте — возможно, наиболее точный показатель, но этот анализ чаще недоступен для широкой практики, а если доступен, то для его осуществления требуются время и экспертная интерпретация. Показатель фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{eNO}) можно использовать в качестве суррогатного маркера эозинофильного воспаления ДП и чувствительности к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) при классической БА, но его роль при БА и ХК diskutabelна. По данным метаанализа наблюдательных исследований показано, что при прогнозировании БА у взрослых пациентов с ХК F_{eNO} имеет относительно высокую специфичность — 0,85 [46]. Однако единого мнения относительно порогового значения этого показателя для подтверждения диагноза до сих пор не достигнуто. Содержание эозинофилов в крови — простой и доступный показатель, но он характеризуется суточной и сезонной изменчивостью [47], поэтому его нужно измерять несколько раз [48]. Количество эозинофилов $> 0,3$ кл. / мкл может указывать на эозинофильное воспаление в ДП [49, 50].

Выделено 3 подгруппы астматического кашля. Классическая БА характеризуется вариабельностью воздушного потока и гиперреактивностью бронхов, поэтому следует обязательно проводить спирометрию. Кашлевой вариант БА в качестве единственного симптома изначально описывался как встречающийся у больных БА кашель, который при применении бронходилататоров уменьшается [51]. Мнения относительно того, следует ли проводить бронхопровокационный тест для установления этого диагноза, расходятся. Некоторые специалисты считают его важной частью обследования, а другие находят, что этот метод играет небольшую роль.

Третья форма астматического кашля — ЭБ без бронхиальной обструкции и бронхиальной гиперреактивности. Предполагается, что при отсутствии последних 2 признаков требуется выделение ЭБ в качестве отдельной нозологической единицы — неастматического ЭБ [52]. Однако в случае ХК коммуникация между пациентом и врачом может улучшиться, если рассматривать это состояние как часть астматического спектра, в частности, потому, что на противовоспалительную противоастматическую терапию могут отвечать все 3 подгруппы. Подтверждение или опровержение диагноза астматического кашля приобретает большое значение в контексте выбора терапии (обсуждается далее в вопросах), поскольку астматический кашель может рассматриваться в качестве излечимого.

Кашель при рефлюксе

Роль рефлюкса, нарушения моторики пищевода и аспирации при ХК является противоречивой. По разным оценкам, распространенность рефлюкса различается от 0 до почти 100 %. По данным ранних исследований с использованием критериев кислотного рефлюкса показаны низкая частота и плохая взаимосвязь во времени [53]. По результатам систематического обзора [54] не обнаружено значимого

превосходства ингибиторов протонной помпы над плацебо у пациентов без кислотного рефлюкса, показаны лишь умеренные преимущества этих препаратов даже у пациентов с кислотным рефлюксом. Предполагается, что этиологическим фактором может быть некилотный рефлюкс — как жидкий, так и газообразный [55]. Однако сейчас нет надежных технологий для обнаружения такого рефлюкса, и диагноз основывается на анамнезе, подтвержденном валидированными опросниками, такими как Опросник для оценки рефлюкса в ДП Халла (*Hall Airway Reflux Questionnaire — HARQ*) [56] (версии на различных языках доступны на сайте www.issc.info) или индекс симптомов рефлюкса (*Reflux Symptom Index — RSI*) [57]. Ситуация осложняется тем, что у пациентов с ХК наблюдается высокая распространенность нарушений моторики пищевода [42], поэтому основной проблемой может быть пищеводно-глоточный рефлюкс, а не гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рефлюксом и аспирацией можно объяснить многие симптомы ХК. Часто наблюдаются изменение голоса, назальные симптомы и дисгевзия [58]. Частые инфекции нижних ДП, бронхит и даже явные бронхоэктазы при многократной аспирации могут быть следствием, а не причиной кашля. Неудивительно, что после аспирации желудочного содержимого развивается воспаление. Воспаление может быть нейтрофильным или эозинофильным и приводить к развитию астматического кашля и гиперсекреции слизи [59].

Синдром постназального затека, или синдром кашля из верхних дыхательных путей

В рекомендациях по лечению кашля Американской коллегии торакальных терапевтов (*American College of Chest Physicians*, 2006) предложен термин «синдром кашля из верхних ДП» для описания разнообразных симптомов, которые раньше обозначались другими терминами, включая синдром постназального затека, ринит и риносинусит [60]. Однако при пересмотре номенклатуры продолжающиеся споры относительно существования этого синдрома и механизмов, с помощью которых он может вызывать ХК, не разрешились.

В отсутствие адекватных данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для лечения данного синдрома рекомендованы антигистаминные препараты 1-го поколения и деконгестанты. При этом считается, что антигистаминные препараты 1-го поколения обладают противокашлевым эффектом благодаря их центральному антихолинергическому действию [61].

Синдром кашля из верхних ДП у некоторых пациентов можно рассматривать как этиологическую причину ХК, поскольку он запускает кашлевую гиперчувствительность (неизвестный на данный момент механизм). Отсутствие доказательств эффективности местной терапии может свидетельствовать о том, что симптомы со стороны верхних ДП просто отражают генерализованное воспаление в ДП, вызванное БА или рефлюксом в ДП.

Ятрогенный кашель

ХК возникает примерно у 15 % пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У большинства пациентов при приеме ингибиторов АПФ повышается чувствительность кашлевого рефлекса [62], и, вероятно, для клинически значимого воздействия требуются дополнительные факторы. Поскольку цепь рефлекса возвращается в исходное состояние, тесная связь во времени между кашлем и назначением или отменой препарата может отсутствовать [63]. Пациентам с кашлем нельзя назначать ингибиторы АПФ. При появлении кашля на фоне приема ингибитора АПФ этот препарат следует отменить. Антагонисты ангиотензина II не оказывают влияния на кашлевой рефлекс.

Ранее существовавшая рефлюксная болезнь может усугубиться при назначении таких лекарственных препаратов, как бифосфонаты или антагонисты кальциевых каналов, при этом также может усиливаться кашель, а глазные капли с простаноидами, такие как латанопрост, могут спускаться по слезному каналу и раздражать глотку [64].

Хронический кашель у детей

ХК у детей отличается от такового у взрослых как по причинам, так и по терапевтической тактике. Кашель у детей все чаще считается хроническим при его продолжительности > 4 нед. Детей с ХК, независимо от возраста, следует тщательно обследовать согласно педиатрическим протоколам [65].

В детстве ДП и нервная система претерпевают ряд процессов анатомического и физиологического созревания, которые влияют на кашлевой рефлекс. Кроме того, происходит развитие иммунных реакций и формирование иммунной памяти, что делает преобладающими причинами кашля у детей инфекции и врожденные аномалии [66]. Так, помимо частых причин (БА и постинфекционный кашель), у детей возможны бронхоэктазы, трахеомалиция и затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) [67]. ЗББ — не новое заболевание, подобные ЗББ случаи описаны еще в 1980-х гг. [68]. Специалистами рабочей группы ERS недавно разработано надежное определение ЗББ для повседневной клинической практики, согласно которому, должны выполняться все 3 из следующих критериев:

- наличие непрерывного хронического (продолжительностью > 4 нед.) влажного или продуктивного кашля;
- отсутствие характерных симптомов, позволяющих заподозрить другие причины влажного или продуктивного кашля;
- разрешение кашля после приема перорального адекватного антибактериального препарата (АБП) 2–4-недельным курсом [69].

Следует отметить также, что ЗББ может быть предшественником бронхоэктазов [70].

Начальная оценка ХК у детей включает подробный анамнез и тщательное физикальное обследование для выявления возможного основного заболевания как

специфической причины кашля. Внезапный приступ кашля у здорового дошкольника может указывать на аспирацию инородного тела, при которой требуется проведение бронхоскопии. Важную роль играют РГ органов грудной клетки (ОГК) и спирометрия, если ребенок способен выполнить это обследование. При подозрении на специфическую причину ХК необходимы дальнейшие обследования. Специалистами Экспертной группы, составившими настоящие рекомендации, отмечено, что в случаях, когда никаких специфических симптомов не обнаружено, а данные РГ ОГК и спирометрия в норме, рекомендуется наблюдать больного в течение еще 4 нед. Если кашель сохраняется, следует установить, сухой он или влажный [71]. Причиной сухого ХК могут быть раздражители окружающего воздуха (например, табачный дым, продукты горения, выхлопные газы и т.д.), аллергены или перенесенная недавно инфекция. В случае влажного кашля следует сделать посев мокроты.

Привычный или тиковый кашель — еще одна этиологическая разновидность, наблюдаемая, в частности, у детей. Обычно можно выявить типичные клинические особенности тиков, включая подавляемость, отвлекаемость, внушаемость, изменчивость и наличие предчувствия, независимо от того, имеется ли у ребенка только тиковый кашель и / или другие тики. Кашель, ранее называвшийся психосоматическим, теперь следует обозначать как соматическое кашлевое расстройство, этот диагноз следует устанавливать только после углубленного обследования, в т. ч. для исключения тиковых расстройств и редких причин ХК [72].

Коморбидные психические расстройства присутствуют у всех пациентов с ХК различной этиологии, они часто уменьшаются после успешного лечения кашля [73]. Существуют ограниченные критерии для диагностики психогенного (соматического) кашля. Описанные в литературе признаки психогенного кашля не являются характерными исключительно для этого состояния [72]. Термин «соматическое кашлевое расстройство» часто использовался для описания кашля неясной этиологии, однако по данным недавних исследований показано, что психогенный кашель может быть вызван конкретными нейробиологическими причинами [43]. Наличие депрессии или тревоги нельзя использовать для диагностики психогенного кашля, т. к. эти психические симптомы могут развиваться как у взрослых, так и у детей с постоянно беспокоящим ХК, который не поддается лечению. В составе комплексного лечения предлагались такие эмпирические немедикаментозные методы, как гипноз, суггестивная терапия, психотерапия, направление к психологу и / или психиатру, но эти подходы не имеют доказательной базы.

Хронический рефрактерный кашель

У части пациентов с ХК, особенно взрослых, кашель персистирует, несмотря на тщательное обследование и лечение в соответствии с опубликованными практическими рекомендациями. Для описания этого клинического состояния использовались та-

кие термины, как идиопатический, необъяснимый и рефрактерный ХК [74]. По результатам успешных исследований применения препаратов с нейромодулирующим действием, таких как опиаты, габапентин и антагонисты P2X₃, сделано предположение, что основу этого состояния составляют, вероятно, нейрофизиологические нарушения. В настоящих рекомендациях термин «рефрактерный ХК» используется для обозначения того, что кашель не поддается традиционному лечению связанных с кашлем состояний или черт.

Хронический кашель при других заболеваниях

Большинство хронических респираторных заболеваний ассоциированы с кашлем. Физическое искривление ДП, такое как при раке легких или бронхоэктазах при муковисцидозе и ХБ, вызывает кашель из-за механического воздействия. Однако кашлевая гиперчувствительность из-за повреждения клеток и воспаления составляет основу большей части случаев усиления кашля при другой патологии. Различия в патологических механизмах заболеваний приводят к неоднородности этиологии кашля при других заболеваниях легких.

Например, при интерстициальных заболеваниях легких кашель наблюдается у 30–90 % больных. Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких часто плохо отвечают на обычную противокашлевую терапию. По данным открытого исследования у лиц с идиопатическим легочным фиброзом при назначении пирфенидона снижалось объективное число приступов кашля в течение 24 ч и улучшалось КЖ, связанное с кашлем [75]. При приеме нового препарата кромогликата натрия отмечено улучшение суточной объективной частоты кашля на 31 % при идиопатическом легочном фиброзе, тогда как при идиопатическом ХК эффект отсутствовал [76]. Вероятно, каждое отдельное респираторное заболевание имеет свои особенности кашля, зависящие от способствующих кашлю факторов при данном заболевании.

Хронический кашель, табак и никотин

Курение — основная, но поддающаяся коррекции причина ХК, которая также неразрывно связана с ХОБЛ. По данным эпидемиологических исследований продемонстрирована связь между кумулятивным воздействием курения и ХК [77]. Кроме того, анамнез курения и количество выкуриваемых сигарет в день на момент обследования являются предикторами объективно измеренной частоты кашля [78]. Таким образом, логично было бы сделать вывод о том, что табачный дым и его компоненты способствуют кашлю. Однако в исследованиях с участием здоровых курящих и некурящих лиц получены дополнительные сведения, противоречащие этому общему предположению.

По данным многочисленных исследований с участием здоровых курящих людей продемонстрировано

подавление чувствительности кашлевого рефлекса к вдыхаемому капсаицину [79, 80]. При использовании электронных сигарет доставка никотина в легкие обеспечивается в отсутствие горения. Один эквивалент сигареты с табаком вызывал значимое подавление чувствительности кашлевого рефлекса [81]. Эти данные согласуются с таковыми, полученными по результатам клинических наблюдений о том, что в течение 1-го месяца после отказа от курения происходит временное усиление кашля [82]. Всем больным с ХК следует рекомендовать отказаться от курения, но при этом их следует предупредить о возможном кратковременном усилении кашля. Если у пациента не получается бросить курить из-за сильного кашля, электронные сигареты могут служить поддерживающей мерой [83].

Оценка кашля в клинической практике

Первичная оценка

Сбор анамнеза, физикальное обследование и инструментальные исследования у пациентов с ХК проводятся для исключения излечимых факторов заболевания, для которых может быть предложена направленная терапия. Специалистами Экспертной группы перед рассмотрением вопроса о назначении доступных в настоящее время нейромодуляторов большее значение придавалось контролю над любой патологией, такой как рефлюкс или эозинофилия ДП. Сбор подробного анамнеза и обследование должны быть направлены на исключение злокачественных новообразований, инфекции, аспирации инородных тел или приема ингибиторов АПФ. Влияние кашля следует оценивать либо путем записи простых показателей, таких как оценка кашля по шкале от 1 до 10, либо по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), либо с помощью более подробных валидированных показателей КЖ при кашле (LCQ или CQLQ). При использовании валидированных опросников (HARQ и RSI) выявляются признаки рефлюкса в ДП и гиперчувствительность ДП [84].

При первичном обследовании следует проводить спирометрию и РГ ОГК (Положение о надлежащей практике).

Компьютерная томография органов грудной клетки

Вопрос 1. Следует ли проводить рутинную компьютерную томографию органов грудной клетки пациентам с хроническим кашлем с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки и отсутствием патологии по результатам физикального осмотра?

Предлагается не проводить рутинную компьютерную томографию (КТ) ОГК у пациентов с ХК с нормальной РГ ОГК и отсутствием патологии по результатам осмотра (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

По результатам некоторых проспективных и ретроспективных когортных исследований у 6,5–58 % пациентов с кашлем и нормальной РГ ОГК по дан-

ным КТ выявлялись диагностические находки. Однако причинно-следственная связь с кашлем либо не определена, либо считалась маловероятной [85–87]. Есть опасения по поводу потенциального риска рака вследствие облучения во время КТ [88, 89], поэтому необходимо сопоставить потенциальный риск неблагоприятных последствий облучения с пользой от возможных диагностических находок, особенно у лиц уязвимых популяций, таких как дети и женщины.

Дополнительные обследования для выявления излечимых факторов хронического кашля

В зависимости от анамнеза следует рассмотреть необходимость дополнительного обследования для выявления БА, ЭБ, риносинусита, рефлюкса и нарушения моторики пищевода (рис. 1).

Бронхиальная астма и эозинофильное воспаление

Для объективных доказательств классического астматического кашля обычно требуется подтверждение вариабельной бронхиальной обструкции путем выявления вариабельности пиковой скорости выдоха и обратимость обструкции при выполнении брон-

ходилатационного теста с сальбутамолом $> 12\text{--}15\%$. Однако эти обследования имеют очень низкую отрицательную прогностическую ценность, особенно у пациентов с нормальной функцией легких [86]. Некоторые специалисты считают нужным провести дальнейшее обследование на предмет гиперреактивности бронхов с использованием ингаляционного теста с метахолином или гистамином, хотя их польза для диагностики ставится под сомнение. Доказательства текущего эозинофильного воспаления в ДП можно получить путем анализа клеточного состава индуцированной мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа. В таких случаях повышенное содержание эозинофилов ($> 3\%$) в ДП при отсутствии гиперреактивности бронхов может указывать на ЭБ, который выявлялся примерно у 13% пациентов, обращавшихся в клиники по поводу кашля [41]. Однако в большинстве центров нет возможности провести подобные обследования, поэтому неинвазивной альтернативой является использование F_{eNO} или уровня эозинофилов в крови в качестве суррогатного маркера содержания эозинофилов в ДП. Клиническая ценность F_{eNO} или числа эозинофилов в крови для диагностики или прогнозирования ответа на лечение у пациентов с ХК еще не подвергалась систематической оценке [90].

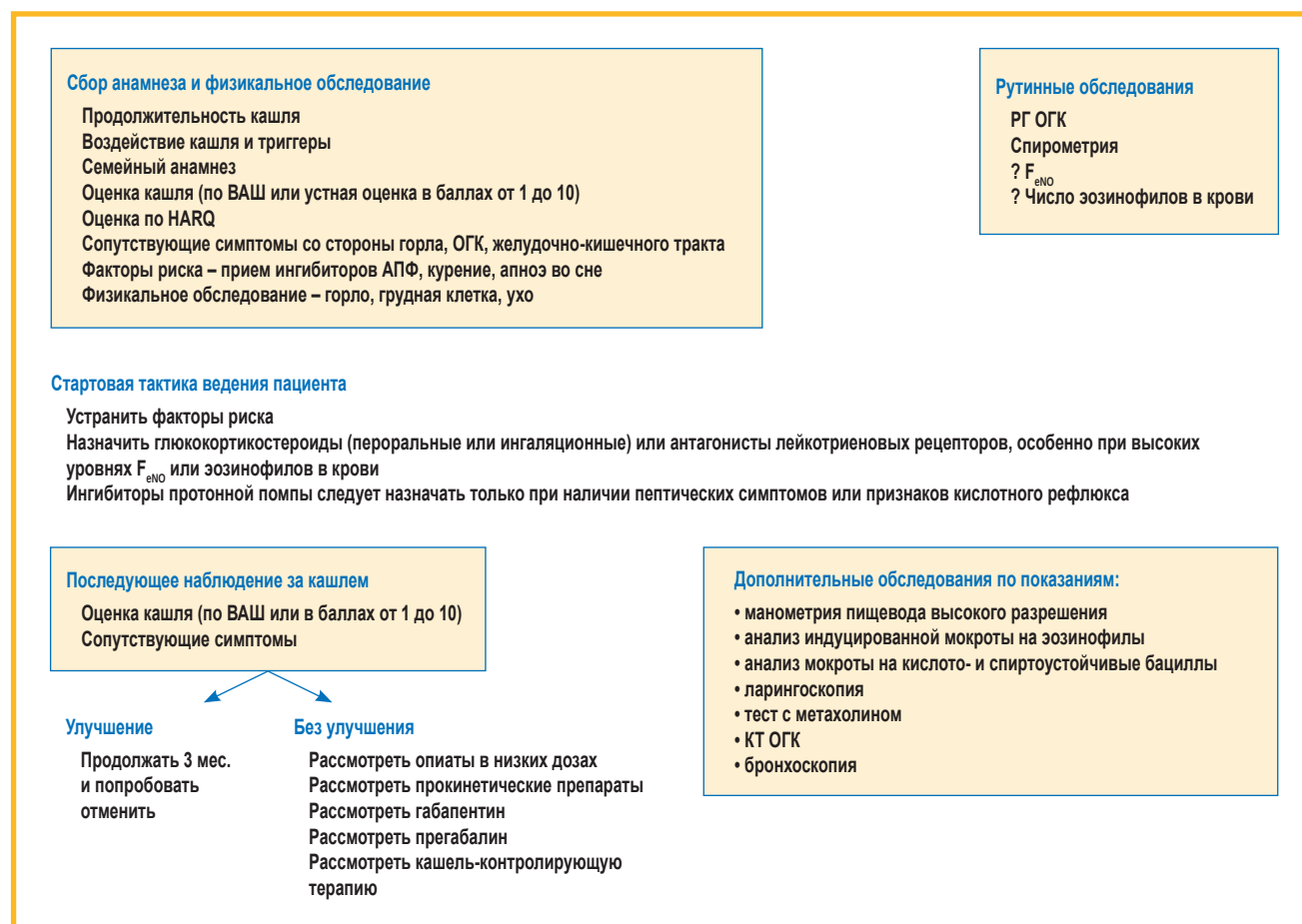


Рис. 1. Обследование при кашле у взрослых

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОГК – органы грудной клетки; HARQ (Hull Airway Reflex Questionnaire) – Опросник для оценки рефлюкса в дыхательные пути Халла; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; F_{eNO} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; КТ – компьютерная томография.

Figure 1. Cough assessment in adults

Вопрос 2. Следует ли использовать показатель соотношения F_{eNO} / число эозинофилов в крови для прогнозирования ответа на лечение глюкокортикостероидами / антилейкотриеновыми препаратами при хроническом кашле?

Существует потребность в удобных и практичных тестах для прогнозирования ответа на противовоспалительную терапию при ХК. Однако качественных доказательств все еще недостаточно. Для оценки применимости этих показателей у пациентов с ХК необходимы плацебоконтролируемые исследования, а также требуется консенсус в отношении пороговых уровней.

По данным РКИ [91] с участием взрослых некурящих пациентов с ХК показано, что исходные уровни F_{eNO} (> 30 и < 20 ppb) не позволяли предсказать ответ на прием антилейкотриеновых препаратов. В конце лечения в группах с высокой и низкой F_{eNO} установлены одинаковые показатели частоты кашля и КЖ. Согласно результатам наблюдательных исследований показано, что у пациентов, не отвечающих на терапию иГКС, исходно могут отмечаться достоверно более низкие уровни F_{eNO} [92, 93], но эти результаты были неустойчивыми [94]. Необходимы РКИ полезности F_{eNO} в качестве предиктора ответа на лечение у пациентов с ХК. На данный момент не существует исследований прогностической ценности числа эозинофилов в крови при ХК.

При астматическом кашле может быть показана эмпирическая терапия определенными препаратами, т. к. отмечается неопределенность результатов диагностических тестов. У взрослых пероральный прием преднизолона в течение 1 нед. может вызвать резкое уменьшение кашля [95]. Использовать иГКС можно в случаях, когда пероральные ГКС противопоказаны, предпочтительно — у детей. Однако иГКС могут быть менее эффективными, поскольку воспаление при кашлевом варианте БА и ЭБ локализовано не в тех частях ДП, что при классической БА [96], и может развиваться с участием других механизмов, например, системы врожденного иммунитета [97]. Этим также можно объяснить более высокую эффективность при астматическом кашле системных антагонистов лейкотриеновых рецепторов, таких как монтелукаст [98].

Рефлюкс и нарушения моторики

При отсутствии пептических симптомов 24-часовой мониторинг pH бесполезен для выявления рефлюксной болезни. Однако у пациентов с ХК очень часто встречаются физиологические нарушения со стороны пищевода, которые могут быть выявлены, хотя и с низкой чувствительностью, при РГ с бариевой взвесью. Манометрия пищевода высокого разрешения обладает большей точностью и позволяет получить информацию о локализации и механизмах нарушения моторики у большинства пациентов [42].

Верхние дыхательные пути

У пациентов, которые сообщают о симптомах со стороны верхних ДП, может быть проведена оптоволо-

конная ларингоскопия. В гортани у них обычно выявляется покраснение и признаки воспаления. Однако это обследование имеет низкую чувствительность и специфичность. У некоторых больных при ларингоскопии обнаруживается индуцируемая обструкция гортани, связанная с кашлем, что помогает запланировать кашель-контролирующую терапию в будущем [99]. Риноскопия может быть полезна для выявления полипов и удаления секрета из закупоренных носовых пазух при рецидивирующих риносинуситах, но рутинная ларингоскопия, риноскопия или КТ носовых пазух не рекомендуются, т. к. диагностические находки в области носа напрямую не связаны с кашлем [100, 101].

Хронический кашель у детей

При лечении ХК у детей следует использовать специальные педиатрические протоколы и алгоритмы, в которых тактика зависит от этиологии кашля. Наиболее распространенные причины ХК у детей — перенесенная инфекция, БА и ЗББ (рис. 2).

Терапия хронического кашля

Даже при тщательном клиническом обследовании не всегда возможно определить, какой из излечимых факторов с наибольшей вероятностью вызывает ХК у пациента. Отдельные больные могут по-разному отвечать на различные методы лечения. Специалисты Экспертной группы, составившие настоящие рекомендации, считают предпочтительным подходом последовательно назначать эмпирическую терапию каждым из лекарственных средств, прекращая его применение при отсутствии ответа. Продолжительность такой эмпирической терапии зависит от фармакологических характеристик препарата. Ответ на морфин развивается в течение 1 нед. Эффекты иГКС могут проявиться в течение 1 мес. Специалисты Экспертной группы уверены, что в случае успеха лечение можно продолжить в течение нескольких месяцев, чтобы устранить гиперчувствительность нейронов. Затем можно прекратить лечение, чтобы определить, наступила ли ремиссия. Комментарии к представленным рекомендациям изложены в таблице.

Противоастматические препараты

Вопрос 3. Следует ли использовать противоастматические препараты (противовоспалительные или бронхолитические) для лечения хронического кашля?

Предлагается назначать краткосрочную эмпирическую терапию иГКС (2–4 нед.) у взрослых пациентов с ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Найдено 10 РКИ по изучению ХК, но они сильно неоднородны по характеристикам пациентов, вмешательствам, изучаемым исходам и ответу на лечение. По данным исследований с участием пациентов с ХК (критерии отбора не включали гиперчувствительность ДП или эозинофилию мокроты) показаны достовер-

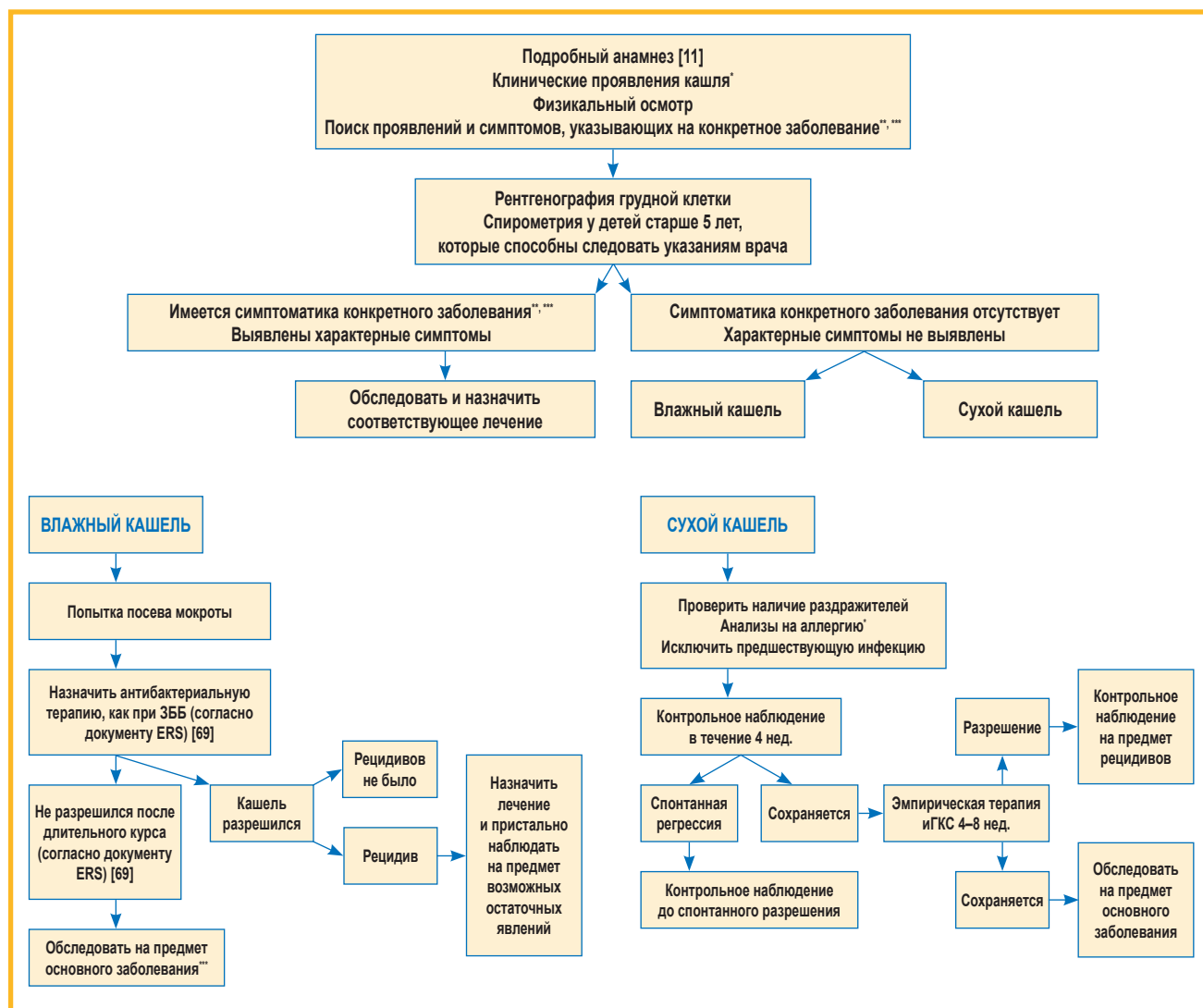


Рис. 2. Обследование при кашле у детей

Примечание: ЗББ — затяжной бактериальный бронхит; ERS — Европейское респираторное общество; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; * — как и когда начался кашель, динамика кашля, природа и качество кашля, сопутствующие симптомы, триггеры кашля, дневные и ночные особенности, кашель в ответ на раздражители в помещении и на улице; ** — боль в груди, подозрение на попадание в дыхательные пути инородного тела, одышка, одышка при физической нагрузке, кровохарканье, отсутствие прибавки массы тела, трудности при кормлении (включая поперхивание и рвоту), сердечно-сосудистые патологии или нарушения нейроразвития, рецидивирующие синусопульмональные инфекции, иммунодефицит, эпидемиологические факторы риска заражения туберкулезом, признаки респираторного дистресс-синдрома, симптом барабанных палочек, деформация грудной стенки, крепитация при аускультации, изменения на рентгенограмме грудной клетки (кроме изменений в прикорневых областях); *** — муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит, туберкулез, синдромы аспирации, трахеобронхомаляция, соматический и тиковый кашель, бронхоэктазы, интерстициальное заболевание легких у детей, синдром кашля верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, кашель, вызванный ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; * — анализы на аллергию не проводятся в плановом порядке, их следует проводить при наличии признаков и симптомов аллергии.

Figure 2. Cough assessment flow chart for children

Note: *, how and when the cough started, time-course of cough, nature and quality of cough, symptoms associated with cough, triggers of cough, diurnal and nocturnal variations, cough associated with indoor and outdoor irritants; **, chest pain, history suggestive of inhaled foreign body, dyspnoea, exertional dyspnoea, haemoptysis, failure to thrive, feeding difficulties (including choking/vomiting), cardiac or neurodevelopmental abnormalities, recurrent sinopulmonary infections, immunodeficiency, epidemiological risk factors for exposure to tuberculosis, signs of respiratory distress, digital clubbing, chest wall deformity, auscultatory crackles, chest radiographic changes (other than perihilar changes); ***, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, immune deficiency, tuberculosis, aspiration syndromes, tracheobronchomalacia, somatic and tic cough, bronchiectasis, children's interstitial lung disease, upper airway syndrome, asthma, angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough; *, testing for allergy is not to be routinely performed; it should be undertaken in the presence of features and signs of allergy.

ные преимущества 2-недельного лечения высокими дозами иГКС по сравнению с плацебо в отношении тяжести кашля [102] и субъективной частоты кашля, однако в другом исследовании у пациентов с ХК и хотя бы одним дополнительным респираторным симптомом, но с нормальной функцией легких, при 8-недельном применении иГКС в средних дозах тяжесть кашля по сравнению с плацебо значимо не улуч-

шилась. В исследованиях [103, 104] у пациентов с не-астматическим ХК (с отрицательным тестом на бронхальную гиперреактивность с метахолином) при терапии иГКС преимуществ по улучшению результатов лечения перед плацебо не выявлено. В исследованиях у пациентов с ХБ или ХОБЛ при применении иГКС субъективная оценка кашля по сравнению с плацебо значимо не улучшилась [105–108].

Хотя первоначальное определение кашлевого варианта БА включало улучшение кашля при терапии бронходилататорами (показанное у небольшого числа пациентов), использовать монотерапию бронходилататорами в качестве поддерживающего лечения кашля у пациентов с БА не рекомендуется. В современных рекомендациях Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2019) предлагается использовать комбинацию низких доз ИГКС с формотеролом или только ИГКС в низких дозах, при этом требуется дополнительное изучение эффективности этих терапевтических подходов при кашлевом варианте БА и астматическом кашле.

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия ИГКС у детей с сухим ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

По результатам РКИ с участием детей ($n = 50$) в возрасте от 1 года до 10 лет с персистирующим ночным кашлем показано, что при 2-недельном курсе ИГКС в высоких дозах отмечено умеренное, но достоверное превосходство над плацебо по влиянию на объективную частоту кашля [109]. В исследовании с участием детей ($n = 43$) в возрасте 6–17 лет с рецидивирующим кашлем (2 эпизода кашля длительностью по 2 нед. за последние 12 мес.) через 4–5 нед. не показано значимого влияния ИГКС на исходы лечения кашля; также не найдено связи между ответом на терапию ИГКС и наличием гиперреактивности ДП при выполнении теста с ингаляцией гипертонического раствора [110].

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия антилейкотриеновыми препаратами у взрослых пациентов с ХК, в особенности астматическим (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

По результатам РКИ [111, 112] с участием взрослых с кашлевым вариантом БА (диагноз устанавливался по анамнезу, отсутствию других частых заболеваний и наличию гиперреактивности в тесте с метахолином) показано значимое превосходство пероральных антагонистов лейкотриеновых рецепторов (курс 2–4 нед.) над плацебо по субъективным оценкам частоты или тяжести кашля. Однако по данным исследования [113] показано, что у взрослых больных с atopическим кашлем (ХК с повышенной кашлевой чувствительностью к капсаицину, при наличии atopической конституции, но без гиперреактивности бронхов) значимого превосходства монтелукаста (курс 2 нед.) над плацебо по субъективной оценке кашля не обнаружено. О нежелательных явлениях (НЯ) сообщалось в исследовании [112], но ни одно НЯ не было достоверно связано с исследуемым препаратом. Исследований антилейкотриеновых препаратов у любых пациентов с ХК (без селекции) не проводилось. Не проводились также РКИ по применению антилейкотриеновых препаратов у детей. Более чем у 10 % детей развиваются легкие переходящие нейropsychиатрические НЯ [114].

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия комбинацией ИГКС и бронходилататора длительного действия у взрослых с ХК и фиксированной обструкцией ДП (слабая рекомендация, среднее качество доказательств).

По данным РКИ [108], у больных ХОБЛ с ХБ, историей курения и по крайней мере 1 эпизодом обострения симптомов ХОБЛ за предшествующий год изучалось применение салметерола, флутиказона и их комбинаций. При использовании комбинации салметерола и флутиказона 50 / 500 мкг 2 раза в день значительно уменьшалась тяжесть кашля по сравнению с плацебо, тогда как при монотерапии салметеролом или флутиказоном кашель достоверно не уменьшался. Лечение переносилось хорошо, за исключением увеличения частоты кандидоза ротоглотки (8 % – в группе комбинации и 2 % – в группе плацебо).

Антацидные средства

Вопрос 4. Следует ли использовать антацидные препараты (ингибиторы протонной помпы и H_2 -гистаминоблокаторы) для лечения хронического кашля?

Клиницистам предлагается отказаться от рутинного назначения антацидных препаратов взрослым пациентам с ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

При назначении антацидных препаратов едва ли улучшаются исходы лечения кашля, если у пациентов нет пептических симптомов или признаков кислотного рефлюкса. По данным систематических обзоров, значимого превосходства ингибиторов протонной помпы над плацебо у взрослых пациентов без кислотного рефлюкса не выявлено, показан только слабый эффект этих препаратов у пациентов с кислотным рефлюксом [54]. Не обнаружено и достоверного превосходства терапии эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в день над плацебо по субъективной частоте кашля, степени тяжести кашля или показателям КЖ, связанного с кашлем, через 8 нед. [115], хотя у пациентов с диспепсией, получавших эзомепразол, наблюдалась тенденция к более выраженному улучшению. У пациентов с ХК с редкой изжогой или без таковой не наблюдалось положительных эффектов долгосрочной терапии высокими дозами эзомепразола (40 мг 2 раза в день в течение 12 нед.) в отношении КЖ, связанного с кашлем, или оценки кашля [116]. Хотя ингибиторы протонной помпы часто считаются безопасными, результаты наблюдательных исследований говорят о потенциальных рисках возникновения дефицита железа, витамина B_{12} , гипомagneмии, связанной с диареей, обусловленной *Clostridium difficile*, связанных с остеопорозом переломов костей, деменции, пневмонии [117, 118]. Однако прямых доказательств небезопасности ингибиторов протонной помпы у пациентов с ХК нет. Для формулирования рекомендации относительно применения данных препаратов у детей доказательств недостаточно.

Прокинетики

Вопрос 5. Следует ли применять препараты, стимулирующие желудочно-кишечную моторику, для лечения хронического кашля?

В настоящее время недостаточно данных в пользу рутинной терапии макролидами при ХК. При кашле на фоне ХБ, резистентного к другой терапии, мож-

но рассмотреть возможность эмпирической терапии макролидами в течение 1 мес. с учетом рекомендаций по рациональной противомикробной терапии (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

У пациентов с ХК РКИ по изучению препаратов, стимулирующих желудочно-кишечную моторику (таких как баклофен, метоклопрамид или домперидон), не проводились. Проведено 3 РКИ макролидов с прокинетической активностью у взрослых пациентов с ХК. В исследовании у больных ХОБЛ ≥ 2 стадии по классификации Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) и продуктивным ХК продемонстрировано значимое преимущество низких доз азитромицина (250 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед.) перед плацебо в отношении КЖ, связанного с кашлем – среднее различие по LCQ составило 1,3 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,3–2,3; $p = 0,01$) [119]. Значимых различий по профилю НЯ не выявлено. В исследованиях [120, 121] у пациентов с необъясненным или резистентным к терапии кашлем при лечении низкими дозами макролидов (эритромицин 250 мг в день в течение 12 нед. или азитромицин 250 мг 3 раза в неделю в течение 8 нед.) не отмечено достоверного превосходства плацебо по объективной частоте кашля, тяжести кашля или КЖ, связанному с кашлем.

Нейромодуляторы

Вопрос 6. Какие нейромодуляторы (прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, опиаты) следует использовать для лечения хронического кашля?

Рекомендуется эмпирическая терапия низкими дозами морфина медленного высвобождения (5–10 мг 2 раза в день) у взрослых пациентов с рефрактерным ХК (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

По данным РКИ [27], при назначении морфина в низких дозах (5–10 мг 2 раза в день) у взрослых больных с рефрактерным ХК отмечено достоверное превосходство над плацебо по снижению тяжести кашля (самооценка в баллах от 0 до 9) (среднее различие – (–1,96) балла; 95%-ный ДИ – от –1,09 до –2,11 балла) и улучшению КЖ, связанного с кашлем (LCQ) (среднее различие – 2 балла; 95%-ный ДИ – 0,93–3,07 балла). Частыми НЯ являлись запоры и сонливость у пациентов, получавших морфин.

Предлагается эмпирическая терапия габапентином или прегабалином у взрослых пациентов с рефрактерным ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Значимое превосходство препарата над плацебо по улучшению оценки LCQ (среднее различие – 1,8 балла; 95%-ный ДИ – 0,56–3,04 балла), снижению частоты кашля (только за 1 ч наблюдения среднее различие составило (–27,31) %; 95%-ный ДИ – от –2,87 до –51,75 %) и тяжести кашля по ВАШ от 0 до 100 баллов (среднее различие – (–12,33) балла; 95%-ный ДИ – от –1,23 до –23,23) показано по результатам РКИ терапии габапентином (в максимально пере-

носимой суточной дозе 1 800 мг) у взрослых с рефрактерным ХК [122]. Также у взрослых пациентов с рефрактерным ХК проведено 1 РКИ терапии прегабалином (300 мг в день) наряду с логопедической терапией [123]. При использовании прегабалина в комбинации с логопедической терапией достоверно улучшалось КЖ, связанное с кашлем (среднее различие по LCQ – 3,5 балла; 95%-ный ДИ – 1,11–5,89 при минимальном клинически значимом различии 1,3 балла), и снижалась степень тяжести кашля по ВАШ от 0 до 100 баллов (среднее различие –25,1 балла; 95%-ный ДИ – от –10,6 до –39,6 балла) по сравнению с логопедической терапией и плацебо. Достоверного снижения частоты кашля не наблюдалось. Сравнения плацебо и прегабалина в монотерапии не проводилось. Отсутствие влияния на частоту кашля объясняется тем, что препараты центрального действия скорее изменяют восприятие кашля, а не оказывают собственное противокашлевое воздействие. Кроме того, они могут повлиять на интенсивность кашля, не уменьшая его частоту. В качестве частых НЯ габапентина и прегабалина отмечаются головокружение, усталость, когнитивные нарушения, тошнота и нечеткость зрения. По данным систематического обзора показано, что риск отмены этих препаратов из-за НЯ в 2,3 раза выше, чем при у плацебо [124].

Многообещающей стратегией для будущих разработок являются препараты, действующие непосредственно на кашлевую гиперчувствительность, а не на излечимые факторы, вызывающие эту гиперчувствительность. Имеющиеся препараты эффективны у взрослых, но вызывают значимые НЯ. Их неблагоприятное воздействие можно ослабить, применяя более низкие дозы, чем для лечения боли.

Нейромодуляторы кашля (опиоиды, габапентин, прегабалин) не применяются у детей из-за НЯ, возможной токсичности и отсутствия клинических исследований [125].

Немедикаментозная терапия для контроля кашля

Вопрос 7. Следует ли использовать немедикаментозную терапию (кашель-контролирующую терапию) у пациентов с хроническим кашлем?

Предлагается эмпирическая кашель-контролирующая терапия у взрослых пациентов с ХК (слабая рекомендация, среднее качество доказательств).

Обнаружено 2 РКИ кашель-контролирующей терапии (физиотерапии и речевой терапии) у взрослых пациентов с рефрактерным ХК. Так, *A.E. Vertigan et al.* [126] продемонстрировано, что при 2-месячной терапии достоверно снизилась субъективная оценка кашля по сравнению с плацебо (2–10 баллов, среднее различие – 2,8 балла; 95%-ный ДИ – 1,3–4,0). По данным многоцентрового исследования *S.A. Chamberlain et al.* [127] показано, что еженедельное вмешательство в течение 4 нед. превосходило плацебо по КЖ, связанному с кашлем (различия по LCQ – 1,53 балла; 95%-ный ДИ – 0,21–2,85 балла) и объективной частоте кашля (отношение частоты – 0,59; 95%-ный ДИ – 0,36–0,95), однако не отмечено достоверных пре-

имуществ при оценке тяжести кашля по ВАШ и другим показателям КЖ. В группе терапии достигнутое улучшение сохранялось ≤ 3 мес., НЯ не обнаружено. РКИ с участием детей не проводились. Это сложное вмешательство, при котором требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, какие именно его компоненты представляют ценность. Кашель-контролирующую физиотерапию и логопедическую / речевую терапию должны проводить опытные специалисты.

Антибактериальные препараты при хроническом влажном кашле у детей

Вопрос 8. Следует ли назначать эмпирическую терапию антибактериальными препаратами детям с хроническим влажным кашлем при нормальных данных рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии и отсутствиистораживающих симптомов?

Предлагается назначать эмпирическую антибактериальную терапию детям с влажным ХК при нормальных данных РГ, спирометрии и отсутствиистораживающих симптомов (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

В РКИ [128] изучалось применение АБП у детей раннего возраста (средний возраст — 1,9 года; межквартильный интервал — 0,9–5,1 года) с влажным ХК продолжительностью > 3 нед. Изучалось пероральное применение амоксициллина / клавуланата 2 раза в день в течение 2 нед. (разовая доза — 22,5 мг / кг). Частота разрешения кашля (определялось как уменьшение на ≥ 75 %) была значимо выше у детей, получавших амоксициллин / клавуланат (48 % vs 16 % в группе плацебо; $p = 0,015$). Между группами значимых различий по НЯ не выявлено, за исключением того, что в группе АБП легкая диарея наблюдалась несколько чаще (у 5 vs 2 из 25 пациентов) [128].

Будущие направления исследований и новые препараты

По мере старения населения распространенность ХК в мире увеличивается. Частично это связано с повышением осведомленности об этой проблеме, изменением диагностических подходов, загрязнением воздуха и активизацией усилий по обучению специалистов здравоохранения. Рост распространенности ожирения также способствует действию факторов, ведущих к ХК. Понимание патофизиологии ХК значительно улучшилось за последнее десятилетие благодаря появлению знаний о том, что синдром обусловлен нейрональной гиперчувствительностью. Недавно показана перспективность такого терапевтического подхода, как десенсибилизация с помощью агонистов кашля (капсаицин) [129]. Однако достаточного понимания сложного взаимодействия периферической и центральной нервной системы пока не достигнуто. По результатам функциональной магнитно-резонансной томографии можно представить центральные пути формирования кашля, что позволит еще многое понять в будущем. При этом самые обнадеживающие терапевтические разработки связаны с изучением

фармакологических вмешательств на уровне периферических афферентных волокон блуждающего нерва.

Много усилий направлено на разработку блокаторов ноцицепторов, в основном рецепторов временного потенциала, которые отвечают за восприятие ирритантов и приводят к ощущению шекотания, предшествующее кашлю. Хотя эти препараты были эффективны на животных моделях, в клинических исследованиях они оказались неэффективными [130, 131]. В исследованиях II фазы показана умеренная эффективность антагониста субстанции Р орвепитанта. Тем не менее в исследованиях II фазы при приеме одного класса препаратов отмечено значительное уменьшение ХК [132]. Аденозинтрифосфорная кислота высвобождается при повреждении клеток и воздействует на афферентные сенсорные нервы через пуриnergические рецепторы P2X3. Первый антагонист этих рецепторов гефапиксант изучался на нескольких сотнях пациентов с ХК и привел к разрешению кашля у большинства из них. В разработке находятся и другие соединения этого класса, при этом впервые за более чем 40 лет могут наконец появиться эффективные лекарства от ХК.

Проблемы в исследованиях и рекомендации для будущих исследований

Поскольку ХК только недавно был признан отдельным состоянием, серьезной задачей является внедрение знаний о кашлевой гиперчувствительности у взрослых и таких состояниях у детей, как ЗББ. Целью данных рекомендаций является повышение осведомленности, при этом специалисты осознают масштабы задачи и рекомендуют ERS предложить ввести ХК в качестве отдельной рубрики в Международную классификацию болезней Всемирной организации здравоохранения.

О естественном течении ХК известно очень мало. Рекомендуются проведение наблюдательных когортных исследований для определения истинной распространенности ХК в популяции, демографических характеристик пациентов этой группы, естественного течения ХК, клинического и психосоциального воздействия ХК на пациентов, экономического бремени ХК как для человека, так и для общества.

Нужно совершенствовать обследование больных с ХК как в клинических, так и в исследовательских целях. Современные инструменты оценки КЖ нуждаются в доработке, чтобы их можно было использовать в повседневной клинической практике. Необходимо разработать и валидировать самоопросники для пациентов. Существует острая потребность в полностью автоматизированной технологии регистрации кашля для непрерывного мониторинга в режиме реального времени. Такие устройства облегчат подтверждение диагноза в клинической практике и при отборе в клинические исследования, а также обеспечат объективную оценку ответа на терапию. Кроме того, нынешний клинический подход основан на последовательных курсах эмпирической терапии одним препаратом за другим. Поэтому для выявления излечимых черт и принятия

решений о выборе терапии в клинической практике необходимо разработать практические биомаркеры.

Проведено очень мало исследований кашля при других заболеваниях, в настоящее время пациенты с синдромом ХК часто ошибочно считаются страдающими другими заболеваниями. Срочно необходимы исследования того, как перекрываются между собой респираторные заболевания и ХК, особенно с целью выявления различий в патофизиологии и излечимых факторов.

Литература / References

1. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S. et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1479–1481. DOI: 10.1183/09031936.00218714.
2. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015; 193 (3): 401–408. DOI: 10.1007/s00408-015-9701-2.
3. Morice A.H., Jakes A.D., Faruqi S. et al. A worldwide survey of chronic cough: A manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1149–1155. DOI: 10.1183/09031936.00217813.
4. Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 263–266. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.001.
5. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1132–1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
6. Chang A.B. Pediatric cough: Children are not miniature adults. *Lung.* 2010; 188 (Suppl. 1): S33–40. DOI: 10.1007/s00408-009-9166-2.
7. Miravittles M., Tonia T., Rigau D. et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: Joining efficiency and high methodological standards. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1800221. DOI: 10.1183/13993003.00221-2018.
8. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S. et al. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8 (2): 146–155. DOI: 10.4168/aair.2016.8.2.146.
9. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1256–1276. DOI: 10.1183/09031936.00101006.
10. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1, Suppl.): S260–283. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
11. Shields M.D., Bush A., Everard M.L. et al. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008; 63 (Suppl. 3): iii1–15. DOI: 10.1136/thx.2007.077370.
12. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15 (3): 253–259. DOI: 10.1006/pupt.2002.0352.
13. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006; 61 (11): 975–979. DOI: 10.1136/thx.2006.060087.
14. Çolak Y., Nordestgaard B.G., Laursen L.C. et al. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest.* 2017; 152 (3): 563–573. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.038.
15. Kang M.G., Song W.J., Kim H.J. et al. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (13): e6486. DOI: 10.1097/MD.00000000000006486.
16. Lähti A.M., Pekkanen J., Koskela H.O. Defining the risk factors for acute, subacute and chronic cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e022950. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022950.
17. Kogan M.D., Pappas G., Yu S.M., Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA.* 1994; 272 (13): 1025–1030. DOI: 10.1001/jama.1994.03520130063034.
18. Singh D., Arora V., Sobti P.C. Chronic/recurrent cough in rural children in Ludhiana, Punjab. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (1): 23–29. Available at: <https://indianpediatrics.net/jan2002/jan-23-29.htm>
19. Leonardi G.S., Houthuijs D., Nikiforov B. et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 890–898. DOI: 10.1183/09031936.02.00260802.
20. Pan G., Zhang S., Feng Y. et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1903–1911. DOI: 10.1183/09031936.02.00260802.
21. Dales R.E., White J., Bhungara C., McMullen E. Parental reporting of children's coughing is biased. *Eur. J. Epidemiol.* 1997; 13 (5): 541–545. DOI: 10.1023/a:1007311912777.
22. French C.L., Irwin R.S., Curley F.J., Krikorian C.J. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (15): 1657–1661. DOI: 10.1001/archinte.158.15.1657.
23. Raj A.A., Birring S.S. Clinical assessment of chronic cough severity. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (4): 334–337. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.10.002.
24. French C.L., Crawford S.L., Bova C., Irwin R.S. Change in psychological, physiological, and situational factors in adults after treatment of chronic cough. *Chest.* 2017; 152 (3): 547–562. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.024.
25. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest.* 2002; 121 (4): 1123–1131. DOI: 10.1378/chest.121.4.1123.
26. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003; 58 (4): 339–343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.
27. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 312–315. DOI: 10.1164/rccm.200607-892OC.
28. Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F. et al. What is the burden of chronic cough for families? *Chest.* 2008; 134 (2): 303–309. DOI: 10.1378/chest.07-2236.
29. Kantar A., Bernardini R., Paravati F. et al. Chronic cough in preschool children. *Early Hum. Dev.* 2013; 89 (Suppl. 3): S19–24. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.018.
30. Luyt D.K., Burton P.R., Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ.* 1993; 306 (6889): 1386–1390. DOI: 10.1136/bmj.306.6889.1386.
31. Chang A.B., Landau L.I., Van Asperen P.P. et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med. J. Aust.* 2006; 184 (8): 398–403. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00290.x.
32. Demoulin-Alexikova S., Plevkova J., Mazurova L. et al. Impact of air pollution on age and gender related increase in cough reflex sensitivity of healthy children in Slovakia. *Front. Physiol.* 2016; 7: 54. DOI: 10.3389/fphys.2016.00054.
33. Ebihara S., Ebihara T., Kohzaki M. Effect of aging on cough and swallowing reflexes: implications for preventing aspiration pneumonia. *Lung.* 2012; 190: 29–33. DOI: 10.1007/s00408-011-9334-z.
34. Canning B.J. Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 295–299. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.01.008.
35. Belvisi M.G., Birrell M.A., Khalid S. et al. Neurophenotypes in airway diseases. Insights from translational cough studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: 1364–1372. DOI: 10.1164/rccm.201508-1602OC.
36. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S. et al. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: role of adenosine triphosphate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 249–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.044.
37. Morice A.H., Kitt M.M., Ford A.P. et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900439. DOI: 10.1183/13993003.00439-2019.
38. Mazzone S.B., Farrell M.J. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 55: 62–66. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.02.002.
39. Mazzone S.B., Chung K.F., McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 636–646. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30150-4.
40. Lund S., Walford H.H., Doherty T.A. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr. Immunol. Rev.* 2013; 9: 214–221. DOI: 10.2174/1573395510666140304235916.
41. Brightling C.E., Ward R., Goh K.L. et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 406–410. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9810100.
42. Burke J.M., Jackson W., Morice A.H. The role of high resolution oesophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir. Med.* 2018; 138: 47–49. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.027.
43. Ando A., Smallwood D., McMahon M. et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016; 71 (4): 323–329. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425.
44. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 412–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.

45. Spring P.J., Kok C., Nicholson G.A. et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain*. 2005; 128 (Pt 12): 2797–2810. DOI: 10.1093/brain/awh653.
46. Song W.J., Kim H.J., Shim J.S. et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (3): 701–709. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.037.
47. Mathur S.K., Fichtinger P.S., Evans M.D. et al. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117 (5): 551–553. DOI: 10.1016/j.anai.2016.08.010.
48. Hamad G.A., Cheung W., Crooks M.G., Morice A.H. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1702177. DOI: 10.1183/13993003.02177-2017.
49. Wagener A.H., de Nijs S.B., Lutter R. et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015; 70 (2): 115–120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
50. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
51. Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 633–637. DOI: 10.1056/NEJM19790323001201.
52. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989; 1 (8651): 1346–1348. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92801-8.
53. Irwin R.S., French C.L., Curley F.J. et al. Chronic cough due to gastro-oesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*. 1993; 104 (5): 1511–1517. DOI: 10.1378/chest.104.5.1511.
54. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N., Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Chest*. 2013; 143 (3): 605–612. DOI: 10.1378/chest.12-1788.
55. Patterson N., Mainie I., Rafferty G. et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43 (5): 414–419. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3.
56. Morice A.H., Faruqi S., Wright C.E. et al. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung*. 2011; 189 (1): 73–79. DOI: 10.1007/s00408-010-9272-1.
57. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J. Voice*. 2002; 16 (2): 274–277. DOI: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8.
58. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2007; 101 (2): 345–348. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.05.006.
59. Pacheco A., Faro V., Cobeta I. et al. Gastro-oesophageal reflux, eosinophilic airway inflammation and chronic cough. *Respirology*. 2011; 16 (6): 994–999. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02010.x.
60. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1, Suppl.): S1–23. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
61. Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S. et al. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol. Rev.* 2014; 66 (2): 468–512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.
62. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J. et al. Angiotensin – converting enzyme and the cough reflex. *Lancet*. 1987; 2 (8568): 1116–1118. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91547-9.
63. Yeo W.W., Chadwick I.G., Kraskiewicz M. et al. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40 (5): 423–429.
64. Fahim A., Morice A.H. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost. *Chest*. 2009; 136 (5): 1406–1407. DOI: 10.1378/chest.09-0070.
65. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017; 151 (4): 875–883. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.025.
66. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. 2016; 194 (1): 9–14. DOI: 10.1007/s00408-015-9815-6.
67. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P. et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics*. 2013; 131 (5): e1576–1583. DOI: 10.1542/peds.2012-3318.
68. Taussig L.M., Smith S.M., Blumenfeld R. Chronic bronchitis in childhood: what is it? *Pediatrics*. 1981; 67 (1): 1–5.
69. Kantar A., Chang A.B., Shields M.D. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602139. DOI: 10.1183/13993003.02139-2016.
70. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T. et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. 2016; 150 (5): 1101–1108. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
71. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M. et al. Children with chronic wet or productive cough – treatment and investigations: a systematic review. *Chest*. 2016; 149 (1): 120–142. DOI: 10.1378/chest.15-2065.
72. Haydon Q., Alahdab F., Farah M. et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest*. 2014; 146 (2): 355–372. DOI: 10.1378/chest.14-0795.
73. Vertigan A.E. Somatic cough syndrome or psychogenic cough – what is the difference? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9: 831–838. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.119.
74. McGarvey L., Gibson P.G. What is chronic cough? Terminology. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 1711–1714. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.012.
75. van Manen M.J.G., Birring S.S., Vancheri C. et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701157. DOI: 10.1183/13993003.01157-2017.
76. Birring S.S., Wijsenbeek M.S., Agrawal S. et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 806–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30310-7.
77. Freund K.M., Belanger A.J., D'Agostino R.B., Kannel W.B. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann. Epidemiol.* 1993; 3 (4): 417–424. DOI: 10.1016/1047-2797(93)90070-k.
78. Sumner H., Woodcock A., Kolsum U. et al. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (9): 943–949. DOI: 10.1164/rccm.201211-2000OC.
79. Millqvist E., Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 19–21. DOI: 10.1053/rmed.2000.0965.
80. Dicpinigaitis P.V. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest*. 2003; 123 (3): 685–688. DOI: 10.1378/chest.123.3.685.
81. Dicpinigaitis P.V., Lee Chang A., Dicpinigaitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2016; 149 (1): 161–165. DOI: 10.1378/chest.15-0817.
82. Cummings K.M., Giovino G., Jaen C.R., Emrich L.J. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict. Behav.* 1985; 10 (4): 373–381. DOI: 10.1016/0306-4603(85)90034-6.
83. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D. et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (7): 629–637. DOI: 10.1056/NEJMoa1808779.
84. Nordin S., Palmquist E., Bende M., Millqvist E. Normative data for the chemical sensitivity scale for sensory hyperreactivity: the vasterbotten environmental health study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2013; 86 (7): 749–753. DOI: 10.1007/s00420-012-0812-2.
85. Kastelik J.A., Aziz I., Ojoo J.C. et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 235–243. DOI: 10.1183/09031936.05.00140803.
86. McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax*. 1998; 53 (9): 738–743. DOI: 10.1136/thx.53.9.738.
87. French C.T., Diekmeyer R.L., Irwin R.S. et al. Assessment of intervention fidelity and recommendations for researchers conducting studies on the diagnosis and treatment of chronic cough in the adult: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2015; 148 (1): 32–54. DOI: 10.1378/chest.15-0164.
88. Berrington de Gonzalez A., Mahesh M., Kim K.P. et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (22): 2071–2077. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.440.
89. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284. DOI: 10.1056/NEJMra072149.
90. Sadeghi M.H., Wright C.E., Hart S. et al. Phenotyping patients with chronic cough: evaluating the ability to predict the response to anti-inflammatory therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (3): 285–291. DOI: 10.1016/j.anai.2017.12.004.
91. Sadeghi M.H., Wright C.E., Hart S. et al. Does FeNO predict clinical characteristics in chronic cough? *Lung*. 2018; 196 (1): 59–64. DOI: 10.1007/s00408-017-0074-6.
92. Watanabe K., Shinkai M., Shinoda M. et al. Measurement of eNO with portable analyser might improve the management of persistent cough at primary care practice in Japan. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (3): 380–388. DOI: 10.1111/crj.12228.
93. Hahn P.Y., Morgenthaler T.Y., Lim K.G. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (11): 1350–1355. DOI: 10.4065/82.11.1350.

94. Prieto L., Ferrer A., Ponce S. et al. Exhaled nitric oxide measurement is not useful for predicting the response to inhaled corticosteroids in subjects with chronic cough. *Chest*. 2009; 136 (3): 816–822. DOI: 10.1378/chest.08-2942.
95. Doan T., Patterson R., Greenberger P.A. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann. Allergy*. 1992; 69 (6): 505–509.
96. Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (22): 1699–1705. DOI: 10.1056/NEJMoa012705.
97. Jia Y., Fang X., Zhu X. et al. IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 55: 675–683. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0099OC.
98. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*. 2012; 83 (4): 308–315. DOI: 10.1159/000332835.
99. Vertigan A.E., Kapela S.M., Kearney E.K., Gibson P.G. Laryngeal dysfunction in cough hypersensitivity syndrome: a cross-sectional observational study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (6): 2087–2095. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.015.
100. O'Hara J., Jones N.S. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006; 44 (4): 270–273. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=594>
101. Pratter M.R., Bartter T., Lotano R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest*. 1999; 116 (5): 1287–1291. DOI: 10.1378/chest.116.5.1287.
102. Chaudhuri R., McMahon A.D., Thomson L.J. et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (6): 1063–1070. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.019.
103. Boulet L.P., Milot J., Boutet M. et al. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 1): 482–489. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306050.
104. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Parameswaran K. et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (4): 323–330. DOI: 10.1155/1999/434901.
105. Engel T., Heinig J.H., Madsen O. et al. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1989; 2 (10): 935–939. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/2/10/935.full.pdf>
106. Wesseling G.J., Quaedy M., Wouters E.F. Inhaled budesonide in chronic bronchitis. Effects on respiratory impedance. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (9): 1101–1105. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.915.9499&rep=rep1&type=pdf>
107. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD study group. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)03471-5.
108. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
109. Davies M.J., Fuller P., Picciotto A., McKenzie S.A. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch. Dis. Child*. 1999; 81 (1): 38–44. DOI: 10.1136/adc.81.1.38.
110. Chang A.B., Phelan P.D., Carlin J.B. et al. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch. Dis. Child*. 1998; 79 (1): 6–11. DOI: 10.1136/adc.79.1.6.
111. Dicipinigitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma*. 2002; 39 (4): 291–297. DOI: 10.1081/jas-120002285.
112. Spector S.L., Tan R.A. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 232–236. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61493-7.
113. Kita T., Fujimura M., Ogawa H. et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol. Int.* 2010; 59 (2): 185–192. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0112.
114. Benard B., Bastien V., Vinet B. et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700148. DOI: 10.1183/13993003.00148-2017.
115. Faruqi S., Molyneux I.D., Fathi H. et al. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology*. 2011; 16 (7): 1150–1156. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02014.x.
116. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33 (2): 225–234. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
117. Giuliano C., Wilhelm S.M., Kale-Pradhan P.B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5 (3): 337–344. DOI: 10.1586/ecp.12.20.
118. Moayyedi P., Leontiadis G.I. The risks of PPI therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (3): 132–139. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.272.
119. Berkhof F.F., Doornwaard-ten Hertog N.E., Uil S.M. et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 125. DOI: 10.1186/1465-9921-14-125.
120. Yousaf N., Monteiro W., Parker D. et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2010; 65 (12): 1107–1110. DOI: 10.1136/thx.2010.142711.
121. Hodgson D., Anderson J., Reynolds C. et al. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest*. 2016; 149 (4): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.036.
122. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9853): 1583–1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
123. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M. et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016; 149 (3): 639–648. DOI: 10.1378/chest.15-1271.
124. Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F.S. et al. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 73 (7): 811–817. DOI: 10.1007/s00228-017-2245-z.
125. Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 7 (7): CD011914. DOI: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
126. Vertigan A.E., Theodoros D.G., Gibson P.G., Winkworth A.L. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006; 61 (12): 1065–1069. DOI: 10.1136/thx.2006.064337.
127. Chamberlain S., Garrod R., Birring S.S. Cough suppression therapy: does it work? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (5): 524–527. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.03.012.
128. Marchant J., Masters I.B., Champion A. et al. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. 2012; 67 (8): 689–693. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506.
129. Ternesten-Hasseus E., Johansson E.L., Millqvist E. Cough reduction using capsaicin. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 27–37. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.001.
130. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1255–1263. DOI: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
131. Morice A.H. TRPA1 receptors in chronic cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 47: 42–44. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.05.004.
132. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015; 385 (9974): 1198–1205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
133. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (21): 2163–2173. DOI: 10.1056/NEJMoa043596.
134. Price D.B., Buhl R., Chan A. et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (1): 29–39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1.
135. Cheng S.L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2775–2784. DOI: 10.2147/COPD.S175017.
136. Mertens V., Blondeau K., Pauwels A. et al. Azithromycin reduces gastro-esophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (5): 972–979. DOI: 10.1007/s10620-009-0725-4.

Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии

И.В.Козлова¹✉, А.Ю.Рябова¹, М.А.Осадчук², Л.И.Дворецкий², Т.Г.Шаповалова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² 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

Резюме

Целью работы явился анализ эффективности и безопасности комплексной терапии с включением фиксированных комбинаций пролонгированных бронхолитических препаратов (ФКПБ) у пациентов с коморбидными обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) III–IV спирометрического класса (СК) и артериальной гипертензии (АГ). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 232$) с обострением ХОБЛ III–IV СК. В соответствии с положениями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) ХОБЛ III СК (GOLD III) диагностирована у 174 (75 %), IV (GOLD IV) – у 58 (25 %) больных. У 22 (12,6 %) пациентов группы GOLD III отмечены признаки среднетяжелого обострения, у 152 (87,4 %) – тяжелого обострения, в группе GOLD IV – у 5 (8,5 %) и 53 (91,5 %) соответственно. С учетом наличия АГ и характера терапии пациенты были разделены на 4 группы: в 1-ю ($n = 50$) вошли лица с обострением ХОБЛ III–IV СК без АГ; во 2-ю ($n = 56$) – с коморбидностью ХОБЛ и АГ; в 3-ю ($n = 64$) – с обострением ХОБЛ без АГ, дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации получавшие ФКПБ; в 4-ю ($n = 62$) – с коморбидностью обострения ХОБЛ III–IV СК и АГ, получавшие ФКПБ дополнительно к стандартной терапии, начиная с 3-го дня госпитализации. При обследовании клиническими и инструментальными методами оценивались динамика клинической картины, индекс одышки по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), насыщение гемоглобина кислородом (SaO_2), проводилась спирометрия, изучались вариабельность сердечного ритма (ВСР), частота и характер аритмии, уровни систолического и диастолического артериального давления (АД). **Результаты.** У пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК выявлено симпатикотоническое нарушение вегетативного баланса. При коморбидности ХОБЛ и АГ отмечено нарастание изменений ВСР, что свидетельствовало о дополнительном негативном влиянии коморбидной АГ на изучаемые показатели. Усугубление симпатикотонии могло являться триггером учащения эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций. В группах с сопутствующей АГ нарушения ритма отмечались чаще ($p < 0,05$). При включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК существенно улучшилось состояние пациентов – уменьшился индекс одышки по шкале mMRS, увеличились показатели SaO_2 и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p < 0,05$), быстрее достигнуто клиническое улучшение ХОБЛ, сократились сроки госпитализации. В результате быстрого и эффективного купирования обострения ХОБЛ у обследованных уменьшалось влияние патогенных факторов на сердечно-сосудистую систему. При добавлении ФКПБ как при изолированной ХОБЛ, так и при коморбидной АГ не отмечено отрицательного влияния на ВСР, усугубления нарушений ритма и дестабилизации АД. **Заключение.** Продemonстрировано, что при коморбидной АГ при включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК, положительные клинические эффекты, проявляющиеся уменьшением одышки, улучшением функций внешнего дыхания, уменьшением тканевой гипоксии, возможные нежелательные явления, полностью нивелировались.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких III–IV спирометрических классов, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов, вариабельность сердечного ритма, аритмии, индекс одышки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г. Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 439–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445

Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension

Irina V. Kozlova¹✉, Anna Yu. Ryabova¹, Mikhail A. Osadchuk², Leonid I. Dvoretzkiy², Tatyana G. Shapovalova¹

¹ V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bolshaya Sadovaya 137, Saratov, 410000, Russia

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

Abstract

Aim. Analysis of the efficacy and safety of complex therapy including fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators (FCLB) in comorbid patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of the spirometry grades III – IV and hypertension. **Methods.** A total of 232 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV were examined. 174 (75%) patients were diagnosed with the third grade (GOLD III), 58 (25%) – with the fourth spirometry grade (GOLD IV). In the GOLD III group, a moderate exacerbation was diagnosed in 22 (12.6%), severe – in 152 (87.4%). In the GOLD IV group, a moderate exacerbation was diagnosed in 5 (8.5%), severe – in 53 (91.5%),

respectively. The patients were divided into 4 groups. Group 1 included 50 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV without hypertension; Group 2 – 56 patients with an exacerbation of COPD and concomitant hypertension; Group 3 – 64 patients with an exacerbation of COPD without hypertension, who received FCLB in addition to standard therapy from the 3rd day of hospitalization; Group 4 – 62 patients with an exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV and concomitant hypertension who received FCLB in addition to standard therapy from the 3rd day of hospitalization. The examination included clinical and instrumental methods: the changes in the clinical signs and symptoms, the dyspnea index (according to the mMRS scale), the saturation of hemoglobin with oxygen (SaO_2), spirometry, heart rate variability, the frequency and nature of arrhythmias, and systolic and diastolic blood pressure (BP). **Results.** A sympathicotonic disorder of the autonomic balance was revealed in patients with exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV. This tendency intensified in the patients with concomitant hypertension, which indicated an additional negative effect of comorbid hypertension on the studied parameters. Aggravation of sympathicotonia could be a trigger for an increase in ectopic rhythm disturbances, including high-grade ventricular extrasystoles. In the groups with concomitant hypertension, rhythm disturbances were more frequent ($p < 0.05$). The inclusion of FCLB in the complex therapy of exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV made it possible to improve the condition of patients significantly: to reduce the dyspnea index on the mMRS scale, increase SaO_2 and FEV_1 ($p < 0.05$), achieve clinical improvement in COPD faster and shorten the hospitalization period. As a result of the rapid and effective relief of exacerbation of COPD, the influence of pathogenic factors on the cardiovascular system in the examined patients decreased. The addition of FCLB to the treatment COPD with and without comorbid hypertension did not have a negative effect on heart rate variability, did not aggravate rhythm disturbances, and did not destabilize the BP. **Conclusion.** The positive clinical effects of the inclusion of FCLB in the complex therapy of exacerbation of COPD of the spirometry grades III – IV in patients with comorbid hypertension led to a decrease in shortness of breath, an improvement in respiratory functions, a decrease in tissue hypoxia and eliminated possible adverse events of this group of drugs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease of the spirometry grades III – IV, hypertension, fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators, heart rate variability, arrhythmias, dyspnea index.

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

Funding. There was no funding for the study.

For citation: Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G. Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 439–445 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медико-социальная проблема [1]. Большинство пациентов с ХОБЛ коморбидны. Отмечается наиболее частое сочетание ХОБЛ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в первую очередь – артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Указанная коморбидность с взаимнымотягощением респираторного и сосудистого заболеваний во многом обусловлена универсальными факторами риска – возраст, курение [1, 3–5]. При ХОБЛ поддерживается системное воспаление, при котором усугубляется развитие АГ и атеросклероза [1, 3, 4]. Гипоксия, нарушения микроциркуляции при ХОБЛ, наряду с хроническим системным воспалением становятся независимыми факторами риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, в т. ч. АГ [1, 4, 5].

Поддерживающей терапией ХОБЛ остаются бронхолитические препараты, при приеме которых улучшаются не только вентиляционная функция, но и общее состояние пациентов, включая уменьшение респираторных симптомов, повышается переносимость физической нагрузки вследствие снижения гиперинфляции легких [1]. Вместе с тем бронхолитические препараты могут не только оказывать влияние на вегетативную регуляцию сердца, но и индуцировать нарушения ритма, усугубляя существующие кардиальные проблемы [4–7]. В последние годы при ХОБЛ широко применяются фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов (ФКПБ) [1], однако их эффективность и безопасность в комплексной терапии обострения ХОБЛ у пациентов при сопутствующей АГ изучены недостаточно [6, 7]. В соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* –

GOLD, 2019), при обострении ХОБЛ необходимо максимально раннее назначение пролонгированных бронхолитических препаратов, в т. ч. ФКПБ [1]. В то же время в инструкции к ФКПБ среди побочных действий указана возможность дестабилизации артериального давления (АД)^{1, 2}, при этом АГ не является противопоказанием к назначению препаратов этой группы^{1, 2}. Известно, что при назначении ФКПБ может усиливаться симпатикотония, что создает риски жизнеугрожающих аритмий [6, 7]. Для оценки автономной регуляции сердца широко используется анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) [8, 9], результаты которого отражают совокупное влияние симпатического и парасимпатического тонуса на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и имеют значимую прогностическую ценность в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [9].

Опубликованные клинические рекомендации по коморбидности ХОБЛ и АГ не содержат сведений о тактике назначения ФКПБ коморбидным пациентам при обострении ХОБЛ [10], в связи с чем представляется целесообразным оценить эффективность и безопасность комплексной терапии с включением ФКПБ у коморбидных пациентов с обострением ХОБЛ.

Целью работы явился анализ эффективности и безопасности комплексной терапии с включением ФКПБ у коморбидных пациентов с обострением ХОБЛ и АГ.

Материал и методы

Обследованы пациенты мужского (75 %) и женского пола ($n = 232$; средний возраст – $56,1 \pm 6,2$ года; длительность ХОБЛ – $5,2 \pm 1,8$ года, АГ – $7,5 \pm 2,8$ года) с обострением ХОБЛ III–IV спирометрических клас-

¹ РЛС. Олодатерол + Тиотропия бромид. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6688.htm [Дата обращения: 22.06.21].

² РЛС. Гликопиррония бромид + Индакатерол. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6707.htm [Дата обращения: 22.06.21].

сов (СК), получавшие лечение в пульмонологическом отделении Государственного учреждения здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 8» (2013–2018). Выполнено открытое проспективное исследование в периоде обострения и при стабилизации состояния пациентов с ХОБЛ.

Критерии включения:

- возраст 44–60 лет;
- изолированная ХОБЛ III–IV СК;
- сочетание ХОБЛ III–IV СК с АГ II стадии.

У 118 (100 %) пациентов с АГ диагностирована гипертрофия левого желудочка [11]. В соответствии с функциональными критериями, до развития настоящего обострения у 174 (75 %) больных диагностирована ХОБЛ III (GOLD III), у 58 (25 %) – IV СК (GOLD IV) [1]. Высокий риск обострений в соответствии с критериями GOLD отмечен у 131 (75,3 %) пациента с тяжелыми и у 48 (82,8 %) – с крайне тяжелыми функциональными нарушениями [1]. При оценке степени тяжести обострения ХОБЛ использованы критерии GOLD [1]. Признаки среднетяжелого обострения диагностированы у 22 (12,6 %) больных группы GOLD III, тяжелого – у 152 (87,4 %), в группе GOLD IV – у 5 (8,5 %) и 53 (91,5 %) соответственно.

Критерии исключения:

- бронхиальная астма;
- туберкулез;
- декомпенсация хронического легочного сердца;
- ишемическая болезнь сердца;
- кардиомиопатии;
- пороки сердца;
- симптоматическая АГ;
- клинически выраженные формы хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса по классификации сердечной недостаточности НьюЙоркской кардиологической ассоциации (*New York Heart Association* – NYHA) [12];
- заболевания щитовидной железы;
- сахарный диабет;
- заболевания почек, желудочно-кишечного тракта и печени в периоде обострения.

Клиническими признаками стабилизации состояния пациентов считались уменьшение выраженности одышки (частота дыхательных движений < 20 в минуту; индекс одышки по модифицированной шкале одышки (*modified Medical Research Council* – mMRS) ≤ 2 баллов), стабильное значение сатурации кислородом (SaO_2) ≥ 92 % в течение не менее чем 24 ч, уменьшение выраженности бронхообструктивного синдрома (физикально, а также по увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) на ≥ 100 мл), ЧСС < 90 в минуту (по данным электрокардиографии – ЭКГ), что во многом соответствовало рекомендуемым критериям выписки из стационара [1].

Существенных различий изменений ВСР у пациентов ХОБЛ III и IV СК не выявлено, что позволило объединить их в одну группу. С учетом коморбидной АГ и особенностей терапии пациенты разделены на 4 группы: 1-ю ($n = 50$) составили лица с обострением ХОБЛ III–IV СК без АГ; 2-ю ($n = 56$) – с комор-

бидностью ХОБЛ и АГ; 3-ю ($n = 64$) – с обострением ХОБЛ без АГ, дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации получавшие ФКПБ; 4-ю ($n = 62$) – с коморбидностью обострения ХОБЛ III–IV СК и АГ, получавшие ФКПБ дополнительно к стандартной терапии с 3-го дня госпитализации.

При комплексном обследовании использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы. Показатели ОФВ_1 и SaO_2 определялись при помощи спирометра *MIR Spirobank-II* (Германия) в динамике – в период обострения (1-е сутки после поступления пациента в стационар) и перед выпиской (в фазе стихающего обострения).

У пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК ввиду декомпенсации хронической дыхательной недостаточности трудно разграничить роль гипоксемии и негативные эффекты лекарственной терапии в потенцировании нарушений ритма и дестабилизации АД [1, 5, 6], в связи с чем суточное холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось однократно перед выпиской по 1–3 модифицированным грудным отведениям при помощи аппарата «Кардиотехника-07» (Россия) [8]. Анализировались ЧСС, циркадный индекс ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, диспозиций сегмента ST. При оценке суточной ВСР проводились временной и спектральный анализ с определением следующих показателей:

- SDNN – стандартное отклонение величин интервалов $R-R$ за весь рассматриваемый период;
- pNN50 – процент последовательных интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс;
- rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов $R-R$;
- LF – мощность низкочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,04–0,15 Гц);
- HF – мощность высокочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,15–0,4 Гц);
- LF / HF – коэффициент симпатовагального баланса, отражающий процентное соотношение низко- и высокочастотных колебаний [8].

Контроль АД проводился при помощи механического тонометра с фонендоскопом LD-71A (*Little Doctor International* (S) Pte Ltd, Сингапур). ЭКГ – при помощи электрокардиографа *Fukuda Cardi Max FX-8322R* (Япония).

Пациенты получали стандартную терапию обострения ХОБЛ, включавшую кислородотерапию через носовые канюли со скоростью 1–2 л / мин для поддержания SaO_2 90–92 %, небулизированные бронхолитические препараты короткого действия (фенотерол + ипратропия бромид 2 мл 2 раза в сутки), небулизированные формы ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид 1 мг 2 раза в сутки), системные глюкокортикостероиды (преднизолон 30–40 мг перорально в течение 5–7 дней) и муколитический препарат (амброксол 30 мг 3 раза в сутки). При признаках инфекционного обострения ХОБЛ дополнительно эмпирически назначались антибактериальные препараты. У 65 больных диагностирован 1-й тип обострения по классификации *Anthonisen* (усиление

одышки, увеличение объема и степени гнойности мокроты), у 142 — 2-й тип (наличие 2 из 3 перечисленных признаков) [1]. Препаратом выбора явился амоксициллина клавуланат 1 000 + 200 мг 3 раза в сутки парентерально или 875 + 125 мг перорально дважды в сутки [1]. По поводу коморбидной АГ пациенты получали комбинированную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл 10–20 мг в сутки) и антагонистами кальция (амлодипин 5–10 мг в сутки), при этом достигнуты целевые показатели АД. Дополнительно к стандартной терапии больные с обострением ХОБЛ III–IV СК, у 126 из которых отмечена коморбидность с АГ, с 3-го дня госпитализации получали ФКПБ (олодатерол / тиотропия бромид 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции в сутки) [8]. При включении в терапию ФКПБ рандомизация по группам проводилась методом случайной выборки. В группах больных с изолированной ХОБЛ и коморбидных пациентов, получавших стандартную терапию, а также при комплексной терапии с добавлением ФКПБ выполнялся сравнительный анализ проявлений респираторных нарушений, ВСП и нарушений ритма, динамики АД.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось с соблюдением этических норм Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* — WAME). От всех обследованных получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Протокол 03.03.13 одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием статистических программ *Microsoft Excel 2000* с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), коэффициента парной корреляции (r).

Результаты

У пациентов, получавших ФКПБ, по сравнению с получавшими только стандартную терапию перед выпиской из стационара (период стабилизации) клинически отмечались уменьшение одышки с лучшими показателями по mMRC, физикально — выраженность бронхообструктивного синдрома, увеличение ОФВ₁ и повышение уровня SaO₂ (табл. 1).

Продолжительность госпитализации в 1-й и 3-й группах составила $10,3 \pm 0,2$ и $8,4 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), во 2-й и 4-й — $11,2 \pm 0,2$ и $9,3 \pm 0,1$ дня соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 2 приведены результаты сравнительного анализа ВСП и АД при разных вариантах терапии.

В группах с изолированной ХОБЛ III–IV СК выявлено снижение циркадного индекса ЧСС. У пациентов 2-й и 4-й групп наличие коморбидной АГ способствовало значимому изменению этого показателя ($p < 0,05$). В 1-й и 3-й группах выявлена средней силы отрицательная корреляция ОФВ₁ и коэффициента симпатовагального баланса (LF / HF) ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Во 2-й и 4-й группах отрицательная корреляция LF / HF с ОФВ₁ была более значимой ($r = -0,71$; $p < 0,05$). У больных 2-й и 4-й групп показатели АД при ежедневном двухразовом измерении находились в целевом диапазоне.

В табл. 3 приведены результаты анализа нарушений ритма.

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалась экстрасистолия. Во 2-й и 4-й группах с коморбидной АГ отмечена более высокая частота наджелудочковой экстрасистолии, чем при изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$). По результатам качественного анализа желудочковой экстрасистолии по *Lown–Wolff* [8] выявлено, что при коморбидности желудочковая экстрасистолия высоких градаций отмечалась чаще — в 71 % случаев при сопутствующей АГ и в 43 % случаев — при отсутствии АГ. Выявлены отрицательные корреляции частоты аритмии и ОФВ₁ как при изолированной ХОБЛ (r_1), так и при комор-

Таблица 1

Динамика клинико-инструментальных параметров у пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией на фоне различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Table 1

Clinical and instrumental parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options ($M \pm m$)

Параметр	Группа							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	$n = 50$		$n = 56$		$n = 64$		$n = 62$	
	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация	обострение	стабилизация
mMRC	$3,2 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3^*$
ОФВ ₁ , мл	$1\,050,1 \pm 47,4$	$1\,110,3 \pm 14,8$	$1\,059,9 \pm 55,2$	$1\,120,0 \pm 22,9$	$1\,040,2 \pm 15,4$	$1\,249,5 \pm 13,0^*$	$1\,069,7 \pm 25,1$	$1\,190,2 \pm 11,0^*$
SaO ₂ , %	$91,3 \pm 0,3$	$93,4 \pm 0,1$	$90,5 \pm 0,4$	$92,2 \pm 0,2$	$90,8 \pm 0,4$	$96,1 \pm 0,2^{**}$	$90,1 \pm 0,5$	$94,9 \pm 0,1^{***}$

Примечание: mMRC (*modified Medical Research Council*) — модифицированная шкала одышки; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом; * — различие между I и II периодами достоверно ($p < 0,05$); ** — различие в группах больных, не получающих фиксированные комбинации пролонгированных бронхолитических препаратов и получающих таковые, достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the difference between I and II periods is significant ($p < 0,05$); **, the difference in the groups with and without fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators is statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией на фоне различных вариантов терапии (M ± m)

Table 2

Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options (M ± m)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	n = 50	n = 56	n = 64	n = 62
ЦИ	1,23 ± 0,01	1,05 ± 0,01*	1,22 ± 0,02	1,08 ± 0,01**
pNN50, %	6,75 ± 0,07	3,69 ± 0,01*	7,00 ± 0,06	4,00 ± 0,02**
rMSSD, мс	16,87 ± 0,95	11,01 ± 0,36*	16,50 ± 0,57	11,14 ± 0,18**
LF / HF	2,41 ± 0,12	6,79 ± 0,02*	2,10 ± 0,08	7,07 ± 0,01**
САД, мм рт. ст.	118,2 ± 1,3	122,5 ± 6,1	118,0 ± 4,1	120,2 ± 3,6
ДАД, мм рт. ст.	71,2 ± 2,5	73,3 ± 1,8	72,0 ± 3,7	73,1 ± 2,3

Примечание: ЦИ – циркадный индекс частоты сердечных сокращений; pNN50 – процент последовательных интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R–R; LF – мощность низкочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,04–0,15 Гц); HF – мощность высокочастотного компонента спектра (колебания в диапазоне 0,15–0,4 Гц); LF / HF – коэффициент симпатовагального баланса, отражающий процентное соотношение низко- и высокочастотных колебаний; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; * – различие в 1-й и 2-й группах достоверно ($p < 0,05$); ** – различие в 3-й и 4-й группах достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the differences in the 1st and 2nd groups are significant ($p < 0.05$); **, the differences in the 3rd and 4th groups are significant ($p < 0.05$).

Таблица 3

Характер и частота нарушений ритма при изолированной хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей артериальной гипертензии на фоне различных вариантов терапии

Table 3

The nature and frequency of rhythm disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without concomitant hypertension against various therapy options

Нарушение	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	n = 50	n = 56	n = 64	n = 62
Суправентрикулярная экстрасистолия	10,00 ± 4,09	280,17 ± 71,33*	26,67 ± 7,22	168,88 ± 50,60**
Желудочковая экстрасистолия	25,25 ± 9,96	90,25 ± 17,72*	43,34 ± 11,40	110,17 ± 10,79**

Примечание: * – различие в 1-й и 2-й группах достоверно ($p < 0,05$); ** – различие в 3-й и 4-й группах достоверно ($p < 0,05$).

Note: *, the differences in the 1st and 2nd groups are significant ($p < 0.05$); **, the differences in the 3rd and 4th groups are significant ($p < 0.05$).

бидности с АГ (r_2): $r_1 = -0,32$ ($p < 0,05$); $r_2 = -0,46$ ($p < 0,05$).

По результатам исследования выявлено симпатикотоническое нарушение вегетативного баланса у пациентов с обострением ХОБЛ III–IV СК. При коморбидности ХОБЛ и АГ эта тенденция усиливалась, что свидетельствовало о дополнительном негативном влиянии коморбидной АГ на изучаемые показатели [8, 9]. В группах с сопутствующей АГ нарушения ритма, в т. ч. экстрасистолия высоких градаций, выявлялись значимо чаще ($p < 0,05$). Очевидно, что усугубление симпатикотонии могло служить триггером для учащения эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций [8, 9].

Обсуждение

По данным систематического обзора и сетевого мета-анализа опубликованных исследований с использованием специализированного реестра *Cochrane Airways* (<https://ClinicalTrials.gov>) подтвержден приемлемый

профиль безопасности ФКПБ в популяции больных ХОБЛ III–IV СК [13]. Поскольку традиционно пациенты с ХОБЛ и ССП не включаются в подобные исследования [14], полученные результаты невозможно экстраполировать на пациентов с коморбидными ХОБЛ и АГ [14]. Известно, что при применении ФКПБ в период обострения у коморбидных пациентов с ХОБЛ может увеличиться риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений [15]. Опубликованные клинические рекомендации по коморбидности ХОБЛ и АГ не содержат сведений о тактике назначения, методах оценки эффективности и безопасности применения ФКПБ при обострении ХОБЛ и ХОБЛ, коморбидной с АГ [11]. Указанные обстоятельства стали предпосылкой настоящей работы.

При комплексной терапии обострения ХОБЛ III–IV СК с включением ФКПБ состояние пациентов существенно улучшилось – удалось быстрее достичь клинического улучшения ХОБЛ, снизился индекс одышки по mMRS, увеличились показатели SaO₂ и ОФВ₁ ($p < 0,05$), сократились сроки госпитализации.

В результате быстрого и эффективного купирования обострения ХОБЛ у больных, получающих ФКПБ, уменьшалось влияние патогенных факторов (легочная гиперинфляция, нарушения газообмена, системное воспаление, оксидативный стресс) [1, 2] на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, при добавлении ФКПБ к комплексной терапии обострения как при изолированной ХОБЛ, так и при коморбидной АГ не установлено не только отрицательного влияния на ВСР, но и усугубления нарушений ритма и дестабилизации АД, что позволяет использовать указанную схему лечения у коморбидных пациентов.

Заключение

При включении ФКПБ в комплексную терапию обострения ХОБЛ III–IV СК при коморбидной АГ положительные клинические эффекты, проявляющиеся уменьшением одышки, улучшением функций внешнего дыхания и тканевой гипоксии, полностью нивелировали возможные нежелательные явления, которые отмечаются при применении препаратов данной группы.

Литература

- Sing D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
- Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
- Рябова А.Ю., Козлова И.В., Агапов В.В., Землянская О.В. Коморбидные пациенты и реваскуляризация коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 197. DOI: 10.17513/spno.27995.
- Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
- Agabiti N., Corbo G.M. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700370. DOI: 10.1183/13993003.00370-2017.
- Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1602245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2016.
- Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 19 (2): 6–71. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rek_Holter_2013.pdf
- Ernst G. Heart-rate variability—more than heart beats? *Front. Public Health*. 2017; 5: 240. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
- Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Непогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (Прил. 6): 8–164.
- Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
- Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.
- Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (6): 737–750. DOI: 10.1080/14656566.2019.1570133.

Поступила: 27.06.20
Принята к печати: 20.11.20

References

- Sing D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (in Russian).
- Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
- Ryabova A.Yu., Kozlova I.V., Agapov V.V., Zemlyanskaya O.V. [Comorbid patients and revascularization of coronary arteries: frozen questions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (5): 197. DOI: 10.17513/spno.27995 (in Russian).
- Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
- Agabiti N., Corbo G.M. COPD and bronchodilators: should the heart pay the bill for the lung? *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700370. DOI: 10.1183/13993003.00370-2017.
- Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1602245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2016.
- Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O. et al. [National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 19 (2): 6–71. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rek_Holter_2013.pdf (in Russian).
- Ernst G. Heart-rate variability—more than heart beats? *Front. Public Health*. 2017; 5: 240. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
- Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G. et al. [Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Sistemnye gipertenzii*. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294 (in Russian).
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nepogoda S.V. et al. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25 (3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
- Marееv V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*. 2018; 58 (Suppl. 6): 8–164 (in Russian).
- Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive

pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

14. Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.

15. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (6): 737–750. DOI: 10.1080/14656566.2019.1570133.

Received: June 27, 2020

Accepted for publication: November 20, 2020

Информация об авторах / Author Information

Козлова Ирина Вадимовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: kozlova@inbox.ru (Author ID: 7102626490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Irina V. Kozlova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: kozlova@inbox.ru (Author ID: 7102626490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>)

Рябова Анна Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: anna917@bk.ru (Author ID: 6507491120, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1469-0367>)

Anna Yu. Ryabova, Doctor of Medicine, Professor of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: anna917@bk.ru (Author ID: 6507491120, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1469-0367>)

Осадчук Михаил Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-05-53; e-mail:

osadchuk.mikhail@yandex.ru (Author ID: 6701741609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>)

Mikhail A. Osadchuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Outpatient Therapy, Faculty of Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-05-53; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru (Author ID: 6701741609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>)

Дворецкий Леонид Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-05-53; e-mail: Dvoretzki@mail.ru (Author ID: 6602499653, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of hospital therapy No.2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-05-53; e-mail: Dvoretzki@mail.ru (Author ID: 6602499653, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

Шаповалова Татьяна Германовна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 66-97-00; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (Author ID: 6603614978, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Tatyana G. Shapovalova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, V.I.Razumovsky Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 66-97-00; e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com (Author ID: 6603614978, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6186-6746>)

Участие авторов

Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г. — сбор и обработка материала
Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А. — написание текста
Козлова И.В., Дворецкий Л.И. — редактирование
Все авторы внесли существенный вклад при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ryabova A.Yu. Kozlova I.V. — collection and processing of the material
Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A. — writing the text
Kozlova I.V., Dvoretzkiy L.I. — 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.

Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация

А.Р.Зиннатуллина ✉, Р.Ф.Хамитов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации России: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Целью исследования явилась идентификация факторов риска (ФР) повторных госпитализаций, связанных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), с последующей оценкой качества оказания помощи пациентам на амбулаторном и госпитальном этапах. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в многопрофильные стационары Казани в период с 01.01.15 по 31.12.18. **Результаты.** Выявлено, что ФР повторных госпитализаций являются мужской пол (относительный риск (ОР) — 3,49; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,45–8,43; $p < 0,05$), возраст старше 70 лет (ОР — 1,21; 95%-ный ДИ — 0,74–1,86; $p < 0,05$), стаж курения ≥ 40 лет (ОР — 1,6; 95%-ный ДИ — 0,87–3,0; $p < 0,05$), длительность ХОБЛ ≥ 10 лет (ОР — 3,48; 95%-ный ДИ — 2,27–5,34; $p < 0,05$), наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний (ОР — 2,0; 95%-ный ДИ — 1,23–3,4; $p < 0,05$). Наиболее значимыми причинами последующих госпитализаций после выписки из стационара можно считать недостаточную приверженность пациентов терапии в амбулаторных условиях, а также дефекты терапии, проводимой в стационаре и рекомендуемой при выписке. **Заключение.** Установлено, что выявленные ФР в большинстве случаев относятся к немодифицируемым, поэтому первостепенное значение придается оптимизации лечения и контролю над приверженностью пациентов терапии. Больше внимания следует также уделять немедикаментозному лечению в виде сохранения физической активности, раннего отказа от курения и психологической реабилитации. Выявленные нарушения качества оказания медицинской помощи пациентам с тяжелыми обострениями, при которых требуется повторная госпитализация, свидетельствуют о необходимости активизации внедрения положений федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ в реальную врачебную практику.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, повторные госпитализации, факторы риска.

Конфликт интересов. Хамитов Р.Ф. — чтение лекций для компаний «Материя Медика», «Ниармедик», «Сандоз», «Астра Зенека», «Берингер», «Новартис», «Петровакс». Зиннатуллина А.Р. подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие. Субъектом исследования явился ретроспективный анализ историй болезни госпитализированных пациентов, в связи с этим информированное согласие пациентов не требовалось.

Для цитирования: Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 446–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455

Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization

Aygul' R. Zinnatullina ✉, Rustem F. Khamitov

Kazan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 36, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

Abstract

Aim. Identification of risk factors for readmissions associated with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) followed by evaluation of quality of the medical care in the outpatient and hospital settings. **Methods.** A retrospective analysis of the medical records of patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease admitted to the multidisciplinary hospitals in Kazan from January 1, 2015 to December 31, 2018, was. **Results.** The identified risk factors for readmission were male gender (relative risk (RR) 3.49; 95% confidence interval (CI) 1.45 – 8.43; $p < 0.05$), age over 70 years (RR 1.21; 95% CI 0.74 – 1.86; $p < 0.05$), smoking experience more than 40 years (RR 1.6; 95% CI 0.87 – 3.0; $p < 0.05$), duration of COPD at least 10 years (RR 3.48; 95% CI 2.27 – 5.34; $p < 0.05$), the presence of three or more concomitant diseases (RR 2.0; 95% CI 1.23 – 3.4; $p < 0.05$). The most significant reasons for readmissions were nonadherence in the outpatient settings, as well as defects in the therapy that was provided in the hospital and prescribed upon discharge. **Conclusion.** The identified risk factors are non-modifiable in most cases, so optimizing treatment and monitoring patient adherence are of paramount importance. Also, more attention should be paid to non-pharmacological treatment in the form of maintaining physical activity, early smoking cessation and psychological rehabilitation. The revealed defects of the quality of medical care for patients with severe exacerbations requiring repeated hospitalizations indicate the need to intensify the implementation of the federal clinical guidelines on chronic obstructive pulmonary disease in the real clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, readmission, risk factors.

Conflict of interest: Khamitov R.F. — lectures for Materia Medica, Niarmedic, Sandoz, Astra Zeneca, Beringer, Novartis, Petrovax. Zinnatullina A.R. confirmed the absence of any conflicts of interest which should be reported.

Funding. The study had no sponsorship.

Voluntary informed consent. The subject of the study was a retrospective analysis of the medical records of hospitalized patients. Thus, the informed consents of the patients were not obtained.

For citation: Zinnatullina A.R., Khamitov R.F. Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 446–455 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это актуальная проблема современной пульмонологии. В настоящее время ХОБЛ занимает 3-ю позицию в списке причин смерти в мире, а смертность от нее продолжает расти [1]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания, к чему чаще всего ведут частые тяжелые обострения, особенно в тех случаях, при которых требуется госпитализация. При этом основными факторами риска (ФР) обострений ХОБЛ считаются продолжение курения, отсутствие двигательной активности; респираторные инфекции, тяжелые обструктивные нарушения, коморбидная патология, но в первую очередь — предшествующие обострения [2]. Обострения ХОБЛ оказывают негативное влияние на качество жизни пациента, при этом ухудшаются симптомы и ускоряется темп снижения функции легких, что в совокупности ассоциируется со значительной летальностью [3]. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирают от респираторных причин [4]. В свою очередь, коморбидная патология является неотъемлемой чертой ХОБЛ, почти в 50 % случаев причины смерти идентифицируются как внелегочные [5].

Целью исследования явилась идентификация ФР повторных госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, с последующей оценкой качества оказания помощи на амбулаторном и госпитальном этапах.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в многопрофильные стационары Казани в период 01.01.15–31.12.18.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы *SPSS Statistics*. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и частоты (для абсолютных величин). Распределение оценивалось графическим способом с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение не отличалось от нормального. Для оценки достоверности различий использовался метод χ^2 Пирсона и t -критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки ФР частых госпитализаций применялся расчет абсолютного и относительного риска (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) при $p < 0,05$.

Результаты

В указанный период в терапевтические отделения многопрофильных стационаров Казани по поводу обострения ХОБЛ госпитализированы 423 пациента, 276 из них — 1 раз за календарный год (контрольная группа); 147 — ≥ 2 раз (из них 60 случаев (38 (63,3 %) больных — 2 раза, 22 (36,7 %) — ≥ 3 за календарный год). Таким образом, в 14,2 % случаев требовались повторные госпитализации ввиду обострения заболевания (основная группа). Среди однократно госпитализированных лиц преобладали мужчины (со-

отношение мужчины / женщины составило 2,6 : 1, госпитализированных повторно — 11 : 1). Средний возраст пациентов контрольной группы составил $69,49 \pm 0,64$ года (мужчин — $67,68 \pm 0,75$ года, женщин — $74,28 \pm 1,10$ года), основной группы — $70,48 \pm 1,22$ года (мужчин — $69,53 \pm 1,24$ года, женщин — $81,00 \pm 1,84$ года) ($p > 0,05$). В контрольной группе продолжительность госпитализации составила в среднем $8,98 \pm 0,22$, в основной — $9,30 \pm 0,33$ койко-дня ($p > 0,05$). В основной группе продолжительность 1-й госпитализации составила $9,32 \pm 0,45$, 2-й — $9,02 \pm 0,60$, 3-й — $9,90 \pm 0,78$ койко-дня (число койко-дней при повторных госпитализациях в основной группе не различалось; $p > 0,05$).

К сожалению, не во всех медицинских картах содержались данные о продолжительности заболевания. Информация о длительности ХОБЛ указана только в 60,66 % случаев в контрольной группе. Выявлено, что средняя продолжительность заболевания у лиц контрольной группы составила $8,51 \pm 0,77$ года. Впервые диагноз ХОБЛ выставлен 93 (33,7 %) больным, госпитализированным однократно, при этом у 15 из них в анамнезе указан хронический бронхит. Данные о продолжительности ХОБЛ у госпитализированных повторно содержались только в 54,4 % медицинских карт. При этом оказалось, что средняя продолжительность ХОБЛ в основной группе составила $11,34 \pm 1,33$ года ($p < 0,05$). Диагноз ХОБЛ выставлен впервые 3 пациентам при 1-й из повторных госпитализаций, до этого в анамнезе значился хронический бронхит.

У 45 (16,3 %) больных контрольной и 14 (23,3 %) — основной группы отмечено наличие профессиональных вредностей в анамнезе (работа шахтером, сварщиком, маляром, каменщиком, шлифовщиком, фрезеровщиком и т. д.), что могло оказывать влияние на повышение риска частых обострений ХОБЛ почти в 1,5 раза (ОР — 1,43; 95%-ный ДИ — 0,84–2,42).

В медицинских картах данные о факте, длительности курения, а также количестве выкуриваемых сигарет представлены недостаточно. Только в 84 (30,4 %) случаях оказалось возможным определить средний стаж курения. В контрольной группе средний стаж курения составил $37,9 \pm 1,7$ пачко-лет. Учитывая возможность получения информации о курении из нескольких медицинских карт повторно госпитализированных лиц, средний стаж курения определен в 30 (50 %) случаях и составил $42,2 \pm 3,4$ пачко-лет ($p < 0,05$). При продолжительности курения ≥ 40 лет риск повторных госпитализаций повышался в 1,6 раза (ОР — 1,6; 95%-ный ДИ — 0,87–3,0; $p < 0,05$).

На момент госпитализации продолжали курить 98 (35,5 %) больных контрольной и 44 (29,9 %) — основной группы, однако несмотря на это, только 42 (43 %) пациентам, госпитализированным однократно, и 16 (36,4 %) — повторно, при выписке рекомендовано отказаться от курения. Рекомендации по отказу от курения после 1-й госпитализации получили 25 % курящих, после 2-й — 50 %, после 3-й — 80 %. Следуя рекомендациям по отказу от курения, на момент следующей госпитализации по поводу обострения ХОБЛ

53,3 % больных отметили, что бросили курить, из них 50 % — после 2-й госпитализации.

Все госпитализации по поводу обострения ХОБЛ осуществлялись в экстренном порядке, причем 142 (51,5 %) однократно госпитализированных доставлены в стационар бригадами скорой помощи, 78 (28,3 %) направлены участковыми терапевтами, 35 (12,7 %) — доставлены бригадами скорой помощи из поликлиники, 21 (7,5 %) обратились в стационар самостоятельно. Повторно госпитализированные также достоверно чаще доставлялись в стационар бригадами скорой помощи: при 1-й госпитализации — 37 (61,7 %), при 2-й — 38 (63,3 %), при 3-й — 23 (85,2 %) больных.

При поступлении в стационар состояние лиц контрольной группы оценивалось как тяжелое в 32 (11,6 %) случаях, в основной группе — в 15 (10,2 %) ($p > 0,05$). Из-за тяжести дыхательной недостаточности (ДН) 33 (12 %) однократно госпитализированных и 16 (11 %) повторно госпитализированных получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Продолжительность пребывания в ОРИТ больных контрольной группы в среднем составило $3,56 \pm 0,62$, основной — $4,38 \pm 1,39$ койко-дня ($p > 0,05$). Только 22 (68,8 %) больных контрольной и 10 (66,7 %) — основной группы, состояние которых при госпитализации оценивалось как тяжелое, получали интенсивную терапию в ОРИТ.

Летальность в контрольной группе составила 3,3 %, в основной — 4,8 % ($p < 0,05$). Выявлено, что доля летальных случаев среди госпитализированных в ОРИТ из приемного отделения в группе контроля составила 2 (10 %) из 20, в основной — 1 (11,1 %) из 9 пациентов, при этом доля летальных исходов среди лиц, переведенных в ОРИТ из терапевтического отделения у госпитализированных как однократно, так и повторно, была достоверно выше — 7 (53,9 %) из 13 и 6 (85,7 %) из 7 соответственно.

При оценке данных анамнеза по амбулаторной терапии выявлено, что 8 (4,4 %) больных контрольной группы не пользовались ингаляторами, а 36 (19,7 %) пользовались только препаратами «скорой помощи». Среди лиц основной группы 23 (21,3 %) пациента также не получали препараты базисной терапии ($p > 0,05$). При сопоставлении данных рекомендаций при выписке из стационара и данных анамнеза об амбулаторной терапии при последующей госпитализации установлено, что 29 (44,6 %) из 65 больных основной группы не выполняли рекомендации, данные им при выписке. Комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) чаще получали амбулаторно — 57 (31,2 %) больных контрольной и 43 (39,8 %) — основной группы; комбинацию иГКС, ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов — 24 (13,1 %) больных контрольной и 25 (23,1 %) — основной группы.

В соответствии с клиническими рекомендациями в период стационарного лечения обострения ХОБЛ необходимо проведение определенных клинико-лабораторных исследований.

Клинический анализ крови при поступлении в стационар пациентам обеих групп проведен в 100 % случаев, общий анализ мокроты выполнялся в 221 (80 %) случае в контрольной и 122 (83 %) — в основной группе.

Бактериологическое исследование мокроты при госпитализации проведено 80,4 % лиц контрольной группы, однако результат исследования в медицинской карте отмечен только у 9,4 % из них. При этом наиболее часто выявлялся рост *Streptococcus pneumoniae* (38,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (23 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,5 %), *Escherichia coli* (7,7 %), *Haemophilus influenzae* (11,5 %). Повторно госпитализированным бактериологическое исследование мокроты назначалось в 76,2 % случаев, но результат исследования зафиксирован только у 9,5 % больных. При этом наиболее часто выявлялся рост *Streptococcus pneumoniae* (42,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (14,3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (14,3 %). Более чем в 90 % случаев этиологически значимого роста микрофлоры не получено.

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) при поступлении проведено в 225 (81,5 %) случаях у больных контрольной группы. При этом у 144 (64 %) пациентов уровень СРБ оказался выше нормы, но в динамике анализ повторялся только у 90 (62,5 %) из них. Повышенный уровень СРБ выявлен у 5 (10 %) больных, у которых анализ СРБ выполнен только перед выпиской. Пациентам основной группы исследование уровня СРБ проводилось в 109 (74,2 %) случаях, в 54 из которых результат оказался выше нормы, но в динамике анализ проведен только 18 (33,3 %) из 54 больных. У лиц основной группы, у которых уровень СРБ определен только перед выпиской, результат соответствовал норме. У 37 (13,4 %) госпитализированных однократно и 32 (21,8 %) — повторно уровень СРБ в период госпитализации не определялся.

Гипоксия и последующая гипоксемия — угрожающие состояния для организма. Одним из скрининговых методов диагностики является пульсоксиметрия [6]. Пульсоксиметрия проводилась в приемном отделении стационара 226 (81,9 %) пациентам контрольной и 135 (91,8 %) — основной группы. В динамике уровень сатурации кислородом артериальной крови (SaO_2) определен у 228 (82,6 %) однократно госпитализированных и 123 (83,7 %) повторно госпитализированных пациентов. В контрольной группе при поступлении у 64 (28,6 %) больных SaO_2 составляла $> 95 \%$, у 101 (45,1 %) — 90–94 %, у 51 (22,7 %) — 75–89 %, у 8 (3,6 %) — $< 75 \%$. В основной группе при поступлении у 29 (21,6 %) пациентов SaO_2 составляла $> 95 \%$, у 59 (44,1 %) — 90–94 %, у 43 (32,1 %) — 75–89 %, у 3 (2,2 %) — $< 75 \%$.

При анализе данных SaO_2 на момент госпитализации достоверных различий по тяжести ДН не выявлено. Однако при исследовании показателей SaO_2 при каждой последующей госпитализации отдельно установлено, что среди госпитализированных трижды на момент 1-й госпитализации доля пациентов с $\text{SaO}_2 > 95 \%$ была в 2,25 раз больше, чем при 3-й (23,6 % vs 10,5 % ($p > 0,05$) соответственно). При этом отмечалась тенденция к увеличению числа лиц с SaO_2 90–

94 % от 1-й к 3-й госпитализации (с 43,6 до 57,9 %), а также с SaO_2 75–89 % от 2-й к 3-й госпитализации (с 30,9 до 60 %). Достоверных различий по SaO_2 между 1-й и 2-й госпитализациями не выявлено.

При изучении медицинских карт показатели функции внешнего дыхания (ФВД) обнаружены только у 106 (38,4 %) пациентов контрольной и 55 (37,4 %) — основной группы. Таким образом, только у 53,3 % больных основной группы исследование ФВД проводилось хотя бы при одной из госпитализаций. Среди однократно госпитализированных у 11 (10,4 %) отмечены легкие обструктивные нарушения, у 32 (30,2 %) — среднетяжелые, 43 (40,5 %) — тяжелые, 20 (18,9 %) — крайне тяжелые. У 9 (28,1 %) повторно госпитализированных отмечены среднетяжелые обструктивные нарушения, у 12 (37,5 %) — тяжелые, у 11 (34,4 %) — крайне тяжелые. Таким образом, почти в 2 раза большая доля лиц с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями отмечена в основной группе.

В соответствии с полученными данными рентгенологическое (РГ) исследование органов грудной клетки (ОГК) проведено при госпитализации 259 (93,8 %) больных контрольной и 124 (84,4 %) — основной группы. У 4 больных, госпитализированных однократно, и 3 — повторно РГ ОГК не назначалась врачом-терапевтом ввиду наличия результатов флюорографии за последний год.

Проведен анализ адекватности проводимой терапии обострения ХОБЛ в стационаре, в результате которого установлено, что 95,7 % пациентов контрольной и 97,3 % — основной группы получали комбинированную ингаляционную терапию (фенотерол / ипратропия бромид) через небулайзер.

Выявлено, что 180 (65,2 %) больных контрольной и 114 (77,6 %) — основной группы получали в стационаре системные ГКС (сГКС); 169 (61,2 %) госпитализированным однократно назначался преднизолон парентерально в среднесуточной дозе $63,55 \pm 0,97$ мг на 1–12 дней, при этом 23 (14,2 %) из них переведены на пероральный прием препарата в средней дозе $25,0 \pm 1,5$ мг в сутки в течение $5,7 \pm 0,4$ дня. Пациенты основной группы получали преднизолон парентерально в 110 (74,8 %) случаях в средней дозе $64,90 \pm 2,24$ мг в сутки в течение 1–11 дней; после парентерального введения 23 (20,9 %) больных переведены на пероральный режим в средней дозе $24,35 \pm 1,86$ мг в течение $5,83 \pm 0,52$ дня. Изначально пероральный прием преднизолона отмечен только в 11 (4 %) случаях в контрольной и в 4 (2,7 %) — в основной группе.

Теofilлин парентерально назначался с первого дня 18,8 % пациентов контрольной группы в среднем в течение $4,27 \pm 0,29$ дня, а также 14,3 % больных основной группы в течение $4,43 \pm 0,37$ дня. При этом больные основной ($n = 2$) и контрольной ($n = 2$) групп получали терапию теofilлином при наличии у них постоянной формы фибрилляции предсердий.

Оксигенотерапия в условиях стационара пациентам контрольной группы назначена только в 59 (21,4 %) случаях, в 7 (11,9 %) из которых SaO_2 составляла > 95 % при дыхании комнатным воздухом,

в 9 (13,6 %) случаях пульсоксиметрия не проводилась. Кислородотерапия назначена 44 (29,3 %) пациентам основной группы, у 5 (11,4 %) из которых в дальнейшем не выявлено показаний, в 2 (4,5 %) случаях пульсоксиметрия не проводилась, однако при наличии абсолютных показаний только в 35 (56,5 %) медицинских картах больных контрольной и 25 (54,4 %) — основной группы имелись данные о назначении инсуффляции кислорода.

При анализе адекватности назначения антибактериальной терапии (АБТ) выявлено, что 5 (1,8 %) больным контрольной и 6 (4,1 %) — основной группы антибактериальные препараты (АБП) назначены необоснованно. Пациентам контрольной группы в большинстве случаев в качестве стартовой АБТ назначался цефтриаксон — 152 (55 %) больным в виде монотерапии, 47 (17 %) — в комбинации с азитромицином. Во всех случаях назначения двойной АБТ были подозрения на внебольничную пневмонию при первичном осмотре врачом-терапевтом, однако диагноз подтвержден только у 5 из 47 пациентов. При этом в 25 (10 %) случаях проводилась замена АБП, не обоснованная по данным истории болезни ($n = 8$). При изучении данных медицинских карт пациентов, госпитализированных повторно, установлено, что в качестве стартовой терапии в 62 % случаев назначен цефтриаксон, 16 (11 %) — цефтриаксон с азитромицином, из которых в $1/3$ случаев обоснование для назначения двойной АБТ отсутствовало. При повторной госпитализации 29 из 60 больных получали тот же АБП, что и в предшествующем случае. Также установлено, что один и тот же АБП назначался 23 (38,3 %) больным 2 госпитализации подряд, 6 (10 %) — 3 госпитализации подряд. В 9 случаях после монотерапии цефтриаксоном в предшествующую госпитализацию в дальнейшем назначалась комбинация цефтриаксона с азитромицином или левофлоксацином.

В результате исследования у лиц контрольной группы установлено в среднем $2,7 \pm 0,1$ сопутствующего заболевания, в основной группе — $3,27 \pm 0,18$. При наличии ≥ 3 сопутствующих заболеваний риск повторных госпитализаций повышался в 2 раза (ОР — 2,0; 95%-ный ДИ — 1,23–3,4).

Между пациентами основной и контрольной групп не отмечено достоверных различий по частоте встречаемости таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (46,6 и 44,6 %), сахарный диабет (СД) (13,3 и 12,3 %), фибрилляция предсердий (10 и 10,1 %), повышение среднего давления в легочной артерии (25 и 26,8 % соответственно).

В контрольной группе число больных с дефицитом массы тела было в 2 раза больше, чем в основной (13,4 % vs 6,7 %) ($p < 0,05$). При этом число лиц с избыточной массой тела и ожирением было одинаковым в обеих группах (51,7 и 51,8 % соответственно). У пациентов основной группы достоверно чаще в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь (ГБ) (88,3 и 72,1 %), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА стадии (35,0 и 23,5 %) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (23,3 % vs 5,8 % соответственно). При анализе данных выявлено, что

при наличии ГБ риск повторных госпитализаций повышался в 3,5 раза (ОР — 3,55; 95%-ный ДИ — 1,47–8,57; $p < 0,05$), ХСН IIА стадии — в 1,5 раза (ОР — 1,56; 95%-ный ДИ — 0,98–2,5; $p < 0,05$), ГЭРБ — в 3 раза (ОР — 3,1; 95%-ный ДИ — 1,95–4,95; $p < 0,05$).

Кроме этого, в основной группе по сравнению с контрольной отмечено достоверно большее число лиц с верифицированными бронхоэктазами (6,7 % vs 1,8 %). При наличии в анамнезе клинически значимых бронхоэктазов риск частых обострений ХОБЛ повышался более чем в 2,5 раза (ОР — 2,59; 95%-ный ДИ — 1,2–5,6; $p < 0,05$).

В период обострения ХОБЛ внебольничная пневмония наблюдалась у 5 (1,8 %) больных контрольной и 5 (8,3 %) — основной группы. При развитии пневмонии риск обострения ХОБЛ повышался почти в 1,5 раза (ОР — 1,45; 95%-ный ДИ — 0,771–2,741; $p < 0,05$).

Показатели абсолютного риска повторных госпитализаций в зависимости от тех или иных ФР представлены на рис. 1.

Изучены рекомендации, данные пациентам при выписке из стационара. Несмотря на то, что отказ от курения считается весьма значимым фактором для больных ХОБЛ, только 42,8 % больных контрольной и 36,4 % — основной группы получили при выписке рекомендации по отказу от курения.

В 199 (74 %) случаях в контрольной группе на амбулаторном этапе назначены ИГКС, 26,1 % из которых — в качестве монотерапии, в остальных случаях — в виде комбинации с бронходилататорами. В основной группе ИГКС рекомендованы 108 (77,1 %) пациентам, из которых 1,9 % — в виде монотерапии.

Ингаляционная терапия, назначаемая лицам контрольной и основной групп, представлена на рис. 2.

Несмотря на то, что в большинстве случаев выявлены ГБ и СД, 7 (2,6 %) больных контрольной и 7 (5 %) — основной группы на амбулаторном эта-

пе рекомендовано продолжить прием преднизолона в средней дозе $17,86 \pm 2,86$ и $19,64 \pm 4,64$ мг в сутки соответственно с постепенным снижением дозы и отменой препарата.

Длительная кислородотерапия в амбулаторных условиях при помощи концентратора кислорода рекомендована 4,5 % больных контрольной и 5 % — основной группы.

Проведение спирометрии амбулаторно рекомендовано только 87 (51,2 %) пациентам контрольной и 29 (31,2 %) — основной группы.

Сезонная вакцинация от гриппа рекомендована в 42 (15,7 %) случаях в контрольной и 27 (19,2 %) случаях — в основной группе, а вакцинация от пневмококковой инфекции — только в 30 (11,2 %) и 22 (15,7 %) случаях соответственно.

При анализе медицинских карт выявлено, что рекомендации по поддержанию физической активности, занятиям дыхательной гимнастикой даны только 30 (11,2 %) больным контрольной и 13 (9,3 %) — основной группы.

Обсуждение

В исследуемых группах преобладали мужчины. Несмотря на то, что достоверных различий по возрасту в группах не выявлено, мужской пол и возраст старше 70 лет можно считать ФР частых обострений ХОБЛ. Установлено, что в случае принадлежности к мужскому полу риск повторных госпитализаций увеличивался в 3,5 раза (ОР — 3,49; 95%-ный ДИ — 1,45–8,43). В возрасте старше 70 лет риск повторных госпитализаций повышался в 1,2 раза (ОР — 1,21; 95%-ный ДИ — 0,74–1,86). Дополнительным ФР может являться длительность основного заболевания. Выявлено, что при продолжительности ХОБЛ > 10 лет риск повторных госпитализаций повышался в 3,5 раза (ОР — 3,48; 95%-ный ДИ — 2,27–5,34). ХОБЛ является прогресси-



Рис. 1. Показатели абсолютного риска повторных госпитализаций при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от наличия факторов риска
Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Absolute risk of readmission of patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to the identified risk factors

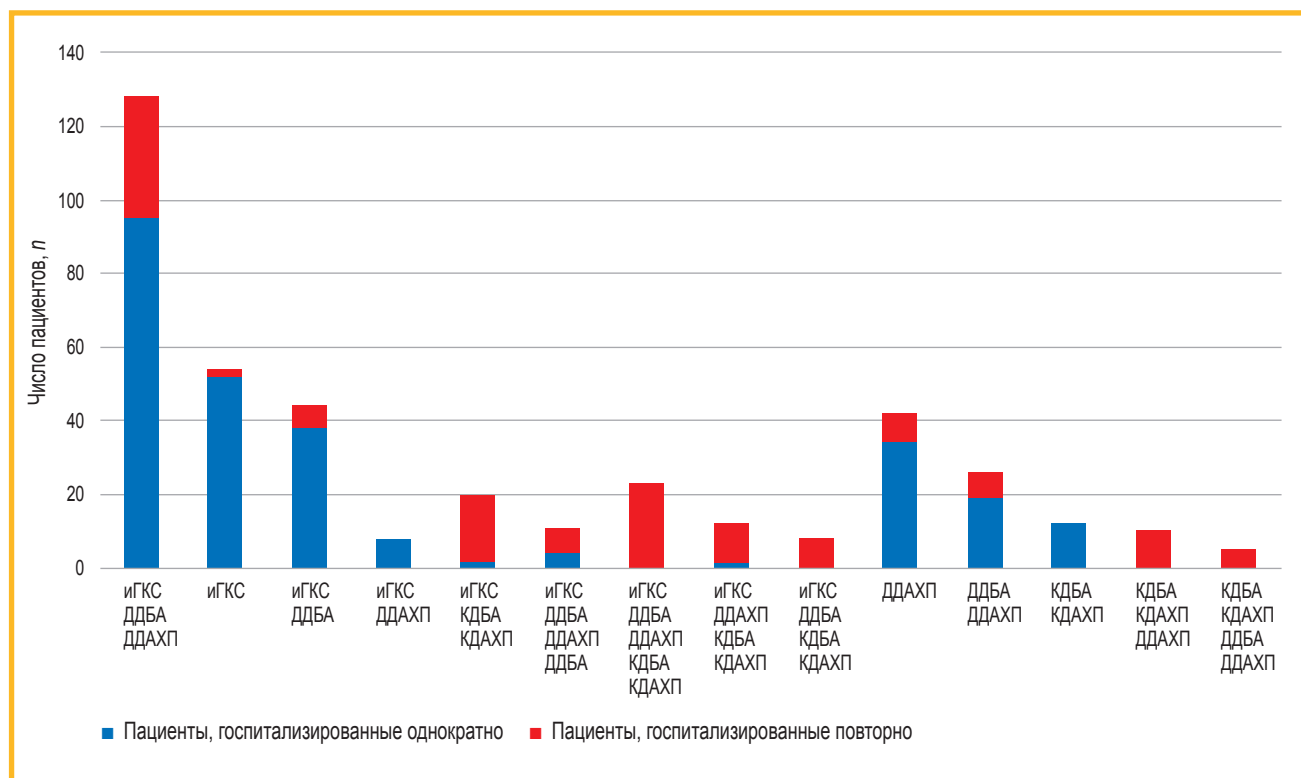


Рис. 2. Ингаляционная терапия, назначенная пациентам основной и контрольной групп при выписке из стационара
Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты.

Figure 2. Inhalation therapy prescribed to the patients of the main and control groups upon discharge

рующим заболеванием, поэтому продолжительность легочного процесса, по всей видимости, оказывает влияние на тяжесть клинических проявлений с увеличением доли более тяжелых форм. В связи с этим становится более актуальным вопрос адекватной терапии ХОБЛ, начиная именно с ранних этапов заболевания.

Достоверных различий в продолжительности госпитализации в группах не установлено, однако выявленная тенденция к увеличению ее продолжительности среди пациентов основной группы может быть связана с нарастанием тяжести состояния, при которой требуются повторные госпитализации в течение 1 года.

Наибольшее число госпитализаций в контрольной группе пришлось на зимние и весенние месяцы, за этот период в стационар помещены 173 (63 %) больных – достоверно более высокий показатель по сравнению с таковым в летние и осенние месяцы. В основной группе такой закономерности не выявлено. Наоборот, число госпитализаций в течение календарного года сохранялось на одном уровне (рис. 3). На основании полученных данных можно предположить, что на частоту госпитализаций лиц основной группы в большей степени могут оказывать влияние тяжесть основного заболевания и общего состояния.

По результатам исследования выявлено, что по тяжести состояния 20 (60,6 %) пациентов контрольной и 9 (56,3 %) – основной группы помещены в ОРИТ из приемного покоя, 13 (39,4 %) и 7 (43,8 %) соответственно – переведены из отделения терапии. Таким

образом, в основной группе преобладала доля лиц, которым после госпитализации в отделение терапии требовалась интенсивная терапия в ОРИТ. Кроме того, только $2/3$ больных обеих групп, состояние которых оценивалось как тяжелое, получали интенсивную терапию в ОРИТ. Обращает на себя внимание, что летальность среди помещенных в ОРИТ из отделения терапии была выше в 5 раз в контрольной и почти в 8 раз – в основной группе по сравнению с госпитализированными в ОРИТ из приемного отделения. Учитывая данные о тяжести состояния больных обеих групп, а также преобладание числа летальных случаев в основной группе, можно предположить, что степень тяжести состояния при поступлении в стационар оценена недостаточно точно и оказание интенсивной помощи тяжелым пациентам оказалось несвоевременным, что может быть одной из причин более частых летальных исходов в указанной группе.

При оценке адекватности амбулаторной терапии выявлено, что почти $1/4$ пациентов как основной, так и контрольной группы не получали базисную терапию. Несмотря на то, что по результатам многочисленных крупных исследований доказано, что при обучении и регулярном контроле над техникой ингаляций повышается эффективность терапии, ни в одном из случаев в медицинских картах не обнаружено данных о контроле над правильной техникой ингаляций и обучении корректному использованию ингаляторов. Оценка правильности техники ингаляции является значимым фактором,

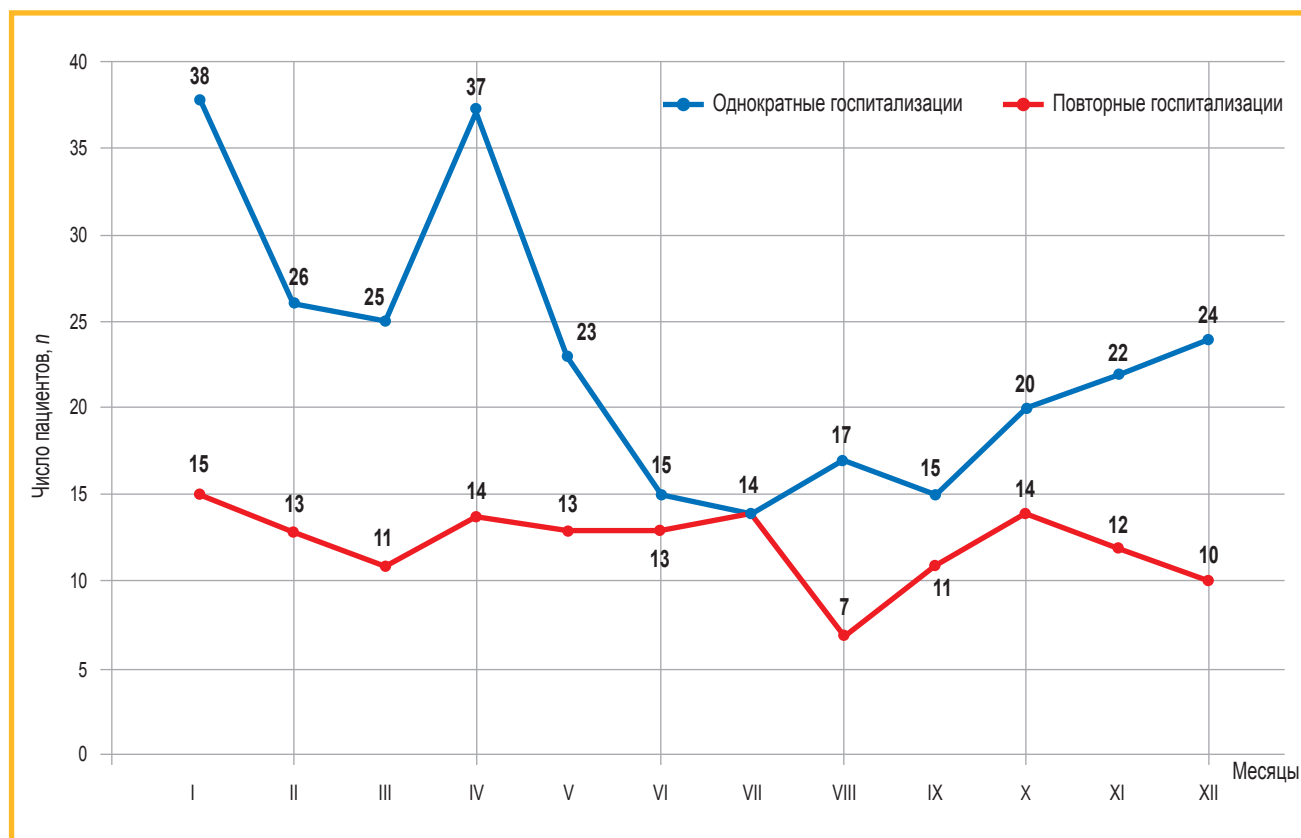


Рис. 3. Динамика госпитализаций по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких с 01.01.15 по 31.12.18 по месяцам
Figure 3. Monthly rates of hospitalizations for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease from January 01, 2015 to December 31, 2018

особенно для больных с выраженными симптомами и вентиляционными нарушениями, поскольку ошибки при выполнении ингаляционного маневра способствуют существенному снижению доставки препарата в дыхательные пути, что в дальнейшем ведет к дестабилизации течения заболевания, потере контроля и развитию обострения.

Как известно, причиной обострений ХОБЛ не всегда являются инфекционные агенты, в частности бактерии, поэтому показания к АБТ остаются достаточно узкими и включают в себя усиление одышки, увеличение количества и гнойности мокроты, а дополнительным маркером, подтверждающим необходимость АБТ, является повышение уровня СРБ > 10 мг / л. Соответственно, для выявления показаний к АБТ необходимо проводить лабораторные исследования крови и мокроты в стационаре.

По данным исследования, повышенный уровень СРБ при госпитализации установлен у 54 (36 %) больных основной и 149 (54 %) — контрольной группы (в 1,5 раза выше). Полученные данные позволяют утверждать, что у пациентов основной группы ФР обострения ХОБЛ в большей степени являются не инфекционные агенты, а тяжесть основного заболевания и частота обострений.

Возможной причиной отсутствия анализа мокроты в 6,5 % случаев в контрольной группе и 3,4 % — основной могло быть наличие непродуктивного кашля. В то же время высокая доля безрезультатного бактериологического исследования мокроты дает возможность

предполагать неадекватный или несвоевременный забор материала для исследования.

Пульсоксиметрия является важным методом исследования при ХОБЛ, особенно в период обострения, т. к. своевременное выявление и компенсация гипоксии при хронической ДН позволяет избежать отрицательного воздействия гипоксии на организм, улучшить качество жизни и снизить смертность от гиперкапнии при ХОБЛ. Распределение пациентов основной группы по SaO_2 во время 1-й госпитализации не отличалось от таковых показателей в группе контроля. Однако с каждой последующей госпитализацией (после 2-й) увеличивалось число лиц с худшими показателями SaO_2 , что подтверждает негативное влияние тяжелых обострений на прогрессирование ДН, при котором требуется разработка мероприятий адресной респираторной поддержки у лиц с частыми обострениями.

Спирометрия является одним из основных методов определения степени ограничения воздушного потока, что необходимо для верификации диагноза ХОБЛ и тяжести вентиляционных нарушений. Проведение спирометрии при ХОБЛ на пике обострения не рекомендуется, однако возможно исследование ФВД по мере стабилизации ближе к выписке из стационара [4]. При отсутствии диагноза ХОБЛ ранее у 93 (33,7 %) пациентов контрольной и 3 (2 %) — основной группы исследование ФВД особенно важно. Выявленная на практике низкая частота проведения спирометрии в период госпитализации, а также реко-

мендаций по исследованию ФВД амбулаторно свидетельствуют о недостаточном контроле над уровнем вентиляционных нарушений при частых обострениях ХОБЛ, что достаточно важно, т. к. среди лиц основной группы преобладали больные с тяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями, при которых требуются коррекция и усиление терапии.

РГ ОГК рекомендуется проводить всем пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ в большей степени для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут сопровождаться усилением одышки или кашля. Следует отметить, что всем повторно госпитализированным РГ ОГК проводилась хотя бы при одной из госпитализаций за год. Однако наличие РГ-обследования в течение 1 года не может являться основанием для отказа от исследования в период нового обострения ХОБЛ. В частности, внебольничная пневмония является значимым ФР обострения ХОБЛ. Отсутствие РГ-обследования ОГК в период обострения основного заболевания может приводить к недооценке тяжести состояния и назначению недостаточного объема АБТ, что, в свою очередь, может обусловить повторные обострения ХОБЛ.

Выявленные дефекты лабораторно-инструментальной диагностики в период обострения ХОБЛ могут приводить к недооценке степени тяжести состояния, выбору неадекватной тактики ведения и объема терапии.

Основным акцентом при лечении обострения ХОБЛ являются ингаляционные бронходилататоры, из них наиболее популярны короткодействующие β_2 -агонисты в возможной комбинации с М-холинолитическими препаратами. В результате исследования выявлено, что почти все пациенты получали в стационаре ингаляционную терапию для купирования обострения основного заболевания.

Согласно положениям федеральных клинических рекомендаций, при назначении сГКС в период обострения ХОБЛ сокращается время наступления ремиссии, улучшается функция легких (объем форсированного вдоха за 1-ю секунду) и уменьшается гипоксемия. Рекомендовано применение преднизолона в суточной дозе 40 мг в течение 3–5 дней с быстрой отменой препарата ввиду частого развития побочных эффектов, особенно у пожилых. При тяжелых обострениях ХОБЛ возможно назначение сГКС парентерально [4, 7]. При этом на практике преднизолон только перорально в условиях стационара назначался в редких случаях.

Установлено, что 35 (12,7 %) пациентов контрольной и 2 (1,4 %) — основной группы не получали ГКС в период госпитализации, что может ставить под сомнение тяжесть обострения и обоснованность госпитализации, либо считаться дефектом в выборе терапии обострения ХОБЛ, что могло увеличивать сроки наступления ремиссии. В то же время выявлена достаточно высокая доля лиц, получавших иГКС и сГКС — 94 (82,5 %) пациентов основной и 153 (55,4 %) — контрольной группы. При этом в 27 (9,8 %) случаях в контрольной и 10 (6,8 %) — в основной группе при назначении ГКС предпочтение отдавалось сГКС вместо иГКС, несмотря на то, что для больных

с коморбидной патологией небулизация будесонида является более безопасной альтернативой системному назначению преднизолона.

Поскольку метилксантин обладает относительно слабым бронходилатирующим эффектом (по сравнению с β_2 -агонистами и М-холинолитическими препаратами), наиболее широким терапевтическим действием и выраженными побочными эффектами при обострении ХОБЛ, они рассматриваются как препараты 2-й линии и назначаются пациентам с плохим ответом на ингаляционную бронхолитическую терапию [8]. Однако в обеих группах некоторые пациенты принимали теофиллины, в т. ч. на фоне абсолютных противопоказаний (постоянная форма фибрилляции предсердий).

На основании комплексной оценки результатов исследования в 26 (9,4 %) случаях в контрольной и 17 (11,5 %) — основной группе можно подвергнуть сомнению обоснованность назначения АБТ. В 38 (63,3 %) случаях повторных госпитализаций при назначении АБП не учитывалась терапия при предшествующей госпитализации. При повторном назначении одного и того же препарата при повторных госпитализациях увеличивается вероятность селекции резистентной флоры и снижения эффективности терапии бактериальных обострений в дальнейшем.

Сопутствующая патология при ХОБЛ играет важную роль в ее прогрессировании и оказывает влияние на выживаемость при обострении основного заболевания. У больных основной группы отмечено большее количество коморбидной патологии, среди которой достоверно чаще встречались ГБ, ХСН IIa стадии, ГЭРБ.

ХОБЛ сама по себе оказывает значительные системные воздействия на организм, включая потерю массы тела, нарушения питания и дисфункцию скелетных мышц. Выявленное преобладание числа лиц с дефицитом массы тела в контрольной группе и большая доля пациентов с ожирением — в основной группе отличается от данных, полученных по результатам некоторых работ по коморбидности при ХОБЛ, однако в этом случае требуется дальнейший анализ. При этом равное число пациентов с ожирением в контрольной и основной группах позволяет предположить, что для лиц с частыми обострениями ХОБЛ наиболее актуальной является сердечно-сосудистая коморбидная патология, а ожирение / избыточная масса тела — независимым ФР.

Риск развития внебольничной пневмонии у больных ХОБЛ возрастает по мере увеличения тяжести заболевания, при этом сама по себе пневмония на фоне ХОБЛ характеризуется более тяжелым течением с частым развитием острой ДН [9], что еще раз подтверждено по данным исследования.

В свою очередь, при высокой частоте бронхоэктазов у пациентов основной группы подтвердились данные литературы о том, что при наличии бронхоэктазов ХОБЛ протекает с большей выраженностью симптомов, более частыми хроническими бронхиальными инфекциями и обострениями и плохим прогнозом [10].

При анализе рекомендаций, данных больным при выписке из стационара, выявлены дефекты, при которых требуется коррекция. Так, например, только $> 1/3$ пациентов, продолжавших курить, рекомендовано отказаться от вредной привычки. При этом причинами обострения ХОБЛ чаще всего являются респираторные вирусные и бактериальные инфекции, а курение — ФР развития не только ХОБЛ, но и частых респираторных инфекций. Таким образом, это усиливает значимость активизации мероприятий, направленных на отказ от курения.

При анализе адекватности ингаляционной терапии, рекомендованной на амбулаторном этапе, установлено, что лишь в 89 (44,7 %) случаях в контрольной и 53 (49,1 %) — в основной группе назначения соответствовали современным клиническим рекомендациям. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной осведомленности врачей-терапевтов стационаров о базисной терапии ХОБЛ, что требует более активного и своевременного внедрения современных клинических рекомендаций в ежедневную практику.

Пациентам контрольной группы по сравнению с основной при выписке достоверно чаще рекомендована монотерапия иГКС (26,1 и 1,9 % соответственно). Монотерапия иГКС в качестве базисной при ХОБЛ, по данным литературы, признается неадекватной, тем не менее по данным анализа не оказывает значимого негативного влияния на частоту последующих обострений. Необходимо дальнейшее изучение причин этого.

Назначение сГКС на амбулаторном этапе в период купированного обострения ХОБЛ ставит под сомнение обоснованность данной терапии, особенно при ГБ и СД.

У большинства пациентов с тяжелым течением ХОБЛ развиваются гипоксемия и хроническая ДН, что может привести к снижению качества жизни, когнитивным нарушениями и декомпенсации патологии сердечно-сосудистой системы. Несмотря на это, 50 % больных контрольной и 66,7 % — основной групп использование концентратора кислорода на амбулаторном этапе при длительной кислородотерапии не рекомендовано.

Для получения более достоверных данных о динамике тяжести вентиляционных нарушений необходимо исследование ФВД в период ремиссии заболевания, однако далеко не всем пациентам даны соответствующие рекомендации, в т. ч. тем, которым в стационаре спирометрия не проводилась.

Учитывая, что при инфекции верхних и нижних дыхательных путей чаще провоцируются обострения ХОБЛ, необходимо рекомендовать вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Однако по результатам исследования выявлено, что доля пациентов, получивших данные рекомендации, не превышала 15 %.

Хроническая гипоксия при тяжелой ХОБЛ может оказывать влияние на приверженность терапии, приводить к отказу от физической активности, изменению техники ингаляции [11]. Немедикаментоз-

ная терапия и реабилитация оказывают наибольшее влияние на частоту обострений, однако на практике применяются недостаточно.

Заключение

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе исследования, можно выделить ФР повторных госпитализаций при ХОБЛ:

- мужской пол;
- возраст старше 70 лет;
- длительность курения ≥ 40 лет;
- продолжительность ХОБЛ ≥ 10 лет;
- наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний;
- дефекты терапии в стационаре (неадекватность бронхолитической терапии, необоснованно излишнее назначение парентеральных ГКС и метилксантинов (эуфиллина);
- дефекты режимов кислородотерапии и антимикробного лечения;
- недостаточная приверженность терапии на амбулаторном этапе, в т. ч. обусловленная неадекватностью самих рекомендаций по лечению при выписке, а также рекомендаций по отказу от курения, физической активности и реабилитации;
- отсутствие должного контроля над техникой ингаляций.

Выявленные ФР в большинстве случаев относятся к немодифицируемым, поэтому должное значение необходимо придать оптимизации лечения и контролю над приверженностью терапии, в т. ч. на амбулаторном этапе, а также немедикаментозному лечению в виде раннего отказа от курения, физической и психологической реабилитации для сохранения физической активности.

Выявленные нарушения качества оказания медицинской помощи при тяжелых обострениях ХОБЛ, при которых требуются повторные госпитализации, свидетельствуют о недостаточном уровне знания врачей-терапевтов стационаров в этой области. При этом следует усилить активное внедрение положений федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ в реальную врачебную практику.

Литература

1. Lorenz J., Bals R., Dreher M. et al. [Exacerbation of COPD]. *Pneumologie*. 2017; 71 (5): 269–289. DOI: 10.1055/s-0043-106559 (in German).
2. Hoge S.P., Tudorache E., Fildan A.P. et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 183–197. DOI: 10.1111/crj.13129.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: January 14, 2021].
4. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Дата обращения: 05.01.21].
5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной

- болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294.
6. Pilcher J., Weatherall M., Perrin K., Beasley R. et al. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (3): 287–293. DOI: 10.1586/17476348.2015.1016503.
 7. Gunen H., Hacıevliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 660–667. DOI: 10.1183/09031936.00073506.
 8. Toledo-Pons N., Cosio B.G. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.05.019 (in English, Spanish).
 9. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (2): 17–21. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2015_17.pdf
 10. Martinez-Garcia M.A., Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1401–1411. DOI: 10.2147/COPD.S132961.
 11. Storgaard L.H., Hockey H.U., Laursen B.S., Weinreich U.M. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 1195–1205. DOI: 10.2147/COPD.S159666.
 3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: January 14, 2021].
 4. Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines.]. 2018. Available at: [Accessed: January 5, 2021] (in Russian).
 5. Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G. et al. [Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Sistemnye gipertenzii*. 2020; 17 (3): 7–34. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200294 (in Russian).
 6. Pilcher J., Weatherall M., Perrin K., Beasley R. et al. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (3): 287–293. DOI: 10.1586/17476348.2015.1016503.
 7. Gunen H., Hacıevliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 660–667. DOI: 10.1183/09031936.00073506.
 8. Toledo-Pons N., Cosio B.G. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.05.019 (in English, Spanish).
 9. Dvoretzkiy L.I. [Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (2): 17–21. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2015_17.pdf (in Russian).
 10. Martinez-Garcia M.A., Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1401–1411. DOI: 10.2147/COPD.S132961.
 11. Storgaard L.H., Hockey H.U., Laursen B.S., Weinreich U.M. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 1195–1205. DOI: 10.2147/COPD.S159666.

Поступила: 27.04.21
Принята к печати: 10.06.21

References

1. Lorenz J., Bals R., Dreher M. et al. [Exacerbation of COPD]. *Pneumologie*. 2017; 71 (5): 269–289. DOI: 10.1055/s-0043-106559 (in German).
2. Hoge S.P., Tudorache E., Fildan A.P. et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 183–197. DOI: 10.1111/crj.13129.

Received: April 27, 2021

Accepted for publication: June 10, 2021

Информация об авторах / Author Information

Зиннатуллина Айгуль Рустамовна — ассистент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 039-35-57; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>)

Aygul R. Zinnatullina, assistant of Department internal medicine, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 039-35-57; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>)

Хамитов Рустэм Фидагиевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Rustem F. Khamitov, Doctor of Medicine, professor, head of Department internal medicine, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Участие авторов

Зиннатуллина А.Р. — сбор и обработка материала, написание текста
Хамитов Р.Ф. — написание и редактирование текста.
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Zinnatullina A.R. — collecting and processing the material, writing the text
Khamitov R.F. — writing and editing the text.
All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Оксисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса

И.А.Умнягина, Л.А.Страхова, Т.В.Блинова , В.В.Трошин, В.Д.Федотов

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

Роль окисленных липопротеинов низкой плотности (ОЛНП) в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) профессиональной этиологии (ПЭ) в настоящее время изучена недостаточно. **Целью** работы явилось определение содержания в сыворотке крови ОЛНП и их взаимосвязи с показателями липидограммы, уровнем оксидативного стресса (ОС) и сывороточного С-реактивного белка (СРБ) при ХОБЛ ПЭ. **Материалы и методы.** Обследованы больные с диагнозом ХОБЛ ПЭ ($n = 116$) и лица без заболеваний органов дыхания ($n = 25$) (группа сравнения). Количество ОЛНП в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL (*Biomedica Gruppe*, Австрия). **Результаты.** У значительной части больных ХОБЛ ПЭ стабильного течения в сыворотке крови выявлены циркулирующие ОЛНП. У большей части больных концентрация ОЛНП находилась в пределах величин, аналогичным таковым в группе сравнения, или превышала их не более чем в 2 раза. У 16,5 % больных ХОБЛ ПЭ концентрация ОЛНП была высокой и в 4–10 раз превышала таковую в среднем в группе сравнения. Можно предположить, что выявленные различия в концентрации ОЛНП обусловлены наличием ОЛНП разной степени и интенсивности. Выявлены особенности взаимоотношений между ОЛНП и показателями липидного обмена, ОС, антиоксидантной способности сыворотки крови и СРБ. **Заключение.** Продемонстрирована возможность расширения патогенетических аспектов ХОБЛ ПЭ при определении уровней ОЛНП в сыворотке крови, исследовании взаимосвязи ОЛНП с показателями липидного обмена, ОС и воспаления.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, окисленные липопротеины низкой плотности.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В., Трошин В.В., Федотов В.Д. Окисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 456–462. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-456-462

Oxidized low-density lipoproteins and its connection with dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease

Irina A. Umnyagina, Larisa A. Strakhova, Tatyana V. Blinova , Vyacheslav V. Troshin, Vasily D. Fedotov

Federal budget scientific institution “Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

The role of low-density oxidized lipoproteins (OxLDL) in the pathogenesis of occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not understood well enough. **The study aims** to determine the serum levels of oxidized low-density lipoproteins and their relationship with lipid profile, the level of oxidative stress and level C-reactive protein in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** 116 patients diagnosed with occupational COPD and 25 patients with no respiratory diseases (comparison group) were examined. Serum levels of OxLDL was determined by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the commercial reagent kit MDA-oxLDL from Biomedica Gruppe, Austria. **Results.** Circulating OxLDL was detected in serum in a significant proportion of patients with stable occupational COPD. In most of the patients, the concentration of OxLDL was within the values observed in the comparison group or exceeded them by no more than two times. In the minority of patients with occupational COPD (16.5%), the concentration of OxLDL was high and 4 – 10 times higher than its average value in the comparison group. It can be assumed that the revealed differences in the concentration of OxLDL are due to the different degree and intensity of oxidation of low-density lipoproteins. The relationships between OxLDL and lipid metabolism, oxidative stress (OS), the antioxidant capacity of serum (AOS), and serum levels of C-reactive protein were described. **Conclusion.** Serum OxLDL levels in patients with occupational COPD, the relationship between OxLDL and lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation will provide an expanded view of the pathogenetic aspects of occupational COPD.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, oxidized low-density lipoproteins.

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

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Umnyagina I.A., Strakhova L.A., Blinova T.V., Troshin V.V., Fedotov V.D. Oxidized low-density lipoproteins and its connection with dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 456–462 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-456-462

В последние годы внимание исследователей при развитии легочной патологии обращено на роль окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛНП). Показано, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) повышение в сыворотке крови уровня оЛНП сопровождается снижением вентиляционной функции легких, усилением воспалительного процесса и оксидативного стресса (ОС) [1, 2]. Предполагается, что оЛНП активируют некоторые факторы транскрипции, такие как активаторный белок-1 (AP-1) и ядерный фактор κB (NF- κB). Данные факторы стимулируют экспрессию генов, индуцирующих реакции воспаления и ОС, которые являются важными патогенетическими звеньями в развитии ХОБЛ [3–5]. Повышенная экспрессия фактора транскрипции AP-1 описана при хронических заболеваниях легких, таких как фиброз, ХОБЛ, бронхиальная астма. По результатам эксперимента показано, что высокая экспрессия фактора AP-1 вызывает выраженное воспаление с ремоделированием паренхимы легких и сосудистой сети, что может привести к фиброзу, легочной гипертензии и изменению функции бронхов. Активация фактора NF- κB оЛНП может привести к увеличению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1 β , -12, фактор некроза опухоли- α , а также внутриклеточного продуцирования свободных радикалов (ROS) [5, 6]. Если учесть, что в патогенезе ХОБЛ системное воспаление играет одну из значительных ролей, то нельзя исключить влияния оЛНП на развитие воспаления при ХОБЛ и сопутствующей ей патологии, в т. ч. сердечно-сосудистой.

Кроме того, воздействие оЛНП на клетки эндотелия вызывает ингибирование индуцированного эндотелием высвобождения оксида азота, являющегося фактором вазорелаксации, который обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами и регулирует эндотелиальную проницаемость, воспаление, состояние сосудистой стенки, процесс ремоделирования бронхов [7, 8]. В развитии ХОБЛ немалая роль принадлежит ОС, с которым связан процесс образования оЛНП. Установлено, что сами оЛНП могут инициировать интенсивное внутриклеточное образование ROS, оказывающих негативное воздействие на легочную ткань [9, 10]. По данным наблюдений показана тесная связь оЛНП с холестерином (Chol) и холестерином ЛНП (ЛНП-Chol). При увеличении количества оЛНП снижаются синтез холестерина и уровень свободного холестерина, повышается уровень окисленного холестерина. Этот эффект подтвержден результатами как прямых, так и косвенных наблюдений [11, 12]. Заслуживают внимания и взаимоотношения оЛНП с нативными липопротеинами. Избыточное количество ЛНП-Chol в крови по-прежнему остается важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В интима артерий ЛНП-Chol подвергаются различным биофизическим и биохимическим модификациям, в т. ч. окислению. По данным исследований [13, 14], окисленные ЛНП-Chol по сравнению с нативными более склонны к агрегации, слиянию, прочной связи

с артериальной стенкой, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки. Именно через модификацию нативных ЛНП, в т. ч. окисление, возрастают их атерогенные свойства.

Исследование механизмов образования и взаимодействий оЛНП у больных ХОБЛ позволит расширить возможности изучения патогенетических аспектов данной патологии.

Целью работы явилось определение содержания в сыворотке крови оЛНП и их взаимосвязи с показателями липидограммы, уровнем ОС и С-реактивного белка (СРБ) при ХОБЛ ПЭ.

Материалы и методы

Объектом наблюдения явились работники мужского пола ($n = 116$; средний возраст – $65,1 \pm 8,3$ года; индекс массы тела (ИМТ) – $29,4 \pm 5,7$ кг / м²) – лица со стажем работы во вредных условиях труда (контакт с кремнийсодержащими аэрозолями) $23,9 \pm 7,0$ года; длительность заболевания – $15,9 \pm 8,1$ года) литейного производства одного из машиностроительных предприятий Нижнего Новгорода, завершившие работу во вредных условиях труда и наблюдавшиеся в клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора). В исследование не включались лица в фазе обострения ХОБЛ, с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, злокачественными новообразованиями. Анализ результатов оЛНП у больных ХОБЛ проводился без учета коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Диагноз ХОБЛ установлен на основании общепринятых критериев согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD*, 2017) [15]. Профессиональный характер заболевания установлен согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям органов дыхания [16].

В исследовании также приняли участие мужчины ($n = 25$; средний возраст – $53,8 \pm 3,2$ года; ИМТ – $26,5 \pm 3,2$), проходившие периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора. Указанные лица без бронхолегочных заболеваний по роду своей деятельности не подвергались воздействию кремнийсодержащих аэрозолей. По клинико-лабораторным показателям они были отнесены к практически здоровым лицам и составили группу сравнения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора. До включения

в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на обследование и обработку данных.

Количество оЛНП в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL (*Biomedica Gruppe*, Австрия). Концентрация Chol, ЛНП-Chol, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-Chol) и триглицеридов определялось с помощью наборов реагентов и биохимического анализатора Konelab-20 (*Thermo Fisher Scientific Oy*, Финляндия). Концентрация высокочувствительного СРБ определялась методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Показатели ОС и антиоксидантной способности (АОС) сыворотки крови определялись с помощью набора реагентов PerOx Kit и ImAnOx Kit (*Immundiagnostik*, Германия).

Уровни ОС и АОС оценивались количественно по наличию пероксидов в сыворотке крови перекиси, присутствующей в образце. Для оценки степени выраженности ОС и АОС использовались следующие значения (мкмоль / л), рекомендованные производителями указанных наборов:

- < 180 – низкий ОС;
- 180–310 – средний ОС;
- 310 – высокий ОС;
- < 280 – низкая АОС;
- 280–320 – средняя АОС;
- 320 – высокая АОС.

Отбор проб крови у обследуемых осуществлялся утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка получена стандартным методом и хранилась до исследования при –70–80 °С.

Все количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильное расстояние (25–75 %) – *Me* (*Lq–Uq*) при непараметрическом распределении и $M \pm m$ – при нормальном распределении признаков. Достоверность различий полученных данных оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни и критерию Стьюдента. Статистически значимыми

считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности > 95 %). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.1* (*Statsoft Inc*, США).

Результаты

Циркулирующие оЛНП выявлены в сыворотке крови у 76,8 % больных ХОБЛ ПЭ. Их концентрация колебалась от 0 до 11,8 мкг / мл (в среднем – 0,56 (0,07–1,48) мкг / мл) и не отличалась от таковой в группе сравнения ($p = 0,09$). У здоровых мужчин группы сравнения концентрация оЛНП колебалась от 0 до 1,16 мкг / мл (в среднем – 0,98 (0,1–1,09) мкг / мл). Различия между группами показаны по результатам анализа частоты выявления разных концентраций оЛНП в сыворотке крови (табл. 1). За основу распределения концентраций оЛНП взяты интервалы концентраций, соответствующие интервалам 4 квартилей (разных интервалов концентраций, определенных в результате статистической обработки, как у больных, так и здоровых лиц) показателей оЛНП в группе больных ХОБЛ.

Согласно представленным результатам, у 43,2 % больных ХОБЛ концентрация оЛНП превышала 0,64 мкг / мл, у 16,5 % – 2,36 мкг / мл, достигая в некоторых случаях 8,0–11,8 мкг / мл. Концентрация оЛНП < 0,64 мкг / мл выявлена у 56,8 % больных, в то время как в группе сравнения таковые значения преобладали и выявлялись у 84,0 % обследуемых.

С целью выявления взаимосвязи оЛНП с дислипидемией проведен анализ липидограмм у больных ХОБЛ и лиц группы сравнения. Данные липидограмм представлены в табл. 2.

По данным анализа липидограмм различий показателей липидного обмена у больных ХОБЛ и лиц группы сравнения не выявлено. В дальнейшем анализ уровня оЛНП с показателями липидограммы, уровнем ОС и СРБ проводился только у больных ХОБЛ ($n = 89$) (табл. 3–5). Достоверность различий указана между интервалами концентраций (квартилями) в группе больных ХОБЛ.

Таблица 1

Частота выявления различных концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии и здоровых лиц; n (%)

Table 1

The frequency of different concentrations of oxidized low density lipoproteins in the patients with occupational COPD and the healthy individuals; n (%)

Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл	Группа больных ХОБЛ ПЭ	Группа сравнения
	n = 116	n = 25
0	27 (23,2)	5 (20,0)
0,05–0,64	39 (33,6)	16 (64,0)
0,65–2,35	31 (26,7)	4 (16,0)
2,36–5,04	11 (9,7)	0
5,05–10,5	8 (6,8)	0

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии.

Таблица 2
Показатели липидограммы у обследуемых лиц; Me (Lq–Uq)

Table 2
Lipid profile details, Me (Lq – Uq)

Диапазон нормальных значений, ммоль / мл	Больные ХОБЛ ПЭ	Группа сравнения	Достоверность различий между группами, p
	n = 116	n = 25	
Chol < 5,2	5,60 (5,20–6,20)	5,7 (4,70–6,1)	0,91
ЛНП-Chol < 3,5	3,40 (2,84–3,90)	3,62 (2,99–3,71)	0,84
ЛВП-Chol > 1, 2	1,19 (0,93–1,45)	1,37 (1,15–1,38)	0,75
Триглицериды < 1,7	1,68 (1,10–2,02)	1,00 (0,83–1,01)	0,49

Примечание: Me – медиана; ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; Chol – холестерин; ЛНП-Chol – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛВП-Chol – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Количественные взаимоотношения между концентрацией оЛНП, Chol и ЛНП-Chol (связь 4 интервалов концентраций (квартилей) оЛНП у больных ХОБЛ (в группе здоровых лиц такой связи не обнаружено) при различных интервалах концентраций оЛНП; при каждом интервале концентрации указано содержание Chol) представлены в табл. 3.

Таким образом, выявлены особенности взаимоотношений между концентрацией оЛНП и уровнями Chol и ЛНП-Chol. Наибольшая концентрация Chol и ЛНП-Chol наблюдалась у больных с низким содержанием в крови оЛНП. С увеличением концентрации циркулирующих в крови оЛНП концентрации Chol и ЛНП-Chol в сыворотке крови понизились. Причем в большей мере с высокой степенью достоверности эта зависимость отмечалась между оЛНП и ЛНП-Chol.

Взаимоотношения между показателями оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (оЛНП, ОС и АОС) представлены в табл. 4.

По результатам анализа высокий уровень ОС выявлен у 80 % больных ХОБЛ ПЭ. Количество пероксидов в сыворотке достигало $553,6 \pm 65,5$ мкмоль / л. Наибольшая величина пероксидов в сыворотке крови ($674,0 \pm 63,2$ мкмоль / л) выявлена у больных с низким уровнем оЛНП. С увеличением содержания циркулирующих оЛНП количество пероксидов в сыворотке уменьшалось, однако уровень ОС оставался высоким (> 310 мкмоль / л). Средний уровень АОС ($280–320$ мкмоль / л) установлен у 40 % больных ХОБЛ ПЭ, высокий – у 60 %. Достоверной связи АОС с величиной оЛНП не обнаружено.

Взаимоотношения между показателями оЛНП и сывороточного СРБ представлены в табл. 5.

Наибольший уровень сывороточного СРБ установлен у больных ХОБЛ ПЭ с низкой концентрацией циркулирующих оЛНП. С увеличением содержания в крови оЛНП концентрация сывороточного СРБ достоверно снижалась.

Таблица 3
Содержание холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (n = 89) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (M ± m)

Table 3
The levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (n = 89), depending on the concentration of oxidized low-density lipoprotein (M ± m)

Квартиль	Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл	Chol, моль / л	ЛНП-Chol, ммоль / л
1	0,05–0,64	$6,10 \pm 0,18$	$3,70 \pm 0,14$
2	0,65–2,35	$5,10 \pm 0,17$	$2,90 \pm 0,17$
3	2,36–5,04	$5,00 \pm 0,25$	$2,90 \pm 0,23$
4	5,05–10,5	$5,00 \pm 0,31$	$2,30 \pm 0,23$
Уровень значимости p		$p^*_{1,2} = 0,0001$	$p^{**}_{1,2} = 0,0001$
		$p^*_{1,3} = 0,005$	$p^{**}_{1,3} = 0,008$
		$p^*_{1,4} = 0,01$	$p^{**}_{1,4} = 0,0001$
		$p^*_{2,3} = 0,56$	$p^{**}_{2,3} = 0,73$
		$p^*_{2,4} = 0,78$	$p^{**}_{2,4} = 0,0001$
		$p^*_{3,4} = 0,65$	$p^{**}_{3,4} = 0,0001$

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; Chol – холестерин; ЛНП-Chol – холестерин липопротеинов низкой плотности; p^* – достоверность различий показателей холестерина между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности; p^{**} – достоверность различий показателей холестерина липопротеинов низкой плотности между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note: p^* , the statistical significance of difference between cholesterol values against various intervals of low density oxidized lipoproteins concentrations; p^{**} , the statistical significance of difference between low density lipoproteins levels against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

Таблица 4

Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной способности сыворотки крови у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии ($n = 89$) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности ($M \pm m$)

Table 4

Markers of oxidative stress and serum antioxidant capacity in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease ($n = 89$) depending on concentration of low density oxidized lipoproteins ($M \pm m$)

Квартиль	Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл	ОС, мкмоль / л	АОС, мкмоль / л
1	0,05–0,64	674,0 $\pm$ 63,2	319,3 $\pm$ 13,3
2	0,65–2,35	434,9 $\pm$ 56,9	328,2 $\pm$ 10,5
3	2,36–5,04	354,0 $\pm$ 49,3	337,3 $\pm$ 11,11
4	5,05–10,5	345,2 $\pm$ 30,2	335,2 $\pm$ 9,15
Уровень значимости p		$p^*_{1,2} = 0,01$	$p^{**}_{1,2} = 0,61$
		$p^*_{1,3} = 0,03$	$p^{**}_{1,3} = 0,82$
		$p^*_{1,4} = 0,02$	$p^{**}_{1,4} = 0,85$
		$p^*_{2,3} = 0,04$	$p^{**}_{2,3} = 0,71$
		$p^*_{2,4} = 0,03$	$p^{**}_{2,4} = 0,63$
		$p^*_{3,4} = 0,05$	$p^{**}_{3,4} = 0,75$

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ОС – оксидативный стресс; АОС – антиоксидантная способность сыворотки крови; p^* – достоверность различий в показателях оксидативного стресса между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности; p^{**} – достоверность различий в показателях антиоксидантной способности сыворотки крови между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note: p^* , the statistical significance of difference between oxidative stress indicators against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins; p^{**} , the statistical significance of difference between serum antioxidant capacity against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

Таблица 5

Показатели сывороточного С-реактивного белка у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии ($n = 89$) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности; $Me (Lq-Uq)$

Table 5

Markers of serum C-reactive protein in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease ($n = 89$) depending on the concentration of low density oxidized lipoproteins, $Me (Lq - Uq)$

Квартиль	Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл	Сывороточный СРБ, мг / л
1	0,05–0,64	11,7 (7,95–19,4)
2	0,65–2,35	9,85 (2,10–16,4)
3	2,36–5,04	7,75 (4,30–13,0)
4	5,05–10,05	7,15 (3,39–10,1)
Уровень значимости p		$p_{1,2} = 0,027$
		$p_{1,3} = 0,023$
		$p_{1,4} = 0,019$
		$p_{2,3} = 0,017$
		$p_{2,4} = 0,013$
		$p_{3,4} = 0,041$

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; p – достоверность различий в показателях сывороточного С-реактивного белка между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note: p , the statistical significance of differences in serum C-reactive protein markers against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

Обсуждение

Таким образом, циркулирующие оЛНП в сыворотке крови выявлены у 76,8 % больных ХОБЛ ПЭ стабильного течения. У большей части больных их концентрация находилась в пределах величин, наблюдаемых у лиц группы сравнения или превышала их не более чем в 2 раза. У 16,5 % больных ХОБЛ ПЭ концентрация оЛНП была высокой и в 4–10 раз превышала среднюю величину в группе сравнения. Можно пред-

положить, что выявленные различия в концентрации оЛНП обусловлены разной интенсивностью оЛНП. Так, у большей части больных ХОБЛ ПЭ окисление ЛНП происходило с низкой или умеренной интенсивностью, в то время как в некоторых случаях процесс окисления протекал более интенсивно.

Общепризнанно, что окисление ЛНП-Chol происходит главным образом в субэндотелиальном пространстве артерий, а не в кровотоке. Однако небольшие количества оЛНП обнаруживаются в плазме кро-

ви у здоровых людей и значительно увеличиваются при некоторых заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболеваниях почек [17]. По данным исследований, высокая концентрация оЛНП наблюдалась у незначительной части больных ХОБЛ, в то время как в группе сравнения уровень оЛНП был низким у всех обследуемых.

Обращает на себя внимание взаимоотношения между оЛНП и показателями липидного обмена, ОС, АОС и сывороточного СРБ. При низкой концентрации оЛНП наблюдался высокий уровень Chol, ЛНП-Chol, пероксидов и сывороточного СРБ. С увеличением концентрации оЛНП в кровотоке уровень перечисленных показателей снижался и достигал минимального значения при высоком уровне оЛНП. Обращаясь к данному феномену, можно предположить, что начальному процессу окисления ЛНП-Chol при ХОБЛ ПЭ предшествуют высокий ОС, дислипидемия и воспаление. Возможно, что в процесс окисления вовлекается и Chol, образуя окисленные формы и способствуя снижению нативного Chol. Следует отметить, что количество пероксидов в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ достаточно высоко, что свидетельствует о высоком уровне ОС. Не исключено, что наличие в циркуляции избыточного количества ROS может привести к окислению ЛНП-Chol и Chol непосредственно в крови, тем самым нативные Chol и ЛНП-Chol могут замещаться окисленными формами, что способствует уменьшению первых и увеличению последних. Кроме того, ROS могут приводить к модификации рецепторов нативных ЛНП-Chol, нарушению процесса их усвоения тканями, и, следовательно, сделать их мишенями для окисления [9]. Несмотря на разноречивые результаты многочисленных исследований последних 3 десятилетий, вопросы характера оЛНП *in vivo*, роль физиологических окислителей, состав циркулирующих оЛНП и патофизиологическая значимость окисления окончательно не определены, при этом требуются дальнейшие исследования [9, 18].

Заключение

С целью выяснения патогенетической роли оЛНП в развитии ХОБЛ ПЭ и значимости их высокого уровня при данной патологии требуются расширенные исследования взаимосвязи оЛНП со степенью выраженности и характером течения ХОБЛ, имеющейся коморбидной патологией при ХОБЛ, широким спектром маркеров системного воспаления, ОС, функциональными и клиническими показателями.

Литература

- Shen Y., Yang T., Guo S. et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 972347. DOI: 10.1155/2013/972347.
- Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015; 78 (12): 702–708. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004.
- Mazière C., Mazière J.C. Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (2): 127–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.024.
- Greig F.H., Kennedy S., Spickett C.M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (2): 266–280. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.481.
- Sedgwick J.B., Hwang Y.S., Gerbyshak H.A. et al. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 29 (6): 702–709. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0257OC.
- Lee H.S., Song C.Y. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29 (1): 62–70. DOI: 10.1159/000151277.
- Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Повреждение эндотелия и функциональное состояние сосудистой стенки при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина.* 2018; 96 (6): 527–536. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-6-527-536.
- Levitani I., Volkov S., Subbaiah P.V. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010; 13 (1): 39–75. DOI: 10.1089/ars.2009.2733.
- Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- Hiki M., Shimada K., Ohmura H. et al. Serum levels of remnant lipoprotein cholesterol and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.09.010.
- Yeh M., Cole A.L., Choi J. et al. Role for sterol regulatory element-binding protein in activation of endothelial cells by phospholipid oxidation products. *Circ. Res.* 2004; 95 (8): 780–788. DOI: 10.1161/01.RES.0000146030.53089.18.
- Lu M., Gursky O. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomol. Concepts.* 2013; 4 (5): 501–518. DOI: 10.1515/bmc-2013-0016.
- Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (12): 2311–2316. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179697.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. Available at: <https://goldcopd.org> [Accessed: 10.06.18].
- Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Itabe H., Mori M., Fujimoto Y. et al. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *J. Biochem.* 2003; 134 (3): 459–465. DOI: 10.1093/jb/mvg164.
- Lu J., Jiang W., Yang J.H. et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes.* 2008; 57 (1): 158–166. DOI: 10.2337/db07-1287.

Поступила: 09.06.20
Принята к печати: 12.10.20

References

- Shen Y., Yang T., Guo S. et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 972347. DOI: 10.1155/2013/972347.
- Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015; 78 (12): 702–708. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004.
- Mazière C., Mazière J.C. Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (2): 127–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.024.

4. Greig F.H., Kennedy S., Spickett C.M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (2): 266–280. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.481.
5. Sedgwick J.B., Hwang Y.S., Gerbyshak H.A. et al. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 29 (6): 702–709. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0257OC.
6. Lee H.S., Song C.Y. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29 (1): 62–70. DOI: 10.1159/000151277.
7. Chuchalin A.G. [A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511 (in Russian).
8. Karoli N.A., Rebrov A.P. [Endothelial damage and functional state of the vascular wall in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina.* 2018; 96 (6): 527–536. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-6-527-536 (in Russian).
9. Levitan I., Volkov S., Subbaiah P.V. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010; 13 (1): 39–75. DOI: 10.1089/ars.2009.2733.
10. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
11. Hiki M., Shimada K., Ohmura H. et al. Serum levels of remnant lipoprotein cholesterol and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.09.010.
12. Yeh M., Cole A.L., Choi J. et al. Role for sterol regulatory element-binding protein in activation of endothelial cells by phospholipid oxidation products. *Circ. Res.* 2004; 95 (8): 780–788. DOI: 10.1161/01.RES.0000146030.53089.18.
13. Lu M., Gursky O. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomol. Concepts.* 2013; 4 (5): 501–518. DOI: 10.1515/bmc-2013-0016.
14. Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (12): 2311–2316. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179697.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. Available at: <https://goldcopd.org> [Accessed: 10.06.18].
16. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. [Occupational Respiratory Diseases. National Handbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
17. Itabe H., Mori M., Fujimoto Y. et al. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *J. Biochem.* 2003; 134 (3): 459–465. DOI: 10.1093/jb/mvg164.
18. Lu J., Jiang W., Yang J.H. et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes.* 2008; 57 (1): 158–166. DOI: 10.2337/db07-1287.

Received: June 9, 2020

Accepted for publication: December 12, 2020

Информация об авторах / Author Information

Умнягина Ирина Александровна — к. м. н., директор Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>)

Irina A. Umnyagina, Candidate of Medicine, Director, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>)

Страхова Лариса Анатольевна — научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Larisa A. Strakhova, Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

Блинова Татьяна Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: btvnd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Tatyana V. Blinova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research

institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: btvnd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

Трошин Вячеслав Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий клиническим отделом Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>)

Vyacheslav V. Troshin, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Head of Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>)

Федотов Василий Дмитриевич — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (920) 014-61-06; e-mail: klotd@nniigp.ru

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (920) 014-61-06; e-mail: klotd@nniigp.ru

Участие авторов

Умнягина И.А. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Страхова Л.А. — сбор данных, применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (25 %)

Блинова Т.В. — написание текста, обсуждение рукописи (25 %)

Трошин В.В. — редактирование рукописи (10 %)

Федотов В.Д. — сбор данных (10 %)

Authors Contribution

Umnyagina I.A. — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

Strakhova L.A. — data/evidence collection, application of statistical techniques to analyze, preparation of the manuscript (25%)

Blinova T.V. — manuscript text writing, manuscript editing, final version approval (25%)

Troshin V.V. — manuscript editing, final version approval (10%)

Fedotov V.D. — data/evidence collection (10%)

Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний

О.С.Васильева^{1,2} ✉, Л.П.Кузьмина^{2,3}, А.В.Черняк⁴, Н.Ю.Кравченко⁴, М.М.Коляскина^{2,3}

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»: 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, 31

³ 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

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

За последние десятилетия в мире отмечен рост профессиональных легочных заболеваний, среди которых ведущее место занимают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В статье представлены результаты 5-летнего наблюдения работников пищевой промышленности. Проведены клинично-функциональные и молекулярно-генетические исследования, при помощи которых выявлены частота и степень выраженности БА и ХОБЛ с определением индивидуальной предрасположенности к развитию легочной патологии. **Материалы и методы.** В амбулаторных условиях обследованы мужчины и женщины ($n = 76$; средний возраст — $43,5 \pm 3,6$ года), осуществлявшие повседневный контакт с токсикоаллергенными аэрозолями и пылью органоминерального состава. Проводилась оценка состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и наличия гиперреактивности бронхов к профессиональным факторам методом спирометрии и пикфлоуметрии в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Проведены иммунологические и молекулярно-генетические исследования — выявление гипосекреторных аллелей гена α_1 -AT, определение полиморфизмов генов $GSTM1$ и $GSTT1$, определение иммуноглобулинов (Ig)-E, -M, -G и цитокинового статуса (уровень интерлейкинов (IL)-4, -6, -8; фактора некроза опухоли- α). **Результаты.** За период 5-летнего наблюдения отмечен значимый рост (36,8 %) числа лиц с выраженными респираторными симптомами (95%-ный доверительный интервал — 21,2–36,8) и статистически достоверным снижением показателей вентилиционной функции легких ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Прогрессирующее снижение показателей ФВД у практически здоровых лиц и появление новых случаев БА и ХОБЛ с ухудшением течения регистрировались в первую очередь среди лиц с гипосекреторными аллелями гена α_1 -AT и / или нулевыми аллелями генов глутатион-S-трансферазы ($GSTM1$ и $GSTT1$) в сочетании с нарушениями цитокинового статуса. **Заключение.** Индивидуальными факторами риска развития БА и ХОБЛ у лиц, работающих в контакте с токсикоаллергенными аэрозолями и органоминеральной пылью, являются наличие гипосекреторного PIMZ варианта гена α_1 -AT и делеция генов глутатион-S-трансферазы ($GSTM1$ 0/0 и $GSTT1$ 0/0) с нарушениями цитокинового статуса. По данным отдаленных результатов исследований указывается на прогностическое значение оценки индивидуальной чувствительности к производственным аэрозолям и развитию бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: производственные аэрозоли, профессиональная бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, генетические факторы риска, индивидуальная чувствительность, динамические наблюдения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 463–468. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468

The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases

Olga S. Vasilieva^{1,2} ✉, Lyudmila P. Kuzmina^{2,3}, Alexandr V. Chernyak⁴, Natalia Yu. Kravchenko⁴, Marija M. Koljaskina^{2,3}

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

² The Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”: prosp. Budennogo 31, Moscow, 105275, Russia

³ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Over the past decades, the world has seen an increase in occupational lung diseases, the leaders being asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The article presents the results of 5-year observation of food industry workers. Clinical functional and molecular genetic studies have been carried out to identify the frequency and severity of asthma and COPD along with the individual predisposition to pulmonary conditions. **Methods.** 76 people of both sexes with the average age of 43.5 ± 3.6 years were examined on an outpatient basis. All subjects had daily contact with toxic and allergenic aerosols and organo-mineral dust. The respiratory function and the presence of bronchial hyperresponsiveness to occupational factors was assessed by spirometry and peak flowmetry in response to exposure and elimination of industrial aerosols. Immunological and molecular genetic tests were performed: identification of hyposecretory alleles of the α_1 -AT gene, determination of polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes, immunoglobulin levels (IgE, IgM, IgG) and cytokine status (IL-4, -6, -8; TNF- α). **Results.** During the 5-year follow-up period, there was a significant increase in the number of employees with severe respiratory symptoms — 36.8% (95% CI — 21.2–36.8; $p < 0.05$) and a statistically significant decrease in the respiratory function ($p < 0.001$). Progressive decrease in the respiratory function in healthy individuals and the appearance of new and more severe cases of asthma and COPD were registered primarily among workers with hyposecretory alleles of the α_1 -AT gene and/or zero alleles of the glutathione-S-transferase genes (*GSTM1* and *GSTT1*) in combination with abnormal cytokine status. **Conclusion.** Individual risk factors for the development of asthma and COPD in individuals working in contact with toxic and allergenic aerosols and organo-mineral dust are hyposecretory PiMZ variant of the α_1 -AT gene and deletions in the glutathione-S-transferase genes (*GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0) in combination with abnormal cytokine status. Long-term research results suggest the prognostic value of assessing individual sensitivity to industrial aerosols and the development of bronchopulmonary pathology. **Key words:** industrial aerosols, occupational asthma, chronic obstructive pulmonary disease, genetic risk factors, individual sensitivity, long-term observations.

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

For citation: Vasilieva O.S., Kuzmina L.P., Chernyak A.V., Kravchenko N.Yu., Koljaskina M.M. The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 463–468 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468

Профессиональные заболевания легких на современном этапе представлены широким спектром патологических состояний, возникающих в результате экспозиции на рабочем месте специфических агентов — аллергенов, пылевых частиц, газов, паров или дыма. Аэрополлютанты производственной среды занимают одно из ведущих мест среди причин развития респираторных заболеваний [1–3].

По данным Международной организации труда, 2 млн работников из 2,5 млрд трудящихся всего мира ежегодно умирают от профессиональных заболеваний или травм, полученных на рабочем месте. Профессиональные факторы являются причиной развития примерно 17–20 % случаев бронхиальной астмы (БА); 15–20 % — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 5–15 % рака бронхолегочной системы и 10 % случаев интерстициальных заболеваний легких от общего числа случаев, ежегодно регистрируемых у взрослого населения [4].

Наиболее распространенными респираторными заболеваниями, обусловленными условиями труда, являются профессиональная БА (ПБА) и профессиональная ХОБЛ. ПБА связана с проявлением аллергии на вещества как с высокой молекулярной массой, так и воздействием агентов низкой молекулярной массы (НММ). Также ПБА может быть вызвана раздражающими и токсичными аэрозолями [5, 6].

Для индустриально развитых стран ПБА стала весьма обычным заболеванием. В настоящее время насчитываются от 350 до 400 агентов, потенциально способных вызвать ПБА. Ежегодно регистрируются до 10 новых, ранее неизвестных этиологических факторов ПБА.

БА, связанная с работой («БА на рабочем месте»), включает заболевания 2 основных типов:

- ПБА, развитие которой обусловлено условиями труда;
- БА, агравированная условиями труда (АУТ), течение которой усугубляется под воздействием факторов производственной среды.

Как истинная ПБА, так и БА АУТ широко распространены. Предполагаемый популяционный риск «БА на рабочем месте» среди взрослого населения составляет 16,3 %, а распространенность БА АУТ среди больных БА составляет 21,5 % [7]. По сравнению с ПБА течение БА АУТ, как правило, более тяжелое, что приводит к частому обращению больных за медицинской помощью и более высоким прямым экономическим расходам. Вероятность потерять работу у больных БА АУТ намного выше, чем у лиц с начальными проявлениями ПБА. В последнее десятилетие в Европе все чаще регистрируются случаи неаллергической БА, сравнимой с профессиональной эпидемией у работников, подвергающихся экспозиции новых биологически активных веществ НММ. Эти низкомолекулярные вещества действуют как irritants и sensitizers (хлор, краски, клеи, биоциды, моющие средства и др.). Точных данных о патогенезе БА, вызванной irritants, до сих пор не получено [8, 9].

При развитии ХОБЛ бывает сложно оценить ведущую роль профессиональных факторов, прежде всего — из-за причинно-следственной связи с курением табака и возрастом работника, т. к. для ХОБЛ характерно позднее начало, часто по достижении пенсионного возраста. Тем не менее по данным ряда исследований установлено, что от 9 до 25 % всех случаев ХОБЛ связаны с воздействием паров, газа и пыли среди работников горнодобывающей индустрии, текстильной промышленности, строительного-ремонтных компаний и сельского хозяйства [8].

Индивидуальная восприимчивость работников к воздействию профессиональных факторов

Восприимчивость к профессиональным агентам на рабочем месте зависит в первую очередь от наличия определенного генотипа гиперчувствительности, который в дальнейшем определяет различные фенотипы заболевания.

Генетические факторы усиливают неблагоприятное воздействие агентов производственной среды на организм работающих и выступают в роли модификаторов их патогенного эффекта [10]. По данным исследований последних лет показано, что предрасположенность к легочным заболеваниям, в частности БА и ХОБЛ, зависит от наличия определенного генотипа гиперчувствительности, на основании которого формируются различные фенотипы заболеваний. В частности, человеческий генетический вариант (HLA II) (DQB1*0503 аллель) ассоциирован с высокой гиперчувствительностью и подверженностью БА. Мутации генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*) связаны с подверженностью развитию профессиональных респираторных заболеваний, в т. ч. злокачественных образований, таких как рак легкого и мезотелиома плевры. Гипосекреторные варианты гена α_1 -антитрипсина (α_1 -AT) являются известной наследственной причиной раннего развития эмфиземы и хронических обструктивных заболеваний легких. При воздействии пыли, газов и паров у лиц с наличием гетерозиготного варианта гена α_1 -AT по сравнению с больными с нормальным генотипом, чаще проявляется гиперреактивность дыхательных путей, характерная для БА [9, 10]. Подтверждением участия генетических факторов в развитии профессиональных бронхолегочных заболеваний у работников пищевой промышленности, контактирующих с аэрозолями НММ токсикоаллергенного свойства, явились и результаты предыдущих исследований [11, 12].

Целью работы явилось изучение состояния бронхолегочной системы в отдаленном периоде у ранее обследованных работников пищевого производства.

Материалы и методы

В течение 5 лет проводилось динамическое клинико-функциональное наблюдение состояния органов дыхания у лиц ($n = 76$: 26 мужчин, 50 женщин; средний возраст — $43,5 \pm 3,6$ года), контактирующих с веществами с высокой молекулярной массой (аллергены растительного и животного происхождения) и токсическими аэрозолями НММ (поливинилхлоридные пары, минеральная пыль). Обследования проводились в рамках периодических медицинских осмотров в амбулаторных условиях медико-санитарной части предприятий пищевой промышленности. Влияние профессиональных факторов на респираторную систему оценивалось с помощью спирографии и пикфлоуметрии в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов. Определены основные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) — жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), соотношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, кривая «поток—объем», пиковая скорость выдоха (ПСВ). Дополнительно проводились бронходилатационный тест (ингаляция вентолина 200–400 мкг) и бронхоконстрикторный (метахолиновый) тест (ингаляция 0,03–8 мкг / мл метахолина) с целью выявления неспецифической гиперреактивности бронхов в конце рабочего дня [13–15].

При помощи амплификатора *Bio Rad CFX 96* (*Bio Rad*, США) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлены мутантные аллели гена α_1 -AT и определены полиморфизмы генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* методом ПЦР с электрофоретической детекцией при помощи амплификатора *Bio Rad T100 Thermal Cycler* (*Bio Rad*, США) и гель-документирующей системы *Gel Doc* (*Bio Rad*, США). Иммуноферментным методом проводилась оценка иммунного статуса с определением иммуноглобулинов (Ig) E, -G, -M и цитокинов (интерлейкинов (IL)-4, -6, -8, фактора некроза опухоли- α — TNF- α).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических прикладных программ *Statistica for Windows*, Release 6.0 *StatSoft Inc.* [12].

Результаты

Из 24 (21,2 %) выявленных ранее при первоначальном обследовании ($n = 113$) больных только 6 последовали совету сменить свое рабочее место, предварительно оформив документы на признание БА профессиональным заболеванием. Остальные работники с клинико-функциональными признаками начальной ХОБЛ ($n = 11$), гиперреактивностью дыхательных путей и БА легкого течения ($n = 7$) продолжали работать в прежних профессионально-производственных условиях.

У 7,3 % лиц с обструктивными нарушениями ФВД, выявленными при помощи спирометрии, и 5,5 % больных с диагнозами ПБА и БА АУТ легкого течения выявлены гипосекреторные варианты α_1 -AT — PiMZ и PiMS. При одновременном наличии дефицитного варианта гена α_1 -AT и гомозигот по дефицитному варианту генов *GSTM1* и *GSTT1* (*GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0) наблюдалось более тяжелое течение и раннее развитие бронхолегочной патологии в условиях воздействия токсикоаллергенных аэрозолей. По результатам анализа иммунного статуса лиц с респираторными симптомами установлено повышение уровней IgE и IgM, а также экспрессия провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α . Прослежена умеренная обратная корреляционная связь повышения уровня провоспалительных цитокинов со степенью снижения $ОФВ_1$ ($R = -0,27$ – $-0,32$).

При сравнении результатов анкетного скрининга, физического обследования и показателей ФВД за период наблюдения показан значимый рост числа лиц с выраженными респираторными симптомами — 28 (36,8 %) из 76 (95%-ный доверительный интервал — 21,2–36,8) и статистически достоверным ($p < 0,05$; $p < 0,001$) снижением показателей вентиляционной функции легких (табл. 1).

В первую очередь наблюдалось снижение $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ (от умеренных до значительных показателей), что является патогномичным для обструктивных заболеваний легких. Наличие гиперчувствительности дыхательных путей к производственным аэрозолям подтверждено результатами мониторинга ПСВ. В рабочие дни коэффициент разброса ПСВ (ΔK) был значительно выше, чем в выходные

Таблица 1
Показатели функции внешнего дыхания у лиц в динамике 5-летнего наблюдения
(средние данные по клиническим группам)

Table 1
Respiratory function of the employees over the 5-year follow-up (average values for the clinical groups)

Показатели ФВД	Больные ПБА легкого течения		Больные ХОБЛ 1–2-й стадии		Практически здоровые	
	базовые значения	через 5 лет	базовые значения	через 5 лет	базовые значения	через 5 лет
ФЖЕЛ	99,6	77,4*	99,7	90,1*	1 02,3	95,4
ОФВ ₁	91,4	67,8**	94,0	71,7*	98,5	77,3**
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	92,1	84,4	87,9	70,0**	94,2	79,6*
ПСВ	88,5	70,5**	91,6	80,2*	94,8	89,6

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ПБА – профессиональная бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

(15,8 % vs 7,3 %). Разница разброса показателей в период экспозиции и элиминации производственных аэрозолей оказалась статистически достоверной с высокой степенью вероятности ($p < 0,001$). Диагнозы среднетяжелая персистирующая БА и ХОБЛ средней степени тяжести установлены у 7 и 11 работников соответственно, у которых ранее отмечались начальные проявления бронхолегочных заболеваний и / или нарушения вентиляционной функции легкой степени.

Отмечена также взаимосвязь клинко-функциональных нарушений и степени выраженности респираторных симптомов у прежде здоровых лиц, с одной стороны – со стажем работы в контакте с производственными аэрозолями (табл. 2), с другой – с наличием гипосекреторных вариантов α_1 -AT (PiMZ, MS) и / или нулевым генотипом *GSTM1* / *GSTT1*.

Обсуждение

Таким образом, по результатам динамического наблюдения за здоровыми работниками и лицами с начальными клинко-функциональными признаками БА и ХОБЛ подтвердилось участие в развитии бронхолегочных заболеваний генетических факторов наряду с профессиональными патогенами. Эти данные согласуются с таковыми, полученными по результатам отечественных и зарубежных работ [16, 17].

Наличие респираторных симптомов с нарушениями ФВД, а также утяжеление течения БА и ХОБЛ регистрировались в первую очередь среди лиц с наличием гипосекреторных аллелей гена α_1 -AT и / или нулевыми аллелями генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*). Продемонстрирована важная роль индивидуальной восприимчивости к воздействию профессиональных агентов на рабочем месте, а также свидетельствуют о том, что генетические факторы потенцируют неблагоприятное воздействие агентов производственной среды.

Общеизвестно, что профессиональные заболевания легких можно предупредить, выполняя 3 основных этапа профилактических мер [18, 19]:

- первичная профилактика ставит своей целью не допустить развитие болезни;
- вторичная – не допустить ее прогрессирование;
- третичная – предотвратить инвалидизацию работника.

Успех раннего выявления профессионального легочного заболевания зависит от качества осмотра и обследования ФВД с проведением диагностических тестов согласно существующим требованиям [20, 21]. Поскольку пациент с респираторными симптомами обращается вначале к терапевту или пульмонологу, то первостепенной задачей врача является тщательное изучение общего и профессионального анамнеза. Это,

Таблица 2
Параметры функции внешнего дыхания и развитие заболеваний в зависимости от стажа работы
(средние данные), %

Table 2
Respiratory function and course of the diseases depending on the length of employment (average data), %

Профессиональный стаж, годы	ОФВ ₁	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	Частота ХОБЛ и БА
7,8 ± 0,3	98,0 ± 2,3	97,5 ± 4,2	0
10,6 ± 0,9	86,0 ± 4,1	82,4 ± 3,8	3,3–5,2
15,3 ± 1,4	80,8 ± 3,6	79,6 ± 5,0	6,4–7,3
25,7 ± 2,6	70,9 ± 6,4	75,5 ± 4,7	9,0–8,5

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

как правило, игнорируется и приводит к утяжелению заболевания с развитием осложнений в условиях воздействия неблагоприятных профессионально-производственных факторов.

Учитывая, что в последние годы значительно возросла подверженность респираторным заболеваниям на рабочем месте, необходимо включение в программы дополнительного образования врачей актуальных вопросов профессиональной патологии легких.

Заключение

Наряду с необходимостью проведения инженерных, санитарно-гигиенических и общемедицинских мер профилактики развития профессиональных легочных заболеваний следует принимать во внимание индивидуальные особенности организма работника. По отдаленным результатам исследований указывается на прогностическое значение оценки индивидуальной чувствительности к производственным аэрозолям и развитию бронхолегочной патологии.

На сегодняшний день очевидна необходимость проведения дальнейших широкомасштабных клинико-гигиенических и молекулярно-генетических исследований, благодаря результатам которых снизятся производственные риски и будет разработана система персонифицированных профилактических мероприятий.

В мире активно дискутируется вопрос о правовой основе проведения массовых или индивидуальных генетических исследований в целях предотвращения развития заболеваний и их последствий. В качестве ответа должны выступить научные доказательства.

Литература

- De Matteis S., Heederik D., Burdorf A. et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2017.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- Suganuma N., Natori Y., Kurosawa H. et al. Update of occupational lung disease. *J. Occup. Health.* 2019; 61 (1): 10–18. DOI: 10.1002/1348-9585.12031.
- Thirteenth Session of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. Report of the Committee, JCOH/XIII/D.4. Geneva, 9–12 December, 2003. Available at: http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure_5.pdf [Accessed: July 1, 2021].
- Kobayashi S., Hanagama M., Yamada S. et al. Impact of a large-scale natural disaster on patients with chronic obstructive pulmonary disease: the aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake. *Respir. Investig.* 2013; 51 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.10.004.
- Tarlo S.M. Occupational lung diseases. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2020; 4 (Suppl. 1): S6–8. DOI: 10.1080/24745332.2020.1726231.
- Cullinan P., Muñoz X., Suojalehto H. et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 445–455. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6.
- European Lung White Book. Occupational risk factors. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-risk-factors/> [Accessed: July 1, 2021].
- Burge P.S. Recent developments in occupational asthma. *Swiss. Med. Wkly.* 2010; 140 (9–10): 128–132.
- Schulte P., Howard J. Genetic susceptibility and the setting of occupational health standards. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011; 32: 149–159. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101144.

- Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология.* 2012; (3): 39–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-39-44.
- Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Молекулярные механизмы нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 180–187.
- Park D., Moore V.C., Burge C.B.S. et al. Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 574–578. DOI: 10.1183/09031936.00150108.
- Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 338–363.
- Васильева О.С., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Клинико-функциональные методы обследования в диагностике профессиональных бронхолегочных заболеваний. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 607–634.
- Burge S. Management of an individual worker with occupational asthma. In: Sigsgaard T., Heederik D., eds. Occupational Asthma. Progress in Inflammation Research. Birkhäuser Basel. 2010: 249–270. DOI: 10.1007/978-3-7643-8556-9_14.
- Trivedi V., Apala D.R., Iyer V.N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (2): 177–183. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000352.
- Lemiere C., Bernstein D. Occupational asthma: Management, prognosis and prevention. *UpToDate.* November 07, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-asthma-management-prognosis-and-prevention> [Accessed: July 1, 2021].
- British Thoracic Society. British Guidelines on the Management of Asthma. Revised 2017. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk> [Accessed: July 6, 2018].
- Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. Occupational exposure to dusts, gases and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (12): 1292–1300. DOI: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
- Kurth L., Doney B., Weinmann S. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2017; 74 (4): 290–293. DOI: 10.1136/oemed-2016-103753.

Поступила: 19.06.20
Принята к печати: 31.07.20

References

- De Matteis S., Heederik D., Burdorf A. et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2017.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- Suganuma N., Natori Y., Kurosawa H. et al. Update of occupational lung disease. *J. Occup. Health.* 2019; 61 (1): 10–18. DOI: 10.1002/1348-9585.12031.
- Thirteenth Session of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. Report of the Committee, JCOH/XIII/D.4. Geneva, 9–12 December, 2003. Available at: http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure_5.pdf [Accessed: July 6, 2018].
- Kobayashi S., Hanagama M., Yamada S. et al. Impact of a large-scale natural disaster on patients with chronic obstructive pulmonary disease: the aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake. *Respir. Investig.* 2013; 51 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.10.004.
- Tarlo S.M. Occupational lung diseases. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2020; 4 (Suppl. 1): S6–8. DOI: 10.1080/24745332.2020.1726231.
- Cullinan P., Muñoz X., Suojalehto H. et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 445–455. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6.
- European Lung White Book. Occupational risk factors. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-risk-factors/> [Accessed: July 6, 2018].
- Burge P.S. Recent developments in occupational asthma. *Swiss. Med. Wkly.* 2010; 140 (9–10): 128–132.

10. Schulte P., Howard J. Genetic susceptibility and the setting of occupational health standards. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011; 32: 149–159. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101144.
11. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. [Clinical and molecular aspects of occupational asthma development in meat packers]. *Pul'monologiya.* 2012; (3): 39–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-39-44 (in Russian).
12. Kuz'mina L.P., Khotuleva A.G. [Molecular mechanisms of nosological syntropy of occupational bronchial asthma]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 180–187 (in Russian).
13. Park D., Moore V.C., Burge C.B.S. et al. Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 574–578. DOI: 10.1183/09031936.00150108.
14. Vasil'eva O.S., Sorokina N.S. [Occupational bronchial asthma]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 338–363 (in Russian).
15. Vasil'eva O.S., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. [Clinical and functional examination methods in the diagnosis of occupational bronchopulmonary diseases]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 607–634 (in Russian).
16. Burge S. Management of an individual worker with occupational asthma. In: Sigsgaard T., Heederik D., eds. Occupational Asthma. Progress in Inflammation Research. Birkhäuser Basel. 2010: 249–270. DOI: 10.1007/978-3-7643-8556-9_14.
17. Trivedi V., Apala D.R., Iyer V.N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (2): 177–183. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000352.
18. Lemiere C., Bernstein D. Occupational asthma: Management, prognosis and prevention. *UpToDate.* November 07, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-asthma-management-prognosis-and-prevention> [Accessed: July 1, 2021].
19. British Thoracic Society. British Guidelines on the Management of Asthma. Revised 2017. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk> [Accessed: July 6, 2018].
20. Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. Occupational exposure to dusts, gases and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (12): 1292–1300. DOI: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
21. Kurth L., Doney B., Weinmann S. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2017; 74 (4): 290–293. DOI: 10.1136/oemed-2016-103753.

Received: June 19, 2020

Accepted for publication: July 31, 2020

Информация об авторах / Author Information

Васильева Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; тел.: (495) 365-02-09; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Olga S. Vasilieva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Postgraduate Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health"; tel.: (495) 365-02-09; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Кузьмина Людмила Павловна — д. б. н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова», профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 365-14-90; e-mail: lpkuzmina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>)

Lyudmila P. Kuzmina, Doctor of Biology, Professor, Deputy Director for Research, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Professor, Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 365-14-90; e-mail: LPKuzmina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н. заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-83-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-83-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Кравченко Наталья Юрьевна — старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-83-93; e-mail: pulmokongress@mail.ru

Natalia Yu. Kravchenko, Senior Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-83-93; e-mail: pulmokongress@mail.ru

Коляскина Мария Михайловна — к. м. н., преподаватель кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; тел.: (495) 365-59-41; e-mail: kolaskina_m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>)

Mariya M. Koljaskina, Candidate of Medicine, Lecturer of the Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine Department, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Department, Senior Researcher, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 365-59-41; e-mail: kolaskina_m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>)

Участие авторов

Васильева О.С. — сбор материала, анализ результатов обследования, обработка данных, написание статьи (50 %)

Кузьмина Л.П. — анализ результатов молекулярно-генетического исследования (20 %)

Черняк А.В. — выполнение спирометрии (10 %)

Кравченко Н.Ю. — осмотр больных, данные которых вошли в обработку (10 %)

Коляскина М.М. — проведение лабораторных исследований (10 %)

Authors Contribution

Vasilieva O.S. — collection of material, analysis of survey results, data processing, writing an article (50%)

Kuzmina L.P. — analysis of the results of molecular genetic research (20%)

Chernyak A.V. — performing spirometry (10%)

Kravchenko N. Yu. — examination of patients whose data were included in the processing (10%)

Koljaskina M.M. — laboratory research (10%)

Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить?

В.И.Купаев, Д.А.Осипов 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

По данным большей части публикаций, касающихся терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), курящие пациенты в отдельную группу не выделяются, хотя 30–43 % больных не способны отказаться от курения, несмотря на диагноз и ухудшение состояния. Целью данного исследования явился сравнительный анализ эффективности применения длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у курящих пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 121$) с выявленной никотиновой зависимостью высокой степени и необратимой бронхообструкцией, получавшие бронходилатационную терапию. Респонденты были разделены на 2 группы – прекратившие и продолжающие курить. В свою очередь, пациенты, составившие каждую из групп, распределены на 2 подгруппы в зависимости от принимаемого препарата – ДДАХП (тиотропия бромид (ТИО) 5 мкг и гликопиррония бромид (ГЛИ) 50 мкг) и ДДАХП / ДДБА (ТИО / олодатерол (ОЛО) 5 / 5 мкг и ГЛИ / индакатерол (ИНД) 50 / 110 мкг). Оценивались изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и его динамика при помощи теста оценки симптомов ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT). **Результаты.** При определении динамики САТ и спирометрии показана тенденция к улучшению в обеих группах вне зависимости от схемы лечения. Однако редукция симптомов и улучшение спирометрических показателей были более выражены в группе пациентов, прекративших курить (–1 и –11 балла; $p < 0,05$ и 12 и 23 % соответственно; $p < 0,05$). При сравнении эффективности схем лечения в группе курящих статистически значимого различия между ДДАХП и ДДАХП / ДДБА ни по спирометрическим показателям (11,45 и 13,1 %; $p < 0,05$), ни по данным САТ (–1,5 и –1,67; $p < 0,05$) не выявлено. Однако отмечено, что у лиц, прекративших курить, комбинированная терапия (ДДАХП / ДДБА) оказалась эффективнее монотерапии ДДАХП как по спирометрическим показателям (25,5 и 13 %; $p < 0,05$), так и по данным САТ (–12,3 и –5,9 соответственно; $p < 0,05$). Статистически значимой разницы между действующими веществами как при монотерапии (ТИО / ГЛИ), так и при назначении комбинированных препаратов (ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД) не выявлено. **Заключение.** По данным САТ и спирометрии, разницы между эффективностью при приеме ТИО и ГЛИ, так же, как между фиксированными комбинациями ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД (как в группе курящих, так и в группе некурящих) не отмечено. Таким образом, установлено, что для улучшения функции внешнего дыхания и показателей САТ ключевое значение имеет отказ от курения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, никотиновая зависимость, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие антихолинергические препараты / длительно действующие β_2 -агонисты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования и публикации.

Для цитирования: Купаев В.И., Осипов Д.А. Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить? *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-469-476

Which bronchodilator to choose if a patient with chronic obstructive pulmonary disease continues to smoke?

Vitalii I. Kupaev, Dmitriy A. Osipov 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

From 30 to 43% of smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cannot give up nicotine despite the diagnosis and deterioration of health. Most of the publications related to the treatment of COPD do not distinguish smoking patients into a separate group. **The aim** of this study is a comparative analysis of the effectiveness of long-acting muscarinic antagonists (LAMA), LAMA/long-acting β_2 -agonists (LABA) in smoking patients. **Methods.** The study involved 121 patients with a high degree of nicotine addiction and irreversible bronchial obstruction. All the patients continued to receive bronchodilator therapy. The respondents were divided into two groups: patients who quit smoking and patients who continued to smoke. In turn, each group was divided into two subgroups depending on the treatment – LAMA (Tiotropium 5 μ g and Glycopyrronium 50 μ g) and LAMA/LABA (tiotropium/olodaterol 5/5 μ g and glycopyrronium/indacaterol 50/110 μ g). We used the changes of FEV1 and the dynamics of CAT (COPD Assessment Test) as the comparison criteria. **Results.** The results of the CAT and spirometry showed a tendency to improve in both groups, regardless of the treatment regimen. However, the improvement in symptoms and spirometry parameters were more pronounced in the group of patients who quit smoking: –1 and –11 points, respectively ($p < 0.05$) and 12 and 23%, respectively ($p < 0.05$). Comparison of the efficacy of various treatment regimens in the group of smoking patients showed there was no statistically significant difference between LAMA and LAMA/LABA neither in spirometry parameters (11.45 and 13.1%; $p < 0.05$), nor in the CAT scores (–1.5 and –1.67; $p < 0.05$). However, combination therapy (LAMA/LABA) was more effective than monotherapy (LAMA) in the group of patients who quit smoking both according to spirometry (25.5 and 13%, respectively; $p < 0.05$) and CAT (–12.3 and –5.9, respectively; $p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the active substances both in the monotherapy group (tiotropium/glycopyrronium) and in the combination group

(tiotropium/olodaterol and glycopyrronium/indacaterol). **Conclusion.** According to CAT and spirometry, there was no difference between tiotropium and glycopyrronium, nor was there a difference between fixed-dose combinations of tiotropium/olodaterol and glycopyrronium/indacaterol (both in the group of smokers and in the group of non-smokers). Smoking cessation is key to improving both spirometry and CAT results. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, nicotine addiction, long-acting muscarinic antagonists, long-acting muscarinic antagonists/long-acting β_2 -agonists.

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

Funding. The authors declare no funding for the research and publication.

For citation: Kupaev V.I., Osipov D.A. Which bronchodilator to choose if a patient with chronic obstructive pulmonary disease continues to smoke? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 469–476 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-469-476

По данным Всемирной организации здравоохранения, 30,9 % взрослого населения Российской Федерации являются активными курильщиками. Попытка отказаться от потребления табака в течение 1 года отмечена у 32,1 % из них, у 88,8 % она явилась безуспешной [1]. При этом 30–43 % пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не способны отказаться от курения, несмотря на поставленный диагноз и ухудшение состояния [2, 3]. Основными причинами, не позволяющими больным с ХОБЛ отказаться от курения, являются никотиновая зависимость высокой степени, большее число выкуриваемых сигарет по сравнению с лицами, не страдающими ХОБЛ, депрессия, прибавка массы тела при отказе от курения [4, 5].

Согласно последним рекомендациям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD), терапия ХОБЛ должна начинаться с отказа от курения [6]. Однако даже в случае применения наиболее эффективных лекарственных средств (варенеклин, бупропион, нортриптилин, цитизин) в сочетании с психотерапией выздоровления по критерию т. н. нулевой толерантности удается добиться лишь в 33,2 % случаев [7]. Данные о больных ХОБЛ, не способных отказаться от курения, ускользают из поля зрения большинства исследователей, а публикации, касающиеся эффективности существующих лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ на фоне продолжающегося курения, единичны [8, 9]. По данным большей части работ, посвященных изучению эффективности лекарственных препаратов как для двойной, так и для монобронходилатации, в качестве исследуемой группы выделяются больные ХОБЛ без дифференцировки их на курящих и прекративших курить [10, 11]. Исключением является исследование UPLIFT, при проведении которого выделены 3 группы пациентов – прекратившие курить, эпизодически курящие и курящие. В среднем за 1 год наблюдения на фоне регулярного приема тиотропия бромид (ТИО) объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у курящих снизился на 54 мл, у эпизодически курящих – на 36 мл, у прекративших курить – на 23 мл [9]. В работе *J.Moita et al.* показан лучший прирост $ОФВ_1$ при назначении ТИО у курящих пациентов по сравнению с прекратившими курить [8].

Что касается другого ДДАХП – гликопиррония бромид (ГЛИ), то по результатам исследования GEM-1 и GEM-2 по оценке влияния статуса курения на функцию легких продемонстрировано значительное повышение $ОФВ_1$ независимо от статуса куре-

ния при ингаляции гликопирролата 15,6 мкг 2 раза в день [12]. По данным исследований эффективности двойной комбинации ДДАХП / ДДБА – ГЛИ и индакатерола (ИНД) FLIGHT-1 и FLIGHT-2 продемонстрирован аналогичный результат. У курящих и прекративших курить пациентов одинаково улучшились значения функции внешнего дыхания (ФВД) и оценка по САТ [13].

Сделан вывод о том, что ДДАХП, ТИО и ГЛИ оказывают разное влияние на бронхиальную проходимость у больных ХОБЛ, продолжающих курить. Чтобы оценить, насколько это справедливо, проведено сравнительное исследование в реальной врачебной практике у пациентов с ХОБЛ, прекративших курение и продолжающих курить.

Целью данного исследования явился сравнительный анализ эффективности монотерапии ДДАХП и комбинации ДДАХП / ДДБА на фоне продолжающегося курения у пациентов с ХОБЛ с никотиновой зависимостью высокой степени.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 121$) с выявленным синдромом никотиновой зависимости высокой степени и необратимой бронхообструкцией, получавшие бронходилатационную терапию. Оценка ФВД проводилась при помощи тестов оценки симптомов ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – САТ) и степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема). Пациенты с ХОБЛ были распределены на 2 группы:

- продолжающие курить ($n = 67$);
- отказавшиеся от курения ($n = 54$).

В свою очередь, лица, составившие каждую из групп, были распределены на 2 подгруппы в зависимости от принимаемой терапии:

- ТИО ($n = 26$), ГЛИ ($n = 26$);
- комбинации ДДАХП / ДДБА (ТИО / олодатерол (ОЛО) ($n = 33$) и ГЛИ / ИНД ($n = 35$)).

Соотношение характера терапии в группах курильщики / бывшие курильщики было сопоставимым. Индекс курения > 40 пачко-лет отмечен у всех обследуемых. Показатели по тесту Фагерстрема > 7 баллов продемонстрированы в табл. 1.

Критерии включения курящих пациентов в исследование:

- необратимая бронхообструкция (показатель соотношения $ОФВ_1$ / форсированная жизненная емкость легких < 0,7 %);
- никотиновая зависимость высокой степени (оценка по тесту Фагерстрема > 7 баллов);

Таблица 1
Характеристика обследуемых пациентов
Table 1
Characteristics of the study groups

Показатель	Продолжающие курить	Прекратившие курить	χ^2	t	p
Число больных, n (%)	67 (55)	54 (44)	0,939	–	0,335
Средний возраст, годы	51,00 ± 9,67	52,00 ± 7,58	–	–0,39	0,053
Число мужчин, n (%)	38 (59,4)	42 (77)	1,2	–	0,3
Индекс курильщика, пачко-лет	50,15 ± 27,70	48,75 ± 27,10		0,15	0,9
Предшествующий показатель ОФВ ₁ , %	49,4 ± 9,9	56,1 ± 10,4	0,094	–	0,075
Классификация ХОБЛ по GOLD, n (%)					
• А	18 (14,8)	22 (18)	0,002	–	0,968
• В	25 (20,6)	24 (19,9)	0,266	–	0,607
• С	12 (9,9)	4 (3,3)	2,230	–	0,136
• D	12 (9,9)	4 (3,3)	2,230	–	0,136
ДДАХП (ТИО и ГЛИ)	30 (24,8)	27 (22,3)	0,117	–	0,732
ТИО	14 (11,6)	11 (9,1)	0,003	–	0,955
ГЛИ	16 (13,2)	16 (13,2)	0,294		0,588
ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД)	37 (30,6)	27 (22,3)	0,101	–	0,751
ТИО / ОЛО	18 (14,9)	13 (10,74)	0,073	–	0,788
ГЛИ / ИНД	19 (15,7)	14 (11,6)	0,051	–	0,822
Оценка по тесту Фагерстрема, баллы	7,70 ± 0,99	7,50 ± 0,95	–	1,1	0,3
			Chi-square – 23,3		Z – 6,1

Примечание: ТИО – тиотропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; Chi-square test – критерий χ^2 .

- индекс курения > 10 пачко-лет;
- способность правильно выполнить дыхательный маневр;
- возраст старше 40 лет.

Критерии исключения из исследования:

- бронхиальная астма;
- атопия;
- аллергический ринит;
- острые инфекционные заболевания;
- туберкулез;
- заболевания соединительной ткани с изменением функции дыхательной системы;
- острый коронарный синдром;
- онкологические заболевания;
- бронхоэктатическая болезнь;
- нарушения свертывающей системы крови.

У всех обследуемых получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено решением Комитета по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Спирометрия. Изучение ФВД проводилось на бодиплетизмографе Schiller (Cardiovit AT-104 с программным комплексом под ОС Ms Windows, Германия).

Оценка степени выраженности симптомов и их влияния на повседневную активность пациентов проводилась с помощью стандартизированного САТ.

Степень никотиновой зависимости оценивалась с помощью опросника Фагерстрема.

Проводилась терапия ДДАХП (ТИО 5 мкг и ГЛИ 50 мкг) и комбинацией ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг и ГЛИ / ИНД 50 / 110 мкг).

Статистический анализ. Собранные данные обрабатывались с помощью пакета статистического анализа данных Statistica-64 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Анализ данных проводился методами параметрической и непараметрической статистики. Сравнение показателей 2 групп проводилось с помощью дескриптивной статистики с включением средней. Для оценки различий между выбранными группами применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим сравнением групп с использованием t-критерия.

Результаты

При сравнении динамики спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ выявлен рост ОФВ₁ у больных обеих групп вне зависимости от схемы лечения, однако у курящих пациентов показатель прироста оказался ожидаемо ниже такового у лиц, прекра-

Таблица 2

Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и теста оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких у курящих и прекративших курение пациентов вне зависимости от лечения

Table 2

Changes in the forced expiratory volume in 1st second and COPD Assessment Test for smoking and non-smoking patients regardless of the treatment

Показатель	Курящие (n = 67)	Прекратившие курение (n = 54)	Критерии		U-test	p
	Mean		Шапиро-Уилка	Краскелла-Уоллиса		
Δ ОФВ ₁ , %	12	23	0,80	H – 30,62 Chi-square – 24,9	U – 454 Z – (–6,2)	p = 0,000456
Δ CAT, баллы	–1	–11	0,88	H – 32 Chi-square – 23,3	U – 452 Z – 6,1	p = 0,000391

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Chi-square test – критерий χ^2 ; CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких.

тивших курить (12 и 23 % соответственно; $p < 0,05$) (табл. 2).

При определении динамики по САТ показана тенденция к снижению в обеих группах, вне зависимости от схемы лечения. Однако редукция симптомов была более выражена в группе лиц, прекративших курить (–1 и –11 баллов соответственно; $p < 0,05$) (см. табл. 2; рис. 1, 2).

Полученные данные сопоставимы с таковыми существующей научной парадигмы, согласно которой предполагается, что сам факт отказа от курения на фоне лекарственной терапии дает более выраженный терапевтический результат, чем просто прием фармакологических препаратов.

Выявлено, что в первые 6 мес. у пациентов данной группы вне зависимости от статуса курения не про-

исходило статистически значимого прироста ОФВ₁, однако пациенты чувствовали статистически значимое улучшение состояния по данным САТ (табл. 3, 4; рис. 3, 4).

При сравнении эффективности различных схем лечения в группе курящих пациентов статически значимого различия между ДДАХП и ДДАХП / ДДБА ни по спирометрическим показателям (11,45 и 13,1; $p < 0,05$), ни по данным САТ (–1,5 и –1,67; $p < 0,05$) не выявлено (табл. 5; см. рис 1, 2).

Показано, что на фоне курения разницы между монотерапией и комбинированной терапией для пациента с ХОБЛ нет. Разницы между ТИО и ГЛИ

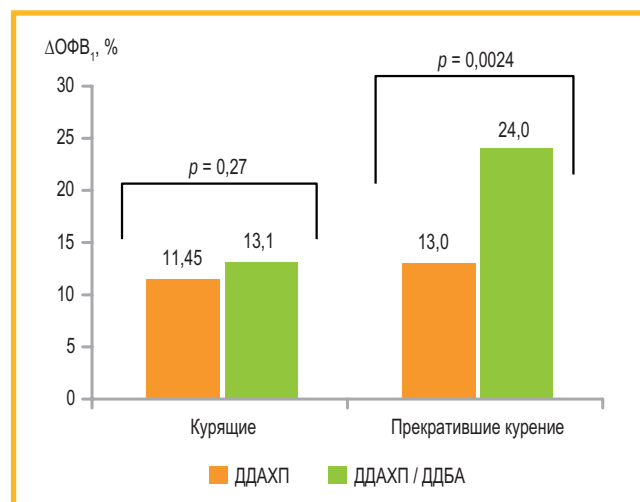


Рис. 1. Влияние длительно действующих антихолинергических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов на показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у курящих пациентов и лиц, прекративших курение

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты;

Figure 1. Effect of long-acting muscarinic antagonists and combinations long-acting muscarinic antagonists/long-acting β_2 -agonists on forced expiratory volume in the smoking patients and the ones who quit

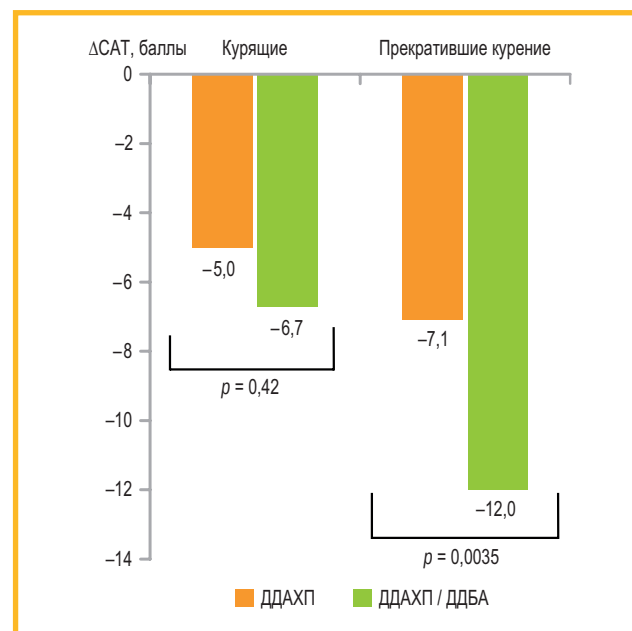


Рис. 2. Влияние длительно действующих антихолинергических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов на качество жизни курящих пациентов и лиц, прекративших курение

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты;

Figure 2. Impact of long-acting muscarinic antagonists and combinations long-acting muscarinic antagonists/long-acting β_2 -agonists on the quality of life of the smoking patients and the ones who quit

Таблица 3
Сравнительная эффективность тиотропия бромид и комбинации тиотропия бромид / олодатерола у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 3
Comparative efficacy of tiotropium and a combination of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease who continued smoking and who quit smoking

Препарат	Показатель	Курящие (n = 67)			Прекратившие курить (n = 54)			t	p
		Mean	U-test	p	Mean	U-test	p		
ТИО	ΔСАТ	-2,2	341	0,34	-5	80,5	0,0002	2,40	0,02
	ΔОФВ ₁	9,3 %	298	0,1	15 %	22	0,000004	-1,40	0,183
ТИО / ОЛО	ΔСАТ	-0,43	341	0,34	-12	80,5	0,0002	-5,31	< 0,05
	ΔОФВ ₁	12,5 %	298	0,1	26,7 %	22,0	0,00004	6,72	< 0,05

Примечание: ТИО – тиотропия бромид; ОЛО – олодатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 4
Сравнительная эффективность гликопиррония бромид и комбинации гликопиррония бромид / индакатерола у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 4
Comparative efficacy of glycopyrronium and glycopyrronium/indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease who still smoke and who quit smoking

Препарат	Показатель	Курящие пациенты (n = 67)			Прекратившие курить (n = 54)			t	p
		Mean	U-test	p	Mean	U-test	p		
ГЛИ	ΔСАТ	-2,6	245	0,12	-6	134	0,00003	-2,96	0,006
	ΔОФВ ₁	11,5 %	492	0,4	13 %	24	0,000042	0,72	0,47
ГЛИ / ИНД	ΔСАТ	-1	245	0,12	-12,5	134	0,00003	-6,15	0,00001
	ΔОФВ ₁	12,5 %	492	0,4	25 %	24	0,000042	4,85	0,00039

Примечание: ГЛИ – гликопиррония бромид; ИНД – индакатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 5
Сравнение эффективности длительно действующих антихолинэргических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинэргических препаратов / длительно действующих β₂-агонистов у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 5
Comparison of the efficacy of long-acting muscarinic antagonists versus a long-acting muscarinic antagonists/long-acting β₂-agonist combination in the smoking patients and the ones who quit

Препарат	Курящие (n = 67)		Прекратившие курить (n = 54)	
	ΔСАТ	ΔОФВ ₁	ΔСАТ	ΔОФВ ₁
ДДАХП	-1,5	11,45	-5	13 %
ДДАХП / ДДБА	-1,67	13,1	-14	24 %
U-test	190	360	79,6	22
p	0,42	0,27	0,0035	0,0024

Примечание: САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДАХП – длительно действующие антихолинэргические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

при терапии курящих лиц с ХОБЛ также не выявлено (см. табл. 3, 4; рис. 3, 4). Однако в группе пациентов, прекративших курить, комбинированная терапия (ДДАХП / ДДБА) оказалась эффективнее монотерапии ДДАХП как по спирометрическим показателям (25,5 и 13 % соответственно; $p < 0,05$), так и по данным САТ (-12,3 и -5,9 соответственно; $p < 0,05$).

Разницы между комбинацией ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД не установлено (см. табл. 3, 4; рис. 3, 4).

Согласно полученным данным показано преимущество комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ, отказавшихся от курения. Такие же выводы сделаны по результатам большинства работ, посвященных теме сравнения монотерапии и комбинированной терапии. Вместе с тем заключение о преимуществе комбинированной терапии при ХОБЛ сделано по всей выборке пациентов, вне зависимости от того, прекратили они курить или нет [10, 11].

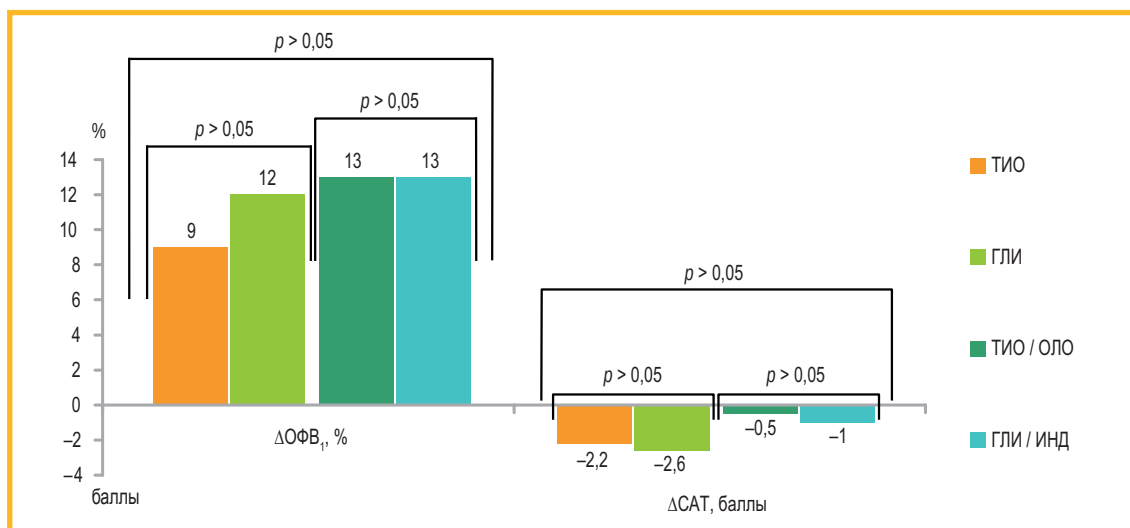


Рис. 3. Сравнение влияния различных бронходилататоров и их комбинаций на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и качество жизни курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Примечание: ТИО – тиотропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Comparison of the effect of different bronchodilators and their combinations on forced expiratory volume and quality of life of smoking patients

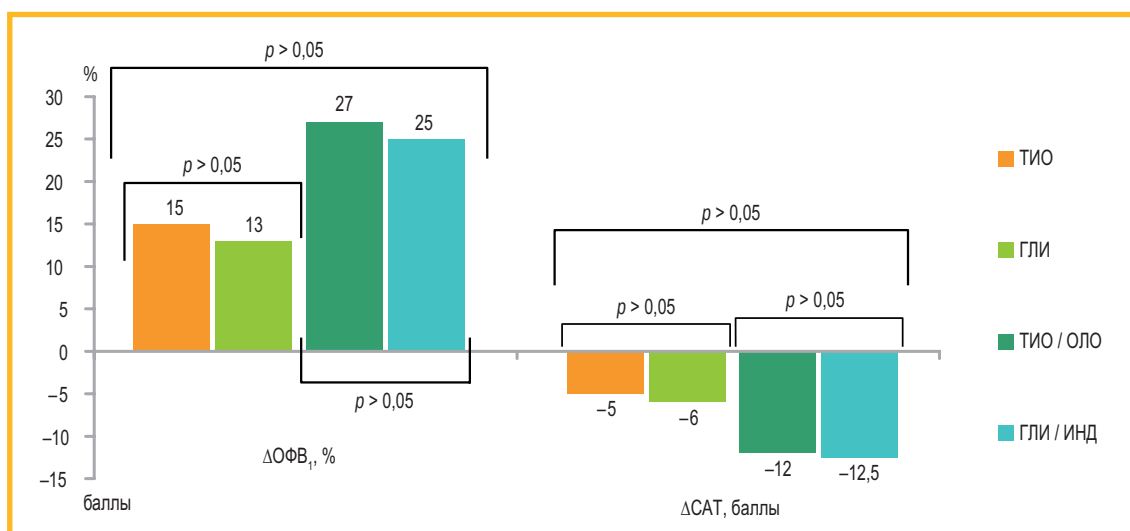


Рис. 4. Сравнение влияния различных бронходилататоров и их комбинаций на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, прекративших курение
Примечание: ТИО – тиотропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 4. Comparison of the effect of different bronchodilators and their combinations on forced expiratory volume and quality of life of patients who quit smoking

Обсуждение

На основании полученных результатов можно сделать предположение о том, что компоненты табачного дыма нивелируют эффект как ДДАХП, так и комбинированных препаратов (ДДАХП / ДДБА). В свою очередь, при отказе от курения не только улучшается ФВД, но и уменьшается симптоматика ХОБЛ вне зависимости от выбранной терапии (см. табл. 2; рис. 1, 2).

Подобный вывод сделан при оценке вклада активного курения в динамику ХОБЛ [14, 15]. Так, в рабо-

те P.Enright показано, что при назначении курящим пациентам с ХОБЛ монотерапии ТИО при ОФВ₁ > 60 %^{дож.} улучшения клинической симптоматики и прироста показателей ФВД не наблюдается, однако после отказа от курения при назначении данного препарата улучшались не только инструментальные показатели, но и клиническая симптоматика [14].

В исследовании GLOW-6 сравнивалась эффективность монотерапии ИНД (ДДБА) и комбинацией ДДАХП / ДДБА (ИНД + ГЛИ). Сделан вывод о преимуществе фиксированной комбинации над моноте-

рапией ДДБА, однако обследуемые 2 групп не дифференцируются на курящих и отказавшихся от курения (ДДАХП ($n = 221$) и ДДАХП / ДДБА ($n = 226$) соответственно) [15]. Также не дифференцируются курящие и отказавшиеся от курения лица, включенные в рандомизированное многоцентровое исследование DYNAGITO [11]. Показано, что риск снижения обострений ХОБЛ получился не столь убедительным, каким мог бы быть при дифференцированном анализе по статусу курения в реальной врачебной практике.

На основе полученных данных сделано предположение о том, что на фоне курения в значительно большей степени снижается активность ДДБА по сравнению с ДДАХП. Данное заключение сделано на основании того факта, что при комбинации ДДАХП / ДДБА не привело к большим терапевтическим результатам, чем при монотерапии ДДАХП у курящих пациентов. Полученные данные противоречат таковым ряда европейских публикаций [16–18]. Однако вклад каждой подгруппы в окончательный результат по отдельности не исследовался, хотя группы курящих и некурящих выделены в выборке и число респондентов этих подгрупп в каждой исследуемой совокупности было сопоставимым, при этом для понимания различия результатов данного исследования этот факт является ключевым.

Заключение

Таким образом, основными выводами по данным проведенной работы являются следующие:

- отказ от курения является ключевым мероприятием при лечении ХОБЛ;
- при сохранении статуса курения у больных ХОБЛ ДДАХП и комбинированные ультра-ДДБА оказывают умеренный клинический эффект;
- преимущества применения комбинированных ультра-ДДБА / ДДБА в полной мере реализуются после прекращения курения;
- в первые 6 мес. монотерапии ДДАХП наблюдались статистически незначимое влияние на ФВД, но положительное воздействие на самочувствие пациента;
- при выборе тактики лечения ХОБЛ необходимо учитывать текущий статус курения пациента и степень никотиновой зависимости;
- в группах курящих и некурящих пациентов различия между применением ТИО и ГЛИ по данным САТ и спирометрии не отмечено, так же, как и между применением фиксированных комбинаций ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД.

Литература / References

1. GATS. Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Executive Summary 2016. Available at: <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats-2016-rus-executive-summary-En.pdf?ua=1> [Accessed: July 1, 2021].
2. Stead L.F., Koilpillai P., Fanshawe T.R., Lancaster, T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (3): CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
3. Płusa T. Quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with indacaterol and/or glycopyrronium: a real-world Polish observational study. *Arch. Med. Sci. Civil. Dis.* 2018; 3 (1): e202–209. DOI: 10.5114/amsd.2018.81306.
4. Shahab L., Jarvis M.J., Britton J., West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006; 61 (12): 1043–1047. DOI: 10.1136/thx.2006.064410.
5. Pozo-Rodríguez F., Álvarez C.J., Castro-Acosta A. et al. [Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC Study): method and organisation]. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46 (7): 349–357. DOI: 10.1016/j.arbres.2010.04.004 (in Spanish).
6. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
7. Piper M.E., McCarthy D.E., Bolt D.M. et al. Assessing dimensions of nicotine dependence: an evaluation of the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) and the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM). *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10 (6): 1009–1020. DOI: 10.1080/14622200802097563.
8. Moita J., Bárbara C., Cardoso J. et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (1): 146–151. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.04.003.
9. Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (2): 287–294. DOI: 10.1183/09031936.00082909.
10. Kuusisto K., Knuuttila V., Saarnio P. Pre-treatment expectations in clients: impact on retention and effectiveness in outpatient substance abuse treatment. *Behav. Cogn. Psychother.* 2011; 39 (3): 257–271. DOI: 10.1017/S1352465810000846.
11. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 337–344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.
12. Tashkin D.P., Goodin T., Bowling A. et al. Effect of smoking status on lung function, patient-reported outcomes, and safety among COPD patients treated with glycopyrrolate inhalation powder: pooled analysis of GEM1 and GEM2 studies. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 135. DOI: 10.1186/s12931-019-1112-0.
13. Tashkin D.P., Goodin T., Bowling A. et al. Effect of smoking status on lung function, patient-reported outcomes, and safety among patients with COPD treated with indacaterol/glycopyrrolate: Pooled analysis of the FLIGHT1 and FLIGHT2 studies. *Respir. Med.* 2019; 155: 113–120. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.019.
14. Barrecheguren M., Monteagudo M., Miravittles M. Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 36. DOI: 10.1038/s41533-018-0102-x.
15. Enright P. Don't prescribe tiotropium for smokers with an FEV₁ above 60% predicted. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 119–120. DOI: 10.3132/pcrj.2009.00014.
16. Vincken W., Aumann J., Chen H. et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 215–218. DOI: 10.2147/COPD.S51592.
17. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
18. Maltais F., Hamilton A., Voß F., Maleki-Yazdi M.R. Dose determination for a fixed-dose drug combination: A phase II randomized controlled trial for tiotropium/olodaterol versus tiotropium in patients with COPD. *Adv. Ther.* 2019; 36 (4): 962–968. DOI: 10.1007/s12325-019-00911-y.

Поступила: 07.10.20

Принята к печати: 21.11.20

Received: October 7, 2020

Accepted for publication: November 21, 2020

Информация об авторах / Author Information

Кунаев Виталий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>)

Vitalii I. Kunaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of family medicine, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>)

Осипов Дмитрий Александрович — аспирант кафедры семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 915-36-41; e-mail: dmitriylapka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-7922>)

Dmitriy A. Osipov, Postgraduate student, Department of Family Medicine, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (987) 915-36-41; e-mail: dmitriylapka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-7922>)

Участие авторов

Кунаев В.И. — идея исследования, написание и редактирование текста (50 %)

Осипов Д.А. — сбор и обработка материала, написание текста (50 %)

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

Authors Contribution

Kunaev V.I. — research idea, writing and editing the text (50%)

Osipov D.A. — collection and processing of the material, writing the text (50%)

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

14–15 октября 2021 г. состоится Всероссийская школа по муковисцидозу (МВ) с международным участием «Муковисцидоз: из детства во взрослую жизнь» при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общероссийской общественной организации «Российское общество медицинских генетиков», Российского респираторного общества, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ») при информационной поддержке журнала «Пульмонология» и Благотворительного фонда «Острова» онлайн (online.cysticfibrosis.ru).

В научную программу школы включены вопросы современного подхода к диагностике и терапии МВ, организации центров МВ и мультидисциплинарной команды, динамического наблюдения больных МВ, перехода подростков из детской во взрослую клиническую сеть, а также обзор новых клинических рекомендаций по МВ, стандартов и приказов, применению CFTR-модуляторов, коронавирусной инфекции при МВ. Особое внимание будет уделено организации работы Регистра пациентов с МВ.

Председатели:

С.И. Куцев, С.Н. Авдеев, В.Л. Ижевская, Е.И. Кондратьева

Организационный комитет:

Т.Е. Гембицкая, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, А.Ю. Воронкова, Д.Г. Солдатов, М.Ю. Чернуха, О.В. Кондратенко, С.А. Красовский, О.Н. Пылаева

В школе примут участие педиатры, терапевты, пульмонологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, диетологи, клинические фармакологи, микробиологи, физиотерапевты / кинезитерапевты, научные сотрудники из различных регионов РФ, оказывающие помощь больным МВ.

Заявка по учебному мероприятию будет представлена Комиссии по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для НМО установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контакты:

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», научно-клинический отдел муковисцидоза: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (495) 111-85-80; (495) 587-33-66; факс: (495) 324-07-02

Кондратьева Елена Ивановна — руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: <84955873366@mail.ru>

Шерман Виктория Давидовна — секретарь оргкомитета; тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: tovika@yandex.ru

Технический организатор:

ООО «КСТ Интерфорум»: 117485, Москва, ул. Обручева, 30 / 1, стр. 2

Директор по развитию — **Екатерина Коршунова**

Тел.: (495) 419-08-68, доб. 796; (903) 145-88-36

E-mail: e.korshunova@kstinterforum.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

И.Б.Викторова¹ ✉, А.Л.Ханин¹, В.Н.Зими́на², И.В.Дады́ка³, М.О.Горяева³

- ¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, 5
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ³ Новокузнецкий филиал государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»: 654005, Россия, Новокузнецк, ул. Кузнецова, 35

Резюме

Целью исследования явилось изучение места хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре болезней органов дыхания (БОД) и характера коморбидной патологии среди госпитализированных больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). **Материалы и методы.** Проведено сплошное продольное ретроспективное исследование случаев БОД у больных ВИЧ-инфекцией ($n = 185$), получавших стационарное лечение в терапевтическом отделении Новокузнецкого филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша» (2017–2018). В Кемеровской области с населением 2,7 млн около 2 % инфицированы ВИЧ, заболеваемость ХОБЛ составляет 124,7 на 100 тыс. **Результаты.** ХОБЛ диагностирована у 19 (10,3 %) больных ВИЧ (средний возраст – $37,6 \pm 5,0$ года; возраст 73,7 % больных – ≤ 40 лет), госпитализированных с БОД. В качестве потенциальных факторов риска развития и прогрессии ХОБЛ в 100,0 % случаев отмечены курение и внутривенное употребление наркотических веществ. Антиретровирусную терапию получали только 21,4 % пациентов. У 68,5 % больных ХОБЛ выявлены тяжелые нарушения бронхиальной проходимости (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду $< 50\%$ должн. (III–IV спирометрических классов согласно Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* – GOLD)); 73,7 % больных ХОБЛ отнесены к группе В, 26,3 % – к группе D. Самостоятельной причиной госпитализации ХОБЛ явилась у 31,6 % больных, в комбинации с другими заболеваниями легких (внебольничные и септические пневмонии, туберкулез и пневмоцистоз) – у 68,4 %. Также установлены более низкие, чем при ХОБЛ в качестве единственного респираторного заболевания (медиана (Me) – 495,5 кл. / мкл; $p = 0,014$), показатели CD4-лимфоцитов в случаях сочетания ХОБЛ с другими БОД (Me – 214,0 кл. / мкл). **Заключение.** Дальнейшее изучение ХОБЛ у больных ВИЧ-инфекцией обосновано социально-экономической значимостью обеих нозологий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вирус иммунодефицита человека, иммуносупрессия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зими́на В.Н., Дады́ка И.В., Горяева М.О. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 477–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-477-482

Chronic obstructive pulmonary disease in patients infected with human immunodeficiency virus

Irina B. Viktorova¹ ✉, Arkadiy L. Khanin¹, Vera N. Zimina², Inna V. Dadyka³, Marija O. Gorjaeva³

- ¹ Novokuznetsk state Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the 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: Pr. Stroiteley 5, Novokuznetsk, 654005, Russia
- ² The Peoples’ Friendship University, Ministry of Science and higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia
- ³ Novokuznetsk branch of the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Academician L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary”: ul. Kuznetsova 35, Novokuznetsk, 654005, Russia

Abstract

The aim of the study was to examine the role of COPD in the structure of respiratory diseases in HIV patients and the course of these comorbidities among hospitalized patients with HIV infection. **Methods.** A continuous longitudinal retrospective study was conducted in the Holy Great Martyr George the Victorious Novokuznetsk City Clinical Hospital No.2 and included all HIV patients with respiratory diseases ($n = 185$) hospitalized in the therapeutic department in 2017 – 2018. About 2% of population in the Kemerovo region (with the population 2.7 million people) is known to be HIV-infected. The regional COPD incidence is 124.7/100 000. **Results.** COPD was diagnosed in 19 (10.3%) of all HIV patients hospitalized with respiratory diseases. 73.7% of patients with COPD were aged ≤ 40 years, the mean age was 37.6 ± 5.0 years. All patients (100.0%) were known to have smoking and intravenous drug use as potential risk factors for the development and progression of COPD. The ART coverage was low (21.1%). 68.5% of patients with COPD had severe bronchial obstruction with a decrease in $FEV_1 < 50\%$ of predicted values (GOLD grades III – IV). 73.7%

of the patients were assigned to COPD group B, the rest 26.3% – to group D. In 31.6% of patients, the main cause of hospitalization was COPD itself, in 68.4% – COPD combined with other lung diseases (community-acquired pneumonias, septic embolism, tuberculosis and pneumocystosis). The CD4-lymphocyte count in cases of COPD combined with other respiratory diseases (median 214.0 cell/ μ l) was lower than in COPD as the only respiratory disease (median 495.5 cells/ μ l) ($p = 0,014$). **Conclusion.** The socio-economic significance of both HIV-infection and COPD argues the further study of the course and treatment of COPD in persons with HIV-infection.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, HIV-infection, immunosuppression.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

Voluntary informed consent was not issued (retrospective study).

For citation: Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N., Dadyka I.V., Gorjaeva M.O. Chronic obstructive pulmonary disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 477–482 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-477-482

Болезни органов дыхания (БОД) являются лидирующей причиной заболеваемости и смерти среди больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В ходе эпидемии ВИЧ-инфекции спектр заболеваний легких у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), изменился. До появления антиретровирусной терапии (АРВТ) ведущую роль играли вторичные оппортунистические инфекции (ОИ), к настоящему времени в связи с широким использованием АРВТ в ряде регионов мира определяется снижение частоты вторичных заболеваний, соответственно, уменьшаются показатели смертности от ВИЧ-инфекции. По мере увеличения продолжительности жизни на фоне АРВТ среди ЛЖВ чаще стали регистрироваться не ОИ органов дыхания, а другие нозологии – т. н. ВИЧ-ассоциированные не-СПИД-индикаторные заболевания (*HIV-associated non-AIDS diseases, HANA-diseases*), к числу которых относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочная артериальная гипертензия и рак легкого. По данным зарубежных исследований, ХОБЛ выявляется у каждого 4-го пациента с ВИЧ-инфекцией, а в перспективе при увеличении продолжительности жизни ЛЖВ на фоне эффективной АРВТ и продолжающемся курении распространенность ХОБЛ в популяции больных ВИЧ-инфекцией может увеличиваться [1, 2].

Механизм формирования ХОБЛ у ЛЖВ изучен недостаточно и обусловлен сложным взаимодействием нескольких факторов, среди которых – высокая распространенность курения, хроническое легочное воспаление при ВИЧ-инфекции, прямое воздействием вирусных белков, иммунное старение, ВИЧ-ассоциированный иммунодефицит с развитием рецидивирующих легочных инфекций (в т. ч. туберкулеза), которые также играют отрицательную роль в течении ХОБЛ и ее обострений у ЛЖВ [3–5]. Исследования по проблеме обострений ХОБЛ у ЛЖВ немногочисленны, но имеются сведения, что у ЛЖВ они протекают с более высокой частотой госпитализаций и летальных исходов [6].

Принципы лечения ХОБЛ у ЛЖВ те же, что и у лиц, не инфицированных ВИЧ. Важно отметить, что в настоящее время известно о значимых лекарственных взаимодействиях, приводящих к симптоматическому гиперкортицизму, которые развиваются при совместном применении некоторых антиретровирусных препаратов (бустированных ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы ВИЧ) и глюкокортикостероидов (ингаляционных и системных) [7];

при использовании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в схеме лечения ВИЧ-инфекции может наблюдаться противоположный эффект со снижением концентрации стероидных гормонов. Возможные изменения концентраций М-холинотических препаратов, β_2 -агонистов и ингибитора фосфодиэстеразы-4 на фоне приема некоторых схем АРВТ не столь клинически значимы [8]. Вместе с тем в современных клинических руководствах не предусмотрены специальные рекомендации по особенностям терапии стабильной ХОБЛ или ее обострений для пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, отсутствуют также рекомендации по выбору схем АРВТ для ЛЖВ, получающих различные варианты терапии ХОБЛ.

Существует мнение, что проблема ХОБЛ среди ЛЖВ является недооцененной и недостаточно изученной, при этом фактические данные о распространенности и эффективных стратегиях скрининга ХОБЛ в этой популяции довольно ограничены [9]. Эта проблема становится все более актуальной не только в странах с широким применением АРВТ, но и в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, к которым, в частности, относится Кемеровская область с населением 2,7 млн. В течение нескольких лет Кузбасс удерживает лидирующие позиции как по заболеваемости ВИЧ-инфекцией (в настоящее время около 2 % населения области инфицированы ВИЧ), так и по заболеваемости ХОБЛ (в 2016 г. заболеваемость ХОБЛ в Кемеровской области превышала среднероссийскую в 2 раза и составляла 124,7 на 100 тыс.) [10].

Целью исследования явилось изучение места ХОБЛ в структуре госпитализаций ЛЖВ и характер коморбидной патологии в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Выполнено сплошное продольное ретроспективное исследование с участием пациентов ($n = 185$: 131 (70,8 %) мужчина, 54 (29,2 %) женщины; средний возраст – $36,7 \pm 7,0$ года) с БОД на фоне ВИЧ-инфекции, получавших стационарное лечение в терапевтическом отделении Новокузнецкой городской клинической больницы № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца в 2017–2018 гг. (с 2019 г. – Новокузнецкий филиал государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клиниче-

ский кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»).

Статистический анализ проводился с использованием программы *Statistica 6.0*. В описании количественных показателей использовался подсчет выборки (n), средних арифметических величин, стандартного отклонения (δ), медианы (Me), а также диапазона разброса данных от минимального до максимального значения. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка (число обследуемых – < 50). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента, для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных – критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 5 %.

Результаты

Лица с ВИЧ-инфекцией ($n = 185$) составили 15,6 % от общего числа госпитализированных с БОД ($n = 1\,187$) за указанный период. Диагноз ВИЧ-инфекции у 165 (89,2 %) больных установлен ранее, у 20 (10,8 %) ВИЧ-инфекция впервые выявлена при госпитализации. Среди ранее выявленных больных продолжительность ВИЧ-инфекции составляла от 0,5 года до 20 лет. Обнаружены сведения о количестве CD4-лимфоцитов у 151 (81,6 %) больного ($Me = 155$ (0–1 200) кл. / мкл). АРВТ к моменту госпитализации получали только 23 (13,9 %) ЛЖВ с ранее установленным диагнозом.

ХОБЛ диагностирована у 19 (10,3 %) больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных с БОД. Она была 3-й по частоте регистрации после пневмоний (внебольничных и септических) – 102 (55,2 %) и туберкулеза – 50 (27,0 %) случаев. Пневмоцистная пневмония встречалась реже – в 14 (7,6 %) случаях, а другие заболевания (в частности, цитомегаловирусная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественные новообразования и некоторые другие) составляли 0,5–1,6 %. Важно отметить, что у 21 (11,4 %) ЛЖВ из числа всех больных ВИЧ-инфекцией диагностированы ≥ 2 различных БОД.

Среди больных ХОБЛ преобладали мужчины (15 (78,9 %); средний возраст – 28–47 (37,6 $\pm$ 5,0) года). Продолжали курить 19 (100,0 %) пациентов, сведений об индексе курения для ретроспективного анализа историй болезни не представлено.

Бригадой скорой медицинской помощи доставлены в стационар 14 (73,8 %) больных, 5 (26,2 %) направлены из поликлиник по месту жительства. У 12 (63,2 %) пациентов обнаружены сведения о проведенном ранее рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, при этом у 5 (41,7 %) из них патологии на архивных рентгенограммах не выявлено, у 3 (58,3 %) имелись сведения об излеченном

ранее туберкулезу, перенесенных бактериальной ($n = 3$) и пневмоцистной ($n = 1$) пневмониях. У всех больных выявлено постбронходилатационное снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких < 70 %^{долж.}, а показатели $ОФВ_1$ при госпитализации составляли $31,5 \pm 12,5$ %. Больные ХОБЛ II–IV спирометрических классов (СК) согласно классификации Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD*) распределены следующим образом:

- II СК ($ОФВ_1$ 50–80 %^{долж.}) – 5 (26,3 %);
- III СК ($ОФВ_1$ 30–50 %^{долж.}) – 6 (31,6 %);
- IV СК ($ОФВ_1 < 30$ %^{долж.}) – 7 (36,9 %);
- в 1 (5,2 %) случае сведений о показателях $ОФВ_1$ не представлено.

По интегральной оценке ХОБЛ с учетом выраженности клинических симптомов и характеристики обострений в течение 1 года 5 (26,3 %) больных отнесены к группе высокого риска обострения (группа D по GOLD), остальные 14 (73,7 %) – к группе В по GOLD.

Me количества CD4-лимфоцитов среди всех больных ХОБЛ составляла 227 (34–649) кл. / мкл, показатели количества CD4-лимфоцитов в группах В ($Me = 214$ кл. / мкл) и D ($Me = 427$ кл. / мкл) статистически не различались ($p = 0,06$).

У 6 (31,6 %) пациентов ХОБЛ являлась единственной причиной госпитализации, что составило 3,2 % всех случаев госпитализации ЛЖВ ($n = 185$), у 13 (68,4 %) больных ХОБЛ зарегистрирована в комбинации с другими БОД (7,0 % от числа всех госпитализаций ЛЖВ с респираторной патологией).

У 6 (31,6 %) больных ВИЧ с ХОБЛ в качестве единственного респираторного заболевания (группа ХОБЛ) Me количества CD4-лимфоцитов составляла 495,5 кл. / мкл; АРВТ принимали только 2 (33,3 %) пациента, остальные не посещали Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и не получали АРВТ. У всех пациентов этой группы в анамнезе отмечено парентеральное употребление психоактивных веществ в течение $13,3 \pm 4,5$ года, 5 (83,3 %) продолжали употребление наркотиков внутривенно. У 4 (66,7 %) больных настоящая госпитализация была первичной в текущем году, у 2 (33,3 %) – повторной. В 100,0 % случаев клинически определялись одышка и кашель с наличием слизисто-гнойной мокроты, при этом у 5 (83,3 %) больных признаки воспалительной интоксикации были выражены слабо либо отсутствовали, лишь в 1 (16,7 %) случае отмечена выраженная воспалительная интоксикация с фебрильной лихорадкой. Рентгенологическая картина у всех этих больных обусловлена патологией легочного рисунка в отсутствие свежих очаговых и / или инфильтративных изменений.

У 13 (68,4 %) больных ВИЧ-инфекцией ХОБЛ сочеталась с другими БОД (группа ХОБЛ / ОИ) – в 7 (53,9 %) случаях диагностированы внебольничная пневмония, в 1 (7,7 %) – септическая эмболия, в 1 (7,7 %) – инфекционный эндокардит с септиче-

ской легочной эмболией, в 2 (15,4 %) — туберкулез, в 1 (7,7 %) — пневмоцистоз, в 1 (7,7 %) — стафилококковая септицемия без органного поражения. АРВТ принимали только 2 (15,4 %) больных, остальные не посещали Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и не принимали АРВТ. *Ме* количества CD4-лимфоцитов в группе ХОБЛ / ОИ составила 214,0 кл. / мкл (ниже, чем в группе ХОБЛ без ОИ; $p = 0,014$), что можно объяснить наличием вторичных заболеваний, развитие которых ассоциировано с более низкими показателями иммунного статуса.

У всех больных группы ХОБЛ / ОИ отмечены анамнестические указания на парентеральное употребление наркотиков в течение $12,2 \pm 6,9$ года, у 6 (46,1 %) из них — внутривенно. Впервые в текущем году госпитализированы 10 (76,9 %) больных, у 3 (23,1 %) настоящая госпитализация была повторной. Основным клиническим симптомом в 3 (23,1 %) случаях являлась одышка, в 10 (76,9 %) — воспалительная интоксикация. Рентгенологическая картина в этой группе обусловлена сочетанной патологией с наличием типичных лучевых проявлений бактериальных пневмоний, туберкулеза и пневмоцистоза.

У всех больных группы ХОБЛ / ОИ получены отрицательные результаты микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, исследования крови на стерильность выполнены в 10 (76,9 %) случаях, в 50,0 % определялась бактериемия, обусловленная другими нозологиями (пневмонией или септициемией).

Различий показателей $ОФВ_1$ в группах ХОБЛ и ХОБЛ / ОИ не выявлено ($p > 0,05$). В условиях стационара всем пациентам проводилось стандартное лечение обострения ХОБЛ [11, 12] и антимикробная терапия в соответствии с другими выявленными заболеваниями, либо они переводились в соответствующее учреждение для проведения терапии выявленного туберкулеза. Смертельных исходов в совокупной группе больных ХОБЛ на этапе стационарного лечения не зафиксировано.

Обсуждение

Литературные данные свидетельствуют о том, что при ВИЧ-инфекции частота развития ХОБЛ выше, чем в популяции в целом [13, 14], в частности, у ЛЖВ моложе 50 лет ХОБЛ регистрируется на 17 % чаще, чем у неинфицированных ВИЧ [15]. По данным некоторых исследователей, с увеличением продолжительности жизни и уменьшением доли ОИ среди больных ВИЧ-инфекцией при АРВТ ХОБЛ рассматривается в качестве одной из основных причин госпитализаций ЛЖВ в возрасте 30–49 лет [16]. В единичных отечественных публикациях, посвященных сочетанию ХОБЛ и ВИЧ-инфекции, также указывается на высокую частоту ХОБЛ (до 50 %) среди ЛЖВ [17]. Ограниченные сведения по проблеме коморбидности ВИЧ-инфекции и ХОБЛ в России, возможно, обусловлены большей клинической и эпидемиологической значимостью других, т. н. вторичных заболеваний легких, большинство из которых являются инфекционными.

По данным исследования, выполненного в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, ХОБЛ диагностирована у 10,3 % ЛЖВ, госпитализированных в терапевтическое отделение с БОД. При этом самостоятельной причиной госпитализации ХОБЛ являлась только у 31,6 % ЛЖВ, в 2,2 раза чаще (68,4 % случаев) она регистрировалась в сочетании с другими БОД. Относительно низкая частота регистрации ХОБЛ в группе госпитализированных ЛЖВ обусловлена значительной долей другой, инфекционной легочной патологии с неблагоприятным ближайшим прогнозом в отсутствие адекватной терапии, которая являлась определяющей в клинической картине госпитализированных больных, нивелируя проявления ХОБЛ. Возраст 73,7 % больных ХОБЛ составлял ≤ 40 лет, средний возраст ($37,6 \pm 5,0$ года) был сопоставим с таковым в популяции больных ВИЧ по региону в целом.

В ряде публикаций отмечено, что иммунопатогенетические механизмы ВИЧ и более высокая частота регистрации ХОБЛ в популяции ВИЧ-инфицированных свидетельствуют о ВИЧ-инфекции как о самостоятельном факторе развития ХОБЛ [12, 14, 18, 19]. ХОБЛ при ВИЧ-инфекции протекает тяжелее, чем у неинфицированных. В отсутствие эффективной АРВТ наряду с другими действующими факторами риска ускоряется снижение прогрессии ХОБЛ и $ОФВ_1$, у пациентов с низким количеством CD4-лимфоцитов отмечается более выраженная бронхиальная обструкция [19, 20]. В рамках проведенного исследования у всех больных ВИЧ-инфекцией, кроме курения, отмечены и другие факторы, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные факторы риска ХОБЛ — внутривенное употребление наркотических веществ (100,0 %) и низкий охват АРВТ (21,1 %) [21, 22].

Иммунный статус всех больных ХОБЛ в исследуемой группе характеризовался наличием выраженной ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии (*Ме* количества CD4-лимфоцитов среди всех больных ХОБЛ — 227 кл. / мкл), однако показатели количества CD4-лимфоцитов у лиц с ХОБЛ в качестве единственного респираторного заболевания были существенно выше (*Ме* — 495,5 кл. / мкл) по сравнению со случаями сочетания ХОБЛ с инфекционными БОД (*Ме* — 214,0 кл. / мкл) ($p = 0,014$). У 68,5 % больных ХОБЛ установлены значительные нарушения бронхиальной проходимости со снижением $ОФВ_1 < 50\%$ ^{долж.} (III–IV СК по GOLD); по интегральной оценке ХОБЛ 73,7 % больных отнесены к группе В, остальные 26,3 % — к группе D. Таким образом, выявленные признаки ХОБЛ у больных ВИЧ-инфекцией свидетельствуют о более неблагоприятном ее течении.

Заключение

По результатам исследования сделано заключение о том, что дальнейшее междисциплинарное изучение проблемы коморбидности ВИЧ-инфекции и ХОБЛ, в т. ч. в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и ХОБЛ, обосновано социально-экономической значимостью обеих нозологий.

Литература

- Lerner A.M., Eisinger R.W., Fauci A.S. Comorbidities in persons with HIV: The lingering challenge. *JAMA*. 2020; 323 (1): 19–20. DOI: 10.1001/jama.2019.19775.
- Fitzpatrick M.E., Kunisaki K.M., Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32 (3): 277–292. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001712.
- Lalloo U.G., Pillay S., Mngqibisa R. et al. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology*. 2016; 21 (7): 1166–1172. DOI: 10.1111/resp.12806.
- Collini P., Morris A. Maintaining lung health with longstanding HIV. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (1): 31–38. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000221.
- Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
- de Miguel-Díez J., López-de-Andrés A., Jiménez-García R. et al. Trends in epidemiology of COPD in HIV-infected patients in Spain (1997–2012). *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0166421. DOI: 10.1371/journal.pone.0166421.
- Bernecker C., West T.B., Mansmann G. et al. Hypercortisolism caused by ritonavir associated inhibition of CYP 3A4 under inhalative glucocorticoid therapy. 2 case reports and a review of the literature. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2012; 120 (3): 125–127. DOI: 10.1055/s-0031-1297993.
- EACS Guidelines. Version 10.0. November 2019. Available at: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf [Accessed: June 24, 2021].
- Makinson A., Hayot M., Eymard-Duvernay S. et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 828–831. DOI: 10.1183/09031936.00154914.
- Ханин А.Л., Шабина О.П., Викторова И.Б. Болезни органов дыхания в промышленном регионе Сибири: анализ заболеваемости на примере Кемеровской области. *Вестник современной клинической медицины*. 2019; 12 (3): 47–53. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).47-53.
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: June 24, 2021].
- Madeddu G., Fois A.G., Calia G.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013; 41 (2): 347–353. DOI: 10.1007/s15010-012-0330-x.
- Bigna J.J., Kenne A.M., Asangbeh S.L., Sibetcheu A.T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018; 6 (2): e193–202. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30451-5.
- Crothers K., Huang L., Goulet J.L. et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.201006-0836OC.
- Maitre T., Cottenet J., Beltramo G. et al. Increasing burden of non-infectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800359. DOI: 10.1183/13993003.00359-2018.
- Боровицкий В.С., Овчинникова Е.В., Халявина А.А. и др. Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России в Кировской области. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 715–718. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-715-718.
- Besutti G., Santoro A., Scaglioni R. et al. Significant chronic airway abnormalities in never-smoking HIV-infected patients. *HIV Med.* 2019; 20 (10): 657–667. DOI: 10.1111/hiv.12785.
- Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 583–592. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7.
- Gingo M.R., Morris A., Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2013; 34 (2): 273–282. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.02.002.
- Risso K., Guillouet-de-Salvador F., Valerio L. et al. COPD in HIV-infected patients: CD4 cell count highly correlated. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169359. DOI: 10.1371/journal.pone.0169359.
- Tashkin D.P. Heroin smoking and COPD: A case for targeted screening srirometry. *Chest*. 2019. 155 (2): 247–248. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1039.

Поступила: 15.11.20
Принята к печати: 26.03.21

References

- Lerner A.M., Eisinger R.W., Fauci A.S. Comorbidities in persons with HIV: The lingering challenge. *JAMA*. 2020; 323 (1): 19–20. DOI: 10.1001/jama.2019.19775.
- Fitzpatrick M.E., Kunisaki K.M., Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32 (3): 277–292. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001712.
- Lalloo U.G., Pillay S., Mngqibisa R. et al. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology*. 2016; 21 (7): 1166–1172. DOI: 10.1111/resp.12806.
- Collini P., Morris A. Maintaining lung health with longstanding HIV. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (1): 31–38. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000221.
- Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
- de Miguel-Díez J., López-de-Andrés A., Jiménez-García R. et al. Trends in epidemiology of COPD in HIV-infected patients in Spain (1997–2012). *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0166421. DOI: 10.1371/journal.pone.0166421.
- Bernecker C., West T.B., Mansmann G. et al. Hypercortisolism caused by ritonavir associated inhibition of CYP 3A4 under inhalative glucocorticoid therapy. 2 case reports and a review of the literature. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2012; 120 (3): 125–127. DOI: 10.1055/s-0031-1297993.
- EACS Guidelines. Version 10.0. November 2019. Available at: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf [Accessed: June 24, 2021].
- Makinson A., Hayot M., Eymard-Duvernay S. et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 828–831. DOI: 10.1183/09031936.00154914.
- Khanin A.L., Shabina O.P., Viktorova I.B. [Respiratory diseases in industrial region of Siberia: morbidity analysis on the example of the Kemerovo region]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2019; 12 (3): 47–53. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).47-53 (in Russian).
- Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf [Accessed: June 24, 2021] (in Russian).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: June 24, 2021].
- Madeddu G., Fois A.G., Calia G.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013; 41 (2): 347–353. DOI: 10.1007/s15010-012-0330-x.
- Bigna J.J., Kenne A.M., Asangbeh S.L., Sibetcheu A.T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018; 6 (2): e193–202. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30451-5.
- Crothers K., Huang L., Goulet J.L. et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.201006-0836OC.
- Maitre T., Cottenet J., Beltramo G. et al. Increasing burden of non-infectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800359. DOI: 10.1183/13993003.00359-2018.

17. Borovitskiy V.S., Ovchinnikova E.V., Khalyavina A.A et al. [Chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected individuals serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service in Kirov region]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 715–718. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-715-718 (in Russian).
18. Besutti G., Santoro A., Scaglioni R. et al. Significant chronic airway abnormalities in never-smoking HIV-infected patients. *HIV Med*. 2019; 20 (10): 657–667. DOI: 10.1111/hiv.12785.
19. Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (7): 583–592. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7.
20. Gingo M.R., Morris A., Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin. Chest Med*. 2013; 34 (2): 273–282. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.02.002.
21. Risso K., Guillouet-de-Salvador F., Valerio L. et al. COPD in HIV-infected patients: CD4 cell count highly correlated. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169359. DOI: 10.1371/journal.pone.0169359.
22. Tashkin D.P. Heroin smoking and COPD: A case for targeted screening spirometry. *Chest*. 2019. 155 (2): 247–248. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1039.

Received: November 15, 2020

Accepted for publication: March 26, 2021

Информация об авторах / Author Information

Викторова Ирина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3843) 45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>)

Irina B. Viktorova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Phthisiopulmonary Department, Novokuznetsk state Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (3843) 45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>)

Ханин Аркадий Лейбович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3843) 45-42-19; e-mail: prof.khanin@yandex.ru

Arkadiy L. Khanin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Phthisiopulmonary Department, Novokuznetsk state Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (3843) 45-42-19; e-mail: prof.khanin@yandex.ru

Зимина Вера Николаевна — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 365-25-33; e-mail: vera-zim@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726-9022>)

Vera N. Zimina, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 365-25-33; e-mail: vera-zim@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726-9022>)

Дадька Инна Валентиновна — к. м. н., заведующая терапевтическим отделением Новокузнецкого филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»; тел.: (3843) 71-00-75; e-mail: innad2208@mail.ru

Inna V. Dadyka, Candidate of Medicine, Head of the therapeutic department, Novokuznetsk branch of the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Academician L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary”; tel.: (3843) 71-00-75; e-mail: innad2208@mail.ru

Горяева Мария Олеговна — врач-терапевт Новокузнецкого филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»; тел.: (3843) 71-00-75; e-mail: gormarija@yandex.ru

Marija O. Gorjaeva, Therapist, Novokuznetsk branch of the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Academician L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary”; tel.: (3843) 71-00-75; e-mail: gormarija@yandex.ru

Участие авторов

Викторова И.Б. — идея и дизайн исследования, обработка материала, написание текста

Ханин А.Л. — редактирование

Зимина В.Н. — курирование, редактирование

Дадька И.В. — сбор материала

Горяева М.О. — сбор материала

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

Authors Contribution

Viktorova I.B. — study concept and design, processing of the material, writing the manuscript

Khanin A.L. — editing

Zimina V.N. — supervising, editing

Dadyka I.V. — collection of the material

Goryaeva M.O. — collection of the 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.

Особенности микрофлоры аутопсийного материала, полученного от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

А.В. Жестков, А.В. Лямин, Ю.Л. Кецко, М.О. Золотов ✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Согласно данным литературы, поражение легочной ткани выявляется у 25–60 % инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а самым распространенным оппортунистическим заболеванием у больных этой группы являются пневмонии различного генеза. У ВИЧ-положительных пациентов отмечается широкий микробиологический пейзаж возбудителей пневмонии. **Целью** исследования явилось определение структуры микрофлоры аутопсийного материала, полученного из легких ВИЧ-инфицированных умерших. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 83 образцов аутопсийного материала, поступившего от больных с ВИЧ-инфекцией и 27 образцов от ВИЧ-отрицательных пациентов. Умершие получали лечение внебольничной пневмонии в пульмонологических отделениях стационаров Самары. В связи с большим разнообразием микроорганизмов, высеянные из аутопсийного материала, были разделены на следующие группы: энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОб), энтерококки, стафилококки, стрептококки и коринебактерии. Группа грибов разделена на 2 подгруппы – *Candida spp.* (1-я) и другие виды (2-я). Обследование на пневмоцистную инфекцию, *Mycobacterium tuberculosis*, а также нетуберкулезные микобактерии не проводилось. **Результаты.** У 39,2 % ВИЧ-инфицированных пациентов выявлены энтеробактерии, у 27,3 % – НФГОб, у 19,6 % – энтерококки, у 4,2 % – *Staphylococcus spp.*, у 0,7 % – коринебактерии и стрептококки. Грибы рода *Candida* выявлены в 6,3 %, остальные – в 2,0 % случаев. У ВИЧ-отрицательных пациентов частота встречаемости энтеробактерий и НФГОб составила 26,2 %, *Enterococcus spp.* – 21,4 %, стафилококков – 7,1 %, стрептококков – 2,4 %, *Candida spp.* – 16,7 %. Выявлено достоверное увеличение частоты выделения энтеробактерий из аутопсийного материала ВИЧ-инфицированных пациентов. Показана важная роль НФГОб как возбудителя инфекционных поражений легочной ткани. При этом у ВИЧ-положительных пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы статистически подтверждено увеличение высева энтеробактерий, хотя эти возбудители не всегда выявляются в мокроте, а обнаруживаются только при аутопсийном исследовании легочной ткани. **Заключение.** Показаны особенности диагностики и лечения пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым иммунодефицитом – увеличение периодичности посевов мокроты, сокращение количества ошибок на преаналитическом этапе сбора биоматериала, надлежащие условия транспортировки его в бактериологическую лабораторию, улучшение качества анализа материала. Также необходима настороженность при возможных выявлении в качестве возбудителей грамотрицательной флоры и смене возбудителя инфекционного процесса в легочной ткани.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, пневмония, аутопсийный материал, энтеробактерии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Жестков А.В., Лямин А.В., Кецко Ю.Л., Золотов М.О. Особенности микрофлоры аутопсийного материала, полученного от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 483–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-483-489

Microflora of autopsy material from HIV-infected patients

Aleksander V. Zhestkov, Artem V. Lyamin, Yuri L. Ketsko, Maksim O. Zolotov ✉

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

According to literature, lungs are affected in 25 – 60% of HIV-infected individuals. The most common opportunistic disease in this group of patients is pneumonia of various etiology. HIV-positive patients show a wide microbiological landscape of pneumonia pathogens. **The aim** of the study was to determine the structure of the microflora of autopsy material obtained from the lungs of HIV-infected patients. **Methods.** 83 samples of autopsy material from patients with HIV infection and 27 samples from HIV-negative patients were analyzed. The deceased were treated in the pulmonary departments of Samara with a diagnosis of community-acquired pneumonia. Due to the large variety of microorganisms recovered from the autopsy material, the microorganisms were divided into several groups: Enterobacteria, non-fermentative gram-negative bacteria, *Enterococci*, *Staphylococci*, *Streptococci*, and *Corynebacteria*. The fungi were divided into two subgroups. The first included *Candida spp.*, the second included other types of fungi. The tests for pneumocystis infection, *Mycobacterium tuberculosis*, and non-tuberculosis mycobacteria were not performed. **Results.** *Enterobacteria* were found in 39.2%, non-fermentative gram-negative bacteria – in 27.3% and *Enterococci* – in 19.6% of the HIV-infected patients. *Staphylococcus spp.* were found in 4.2%, and *Corynebacteria* and *Streptococci* in 0.7% of those patients. *Candida spp.* accounted for 6.3%, other fungi were found in 2.0% of cases. *Enterobacteria* and non-fermentative gram-negative bacteria were found in 26.2% of HIV-negative patients. *Enterococcus spp.* – 21.4%, *Staphylococci* – 7.1%, *Streptococci* – 2.4% of those patients. *Candida spp.* 16.7% were found in 16.7% of HIV-negative patients. *Enterobacteria* were found significantly more often in the autopsy material from HIV-infected patients. The study shows the high importance of gram-negative flora as a causative agent of infectious lesions of the lung tissue. At the same time, we statistically confirmed an increase in prevalence of *Enterobacteria* in HIV-positive patients. Although these pathogens are not always detected in the sputum from HIV-infected patients with bronchopulmonary disorders, they are detected only by autopsy examination of the lung tissue. **Conclusion.** Diagnosis and treatment of pneumonia in HIV-infected patients with severe immunodeficiency have a few specific features, such as increasing the frequency of sputum

culture, reducing the number of errors at the preanalytical stage of collecting the biomaterial, ensuring proper conditions for its transportation to a bacteriological laboratory, improving the quality of analysis. The physicians should be aware of the possible detection of gram-negative flora as a causative agent of lung infections and the possible change of the causative agent.

Key words: human immunodeficiency virus, pneumonia, autopsy material, *Enterobacteriaceae*.

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

For citation: Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ketsko Yu.L., Zolotov M.O. Microflora of autopsy material from HIV-infected patients. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 483–489 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-483-489

При обращении населения в медицинские учреждения жалобы на поражения органов дыхания являются ведущими [1]. В странах Евросоюза среднегодовая заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) среди взрослых составляет 1,07–1,20 на 1 000 населения в год, а в старших возрастных группах — 14 на 1 000 человеко-лет. Показатели первичной заболеваемости на территории Содружества независимых государств свидетельствуют о значительном росте заболеваемости болезнями органов дыхания [2]. В Российской Федерации за 2015 г. первичная заболеваемость болезнями органов дыхания увеличилась на 1,3 % (338 случаев на 1 000) [3].

Поражения респираторного тракта протекают особенно тяжело на фоне иммунодефицитных состояний, вызванных, например, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Клиническими проявлениями СПИД, приводящими к гибели инфицированного человека, являются оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы [4].

Пандемия ВИЧ-инфекции, начавшаяся в конце 1970-х годов прошлого столетия как болезнь определенных групп и общественных сообществ, постепенно охватила все регионы мира [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. За все время наблюдения > 35 млн человек умерли в результате поражения ВИЧ и сопутствующих заболеваний. На конец 2017 г. в мире насчитывались примерно 36,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией, в 2017 г. ВИЧ-инфекцией заразились 1,8 млн [6].

За последние десятилетия в РФ отмечается неуклонный рост больных ВИЧ. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России за период с января по октябрь 2018 г. составил 48,66 случая на 100 тыс. [7]. При этом у ВИЧ-положительных лиц отмечается высокая частота заболеваний органов дыхания. Так, по данным литературы, поражения легких отмечаются у 25–60 % ВИЧ-инфицированных. По мере усугубления иммунодефицита риск поражения легких возрастает, при этом значительно ухудшается долгосрочный прогноз. Поэтому пневмония, возникающая чаще 1 раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием [5].

При внедрении современных методов лечения ВИЧ-положительных лиц изменилась эпидемиология основных возбудителей, вызывающих заболевания легких [8], однако лидирующими нозологиями остаются туберкулез, пневмоцистная и бактериальная ВП [9–11]. Выявлена зависимость между уровнем CD4⁺-лимфоцитов и нозологией поражения респираторного тракта. Так, при содержании в крови CD4⁺-лимфоцитов 500–200 кл. / мл регистрируются случаи бактериальной пневмонии и туберкулеза легких, а при их снижении < 200 кл. / мл — цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [12].

Развитие бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов является независимым фактором риска прогрессирования иммунодефицита и приводит к увеличению смертности [10]. При этом отсутствует четко выраженная взаимосвязь между иммунодефицитом и снижением частоты бактериальных пневмоний на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) [13].

У ВИЧ-положительных пациентов выявляется широкий микробиологический пейзаж возбудителей пневмонии. По данным литературы, при количестве CD4⁺-лимфоцитов в крови > 200 кл. / мл наиболее частыми возбудителями заболевания являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. При количестве CD4⁺-лимфоцитов < 200 кл. / мл, наряду с перечисленными микроорганизмами, возрастает этиологическое значение *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycobacterium kansasii*. У 10–30 % больных возбудителей пневмонии бывает несколько, одним из которых может быть *P. carinii* [14].

На фоне ВИЧ-инфекции наиболее частыми возбудителями ВП оказываются пневмококки, *H. influenzae*, *S. aureus* и *M. catarrhalis* по сравнению с таковыми при нормальном иммунном статусе и отсутствии наркотической зависимости. На поздних стадиях, когда количество CD4⁺-лимфоцитов не превышает 100 кл. / мл периферической крови, в качестве причины пневмонии выделяется *Pseudomonas spp.* [15].

По данным зарубежных источников, наиболее часто встречающимся бактериальным агентом, вызывающим пневмонию у иммунокомпрометированных пациентов, является *S. pneumoniae*, за которым следуют грамотрицательные бактерии, включая *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *L. pneumophila* [16]. Однако в литературе отсутствует информация о роли других микроорганизмов, в частности, энтеробактерий.

В связи с большим числом госпитализаций ВИЧ-инфицированных пациентов с диагнозом ВП и часто низкой эффективностью терапии у таких больных

следует обратить внимание на микробиологический пейзаж аутопсийного материала легких, полученного от больных с ВИЧ-инфекцией.

Целью исследования явилось определение структуры микрофлоры аутопсийного материала, полученного из легких ВИЧ-инфицированных умерших.

Материалы и методы

Проанализированы данные образцов аутопсийного материала ($n = 110$: 66 % — лица мужского пола, 34 % — женского; возраст — 25–80 лет; средний возраст на момент смерти — $45,12 \pm 13,79$ года), поступивших в микробиологическую лабораторию в 2016–2018 гг. Материал получен от больных ВИЧ III, IVA и IVB стадий согласно классификации В.И.Покровского (2001). Диагноз ВИЧ-инфекция подтвержден методом иммуноблоттинга ($n = 83$). ВИЧ-отрицательные больные ($n = 27$) включены в контрольную группу.

По результатам последнего анализа крови медиана уровня CD4⁺-лимфоцитов ВИЧ-положительных пациентов, материал от которых поступил в бактериологическую лабораторию, составил 21 кл. / мл крови (25-й перцентиль — 7,5; 75-й перцентиль — 96,5). По данным ретроспективного анализа, антиретровирусную терапию (АРВТ) в течение ≥ 3 мес. получали только 5 из 83 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Умершие получали лечение ВП в пульмонологических отделениях стационаров Самары.

Сбор аутопсийного материала проведен в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). После пробоподготовки материал засеивался на плотные питательные среды — кровяной, шоколадный агар, агар Сабуро, универсальные хромогенные среды. Культивирование проводилось в аэробных условиях при температуре 37 °C в течение 48 ч. Выросшие микроорганизмы идентифицировались с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии. Всего выделены и идентифицированы 189 штаммов микроорганизмов.

Высеянные из аутопсийного материала разнообразные микроорганизмы разделены на следующие группы:

- энтеробактерии (*Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и др.);
 - неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*);
 - энтерококки;
 - стафилококки;
 - стрептококки;
 - коринебактерии.
- Группа грибов разделена на 2 подгруппы:
- 1-я — грибы рода *Candida*;
 - 2-я — другие виды грибов (*Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*).

Обследование на пневмоцистную инфекцию, *Mycobacterium tuberculosis*, а также нетуберкулезные микобактерии не проводилось.

Дизайн статистического исследования. Признаки исследованы на репрезентативность выборки по кри-

терию Шапиро–Уилка — возраст, ВИЧ-статус, длительность АРВТ, стадия ВИЧ, стаж ВИЧ, возбудители (суммарно — $p < 0,001–0,0001$). Возбудители после кодировки в категориальные номинальные зависимые переменные были исследованы на степень взаимозависимости с исследуемыми признаками. Методом логистической регрессии рассчитаны следующие показатели:

- AUC (*Area under the ROC curve*) — площадь под кривой;
- SE (*Standard Error*) — стандартная ошибка;
- 95%-ный доверительный интервал (ДИ);
- уровень значимости взаимосвязи (p);
- чувствительность;
- специфичность.

Статистические сравнения AUC для каждого параметра выполнены с помощью тестов *DeLong* и *Binomial exact* пакета программного обеспечения SPSS 19.0 [17].

Результаты

Из аутопсийного материала легких, полученного от умерших ВИЧ-инфицированных, в 52 % случаев выделена ассоциация из нескольких микроорганизмов, 1 возбудитель выделен только в 42 % случаев, у 6 % умерших роста микроорганизмов не обнаружено. У 44 % умерших ВИЧ-отрицательных больных выделено несколько микроорганизмов, у 52 % в легких присутствовал 1 возбудитель. В 4 % случаев у пациентов без ВИЧ-инфекции роста микрофлоры не выявлено.

Генерализованный инфекционный процесс в аутопсийном материале выявлен у 2 (7 %) умерших без ВИЧ-инфекции, при этом отмечено сочетанное поражение легких и сердца. При ВИЧ-инфекции поражение нескольких органов встречалось в 13 (15 %) случаях, при этом микроорганизмы высевались из разных органов (легкие, сердце, печень, селезенка).

Микробиологический анализ мокроты при жизни проведен у 21 ВИЧ-инфицированного, при этом выявлено 25 штаммов микроорганизмов, в то время как при изучении аутопсийного материала обнаружено 43 возбудителя. Совпадение в структуре микрофлоры отмечено в 7 (33,3 %) случаях. В 14,3 % случаев из обоих видов материала выделена *Klebsiella pneumoniae*, в 4,8 % — *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Таким образом, энтеробактерии выделены из материала обоих видов у 29,1 % умерших.

Из ВИЧ-отрицательных пациентов ($n = 8$), у которых материал собран прижизненно и посмертно, микрофлора совпала в 5 (62,5 %) случаях. В 50,0 % случаев выделена *K. pneumoniae*, в 1 — совпадение по грибом рода *Candida*.

При исследовании аутопсийного материала легких в группе ВИЧ-инфицированных выявлена различная частота встречаемости микроорганизмов. Так, чаще всего встречались энтеробактерии — 39,2 %, НФГОБ — 27,3 % и энтерококки — 19,6 %. *Staphylococcus spp.* высеяны в 4,2 % случаев, а коринебактерии и стрептококки — в 0,7 %. При этом встречались как 1 возбудитель, так и ассоциации микроорганизмов.

На долю грибов рода *Candida* приходилось 6,3 %, остальные грибы встречались в 2,0 % случаев. При этом у 5 из 83 пациентов роста не выявлено (рис. 1).

Из многочисленных микроорганизмов, входящих в семейство *Enterobacteriaceae*, у ВИЧ-инфицированных выделены *Klebsiella spp.* (54,2 %), *Escherichia spp.* (25,4 %), *Enterobacter spp.* (17,0 %), *Serratia spp.* (1,7 %), *Raoultella spp.* (1,7 %).

При анализе результатов, полученных от ВИЧ-отрицательных умерших, выявлена одинаковая частота встречаемости энтеробактерий и НФГОБ — 26,2 %. *Enterococcus spp.* выявлены в 21,4 %, стафилококки — в 7,1 %, стрептококки — в 2,4 %, *Candida spp.* — в 16,7 % случаев. Другие патогенные грибы, как и коринебактерии, в материале, полученном от ВИЧ-отрицательных умерших, не обнаружены. В легких 1 умершего роста микроорганизмов не выявлено (рис. 2, 3).

При сравнении микрофлоры выявлено увеличение частоты встречаемости энтеробактерий в аутопсийном материале больных с ВИЧ-инфекцией, а также преобладание грибов рода *Candida* — у ВИЧ-отрицательных умерших (см. рис. 3).

По данным анализа выявлено достоверное увеличение частоты выделения из аутопсийного материала ВИЧ-инфицированных энтеробактерий (табл. 1). Также отмечено преобладание энтеробактерий у ВИЧ-инфицированных при поздних стадиях заболевания (табл. 2). Кроме того, в аутопсийном материале легких показаны корреляция между продолжительностью ВИЧ-инфекции и обнаружением грибов рода *Candida* (табл. 3) и зависимость между стадией ВИЧ-инфекции и выделением из аутопсийного материала грибов рода *Candida* (табл. 4).

Обсуждение

По данным литературы, наиболее частыми возбудителями заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*. Отмечается возрастание этиологического значения *P. carinii*, *P. aeruginosa*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *M. kansasii* [14–16]. Однако исследования, по данным которых показан спектр микрофлоры аутопсийного материала, полученного от таких умерших, немногочисленны.

Показана высокая роль грамотрицательной флоры как возбудителя инфекционных поражений легочной ткани, статистически подтверждено увеличение высева энтеробактерий при ВИЧ-положительном статусе, хотя эти возбудители не всегда выявляются в мокроте, полученной от ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы, а обнаруживаются только при аутопсийном исследовании легочной ткани.

Оценка первичного триггера, вызвавшего заболевание, не проводилась. Возможно, первичным инфекционным агентом выступали типичные возбудители пневмонии, а появление энтеробактерий связано с присоединением их к основной флоре в стационарных условиях. Однако в любом случае,

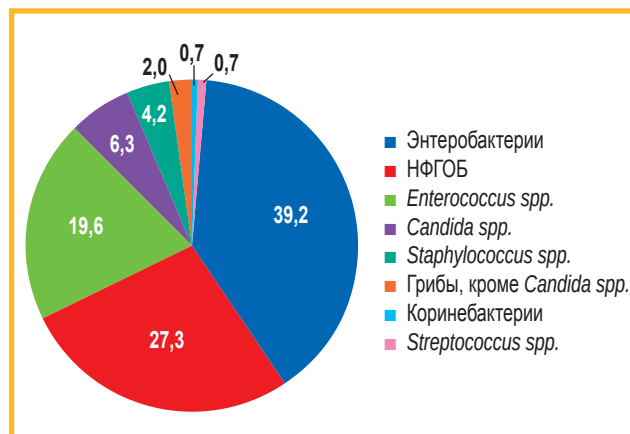


Рис. 1. Основные возбудители пневмонии у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека; %
Примечание: НФГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Figure 1. The main causative agents of pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus, %

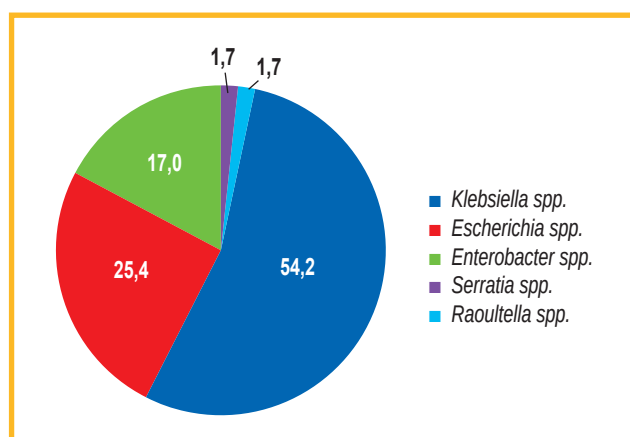


Рис. 2. Структура представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека; %

Figure 2. The structure of bacteria from *Enterobacteriaceae* family isolated from patients infected with the human immunodeficiency virus, %

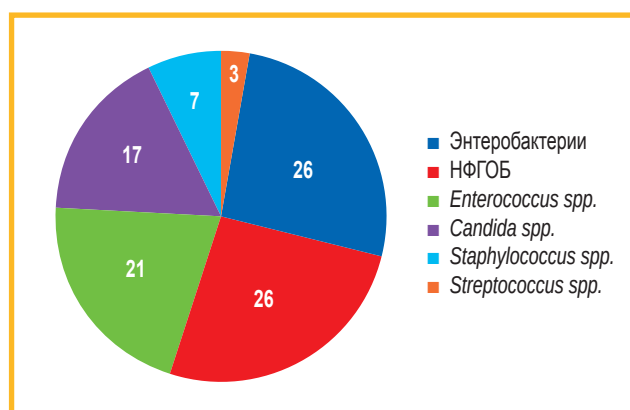


Рис. 3. Основные возбудители пневмонии при отсутствии инфекции вируса иммунодефицита человека; %
Примечание: НФГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Figure 3. The main causative agents of pneumonia in the HIV-negative patients; %

Таблица 1
Результаты логистического анализа показателей (статус иммунодефицита и возбудитель)

Table 1
Results of logistic analysis (immunodeficiency status and pathogen)

Исследуемые микроорганизмы	AUC	SE [17]	Биномиальный точный 95%-ный ДИ	p	Чувствительность	Специфичность
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,605	0,0528	0,507–0,697	0,046	57,83	59,26
НФГОБ	0,540	0,0566	0,443–0,636	0,477		
<i>Enterococcus spp.</i>	0,519	0,0523	0,421–0,615	0,723		
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,519	0,0340	0,422–0,616	0,567		
<i>Streptococcus spp.</i>	0,512	0,0195	0,415–0,609	0,521		
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,506	0,00602	0,409–0,603	0,317		

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; SE (Standard Error) – среднеквадратическая ошибка; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Таблица 2
Результаты логистического анализа показателей (стадия иммунодефицита и возбудитель)

Table 2
Results of logistic analysis (stage of immunodeficiency and pathogen)

Исследуемые микроорганизмы	AUC	SE [17]	Биномиальный точный 95%-ный ДИ	p	Чувствительность	Специфичность
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,500	0,000	0,316–0,684	0,91		
НФГОБ	0,565	0,144	0,376–0,741	0,6519		
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,556	0,0308	0,367–0,733	0,0714		
<i>Streptococcus spp.</i>	0,606	0,126	0,416–0,776	0,3994		
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,671	0,134	0,480–0,828	0,02010	75,00	59,26
<i>Enterococcus spp.</i>	0,514	0,125	0,329–0,696	0,9113		

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; SE (Standard Error) – среднеквадратическая ошибка; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Таблица 3
Результаты логистического анализа показателей (длительность инфицирования вирусом иммунодефицита человека и возбудитель)

Table 3
Results of logistic analysis (duration of infection with human immunodeficiency virus and pathogen)

Исследуемые микроорганизмы	AUC	SE [17]	Биномиальный точный 95%-ный ДИ	p	Чувствительность	Специфичность
Грибы, кроме <i>Candida</i>	0,556	0,0308	0,414–0,691	0,0714		
<i>Candida spp.</i>	0,593	0,0447	0,451–0,725	0,0370	96,30	22,22
Отсутствие роста	0,519	0,0185	0,378–0,657	0,3173		

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; SE (Standard Error) – среднеквадратическая ошибка; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости.

Таблица 4
Результаты логистического анализа показателей (стадия иммунодефицита и возбудитель группы грибов)

Table 4
Results of logistic analysis (stage of immunodeficiency and the fungal causative agent)

Исследуемые микроорганизмы	AUC	SE [17]	Биномиальный точный 95%-ный ДИ	p	Чувствительность	Специфичность
Грибы, кроме <i>Candida spp.</i>	0,500	0,000	0,316–0,684	0,91		
<i>Candida spp.</i>	0,611	0,0408	0,420–0,780	0,0064	100,00	22,22
Отсутствие роста	0,519	0,0185	0,333–0,701	0,317		

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; SE (Standard Error) – среднеквадратическая ошибка; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости.

независимо от того, являются ли представители семейства *Enterobacteriaceae* первичными возбудителями поражения дыхательных путей или это вторичная инфекция, они играют большую роль в развитии фатальных изменений бронхолегочной системы у ВИЧ-инфицированных. Учитывая снижение иммунного статуса, у иммунокомпрометированных пациентов развиваются не только изолированные поражения легких этими возбудителями, но и отмечается склонность к генерализации инфекционного процесса.

Заключение

Таким образом, диагностика и лечение пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым иммунодефицитом имеет особенности — увеличение периодичности посевов мокроты у госпитализированных, уменьшение количества ошибок на преаналитическом этапе сбора биоматериала и надлежащие условия транспортировки его в бактериологическую лабораторию при улучшении качества анализа материала. Врачам важно проявлять настороженность при возможном выявлении в качестве возбудителей грамотрицательной флоры и смене возбудителя инфекционного процесса в легочной ткани. Реализация такого комплекса мер будет способствовать увеличению продолжительности жизни и снижению внутрибольничной летальности ВИЧ-положительных пациентов с тяжелым иммунодефицитным состоянием.

Литература

1. Лещенко И.В. Макролиды и внебольничная пневмония. Право выбора за врачом. *Практическая пульмонология*. 2014; (1): 15–21. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_15.pdf
2. Бобылева Е.С., Горбунов А.Ю., Стародубцева О.И., Вахрушев Я.М. Медико-статистическая характеристика заболеваемости пневмонией в Удмуртской Республике. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (6): 438–443. DOI: 10.20514/2226-67042018-8-6-438-443.
3. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 133–142. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
4. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимина В.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М.; 2014. Доступно на: <https://arvt.ru/sites/default/files/nva-2013-national-clin-recomend-diag-treat-HIV.pdf> [Дата обращения: 24.06.2021].
5. Ватутин Н.Т., Колесников В.С., Тараторина А.А. и др. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (1): 71–76. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76.
6. Всемирная организация здравоохранения. ВИЧ / СПИД. Основные факты. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [Дата обращения: 24.06.2021].
7. Роспотребнадзор. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–октябрь 2018 года. Доступно на: https://www.rosotrebznadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897 [Дата обращения: 24.06.2021].
8. Feldman C., Polverino E., Ramirez J.A., eds. Pulmonary complications of HIV. Norwich: Page Bros Ltd; 2014 [ERS Monographs]. DOI: 10.1183/2312508X.erm6614.
9. Benito N., Moreno A., Miro J.M., Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 730–745. DOI: 10.1183/09031936.00200210.

10. Rosen M.J. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology*. 2008; 13 (2): 181–190. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01167.x.
11. Hull M.W., Phillips P., Montaner J.S.G. Changing global epidemiology of pulmonary manifestation of HIV/AIDS. *Chest*. 2008; 134 (6): 1287–1298. DOI: 10.1378/chest.08-0364.
12. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор). *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (2): 17–25. Доступно на: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/474/453>
13. Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевания легких у больных с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. М.: Литтера; 2017.
14. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Семакина С.М. и др. Случай пневмонии у ВИЧ-инфицированного пациента. *Здравоохранение Чувашии*. 2009; (1): 46–52. Доступно на: https://giduv.com/upload/journal/2009/zdrav_chuv_2009_1.pdf
15. Сабитова Р.Я., Жестков А.В., Алпатова Т.А. Внебольничная пневмония у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией: особенности клинических и лабораторных проявлений. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (3): 23–27. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_3_2012_23.pdf
16. Madeddu G., Fiori M.L., Mura M.S. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (3): 201–207.
17. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44 (3): 837–845. DOI: 10.2307/2531595.

Поступила: 23.02.19
Принята к печати: 28.05.19

References

1. Leshchenko I.V. [Macrolides and community-acquired pneumonia. The right to choose a doctor]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (1): 15–21. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_15.pdf (in Russian).
2. Bobyleva E.S., Gorbunov A.Yu., Starodubtseva O.I., Vakhruшев Ya.M. [The medic-statistical characteristic incidence of pneumonia in the Udmurt Republic]. *Arkhivъ vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (6): 438–443. DOI: 10.20514/2226-67042018-8-6-438-443 (in Russian).
3. Chuchalin A.G. [Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 133–142. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142 (in Russian).
4. Mazus A.I., Kaminskiy G.D., Zimina V.N. et al. [National clinical recommendations about diagnostics and treatment of HIV infection at adults]. Moscow; 2014. Available at: <https://arvt.ru/sites/default/files/nva-2013-national-clin-recomend-diag-treat-HIV.pdf> [Accessed: June 24, 2021] (in Russian).
5. Vatutin N.T., Kolesnikov V.S., Taratorina A.A. et al. [Features of pneumonia in HIV-infected patients]. *Arkhivъ vnutrenney meditsiny*. 2016; 6 (1): 71–76. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76 (in Russian).
6. World Health Organization. [HIV/AIDS. Basic key facts]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [Accessed: June 24, 2021] (in Russian).
7. Rospotrebznadzor. [Infectious incidence in the Russian Federation for January–October, 2018]. Available at: https://www.rosotrebznadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897 [Accessed: June 24, 2021] (in Russian).
8. Feldman C., Polverino E., Ramirez J.A., eds. Pulmonary complications of HIV. Norwich: Page Bros Ltd; 2014. [ERS Monographs]. DOI: 10.1183/2312508X.erm6614.
9. Benito N., Moreno A., Miro J.M., Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 730–745. DOI: 10.1183/09031936.00200210.
10. Rosen M.J. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology*. 2008; 13 (2): 181–190. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01167.x.
11. Hull M.W., Phillips P., Montaner J.S.G. Changing global epidemiology of pulmonary manifestation of HIV/AIDS. *Chest*. 2008; 134 (6): 1287–1298. DOI: 10.1378/chest.08-0364.

12. Puzyrjova L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. [Diseases of respiratory organs at HIV infection (review)]. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8 (2): 17–25. Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/474/453> (in Russian).
13. Mishin V.Yu., Protasov A.D., Zhestkov A.V. [Lung disease in patients with HIV-infection]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a manual: in 3 vol.]. Moscow: Littera; 2017 (in Russian).
14. Musalimova G.G., Saptyerov V.N., Semakina S.M. et al. [Pneumonia in HIV-patient]. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2009; (1): 46–52. Available at: https://giduv.com/upload/journal/2009/zdrav_chuv_2009_1.pdf (in Russian).
15. Sabitova R.Ya., Zhestkov A.V., Alpatova T.A. [Community-acquired pneumonia at patients with drug addiction and HIV-infection: features of clinical and laboratory manifestations]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (3): 23–27. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_3_2012_23.pdf (in Russian).
16. Madeddu G., Fiori M.L., Mura M.S. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2010; 16 (3): 201–207.
17. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44 (3): 837–845. DOI: 10.2307/2531595.

Received: February 23, 2019

Accepted for publication: May 28, 2019

Информация об авторах / Author Information

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Aleksander V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Лямин Артем Викторович — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Artem V. Lyamin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Кецко Юрий Леонидович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реанимации и скорой медицинской помощи Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 276-77-72; e-mail: kezko-motor@mail.ru

Yury L. Ketsko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Care, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (846) 276-77-72; e-mail: kezko-motor@mail.ru

Золотов Максим Олегович — очный аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com

Maksim O. Zolotov — Postgraduate Student, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (927) 718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com

Участие авторов

Жестков А.В. — написание и редактирование текста статьи (25 %)

Лямин А.В. — проведение микробиологического исследования, написание и редактирование текста статьи (25 %)

Кецко Ю.Л. — определение формы подачи исходных данных для статистической обработки, проведение статистической обработки, написание и редактирование текста (25 %)

Золотов М.О. — анализ первичных данных и написание текста статьи (25 %)

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

Authors Contribution

Zhestkov A.V. — writing and editing the text of the article (25%)

Lyamin A.V. — conducting microbiological research, writing and editing the text of the article (25%)

Ketsko Yu.L. — determination of the form of submission of initial data for statistical processing, statistical processing, writing and editing of text (25%)

Zolotov M.O. — analysis of primary data and writing the text of the article (25%)

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.

Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций

Н.В.Изможерова¹ ✉, А.А.Попов¹, Э.Р.Прокопьева², А.А.Курындина¹, Е.И.Гаврилова¹, Н.В.Тагильцева¹, М.А.Шамбатов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»: 620149, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 34

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) — одно из наиболее распространенных заболеваний нижних дыхательных путей. Рост заболеваемости ВП сопряжен с периодами эпидемий острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). **Целью** работы явилась оценка клинико-эпидемиологических особенностей ВП у пациентов, госпитализированных в стационар в период эпидемии ОРВИ. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни пациентов ($n = 208$) — данные анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Тяжесть ВП определялась при помощи шкалы оценки степени тяжести ВП и выбора места лечения пациента по шкале CRB-65 и критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). **Результаты.** Отмечено, что 75 % пациентов с ВП были трудоспособного возраста, у всех выявлены признаки ОРВИ. При диагностике мазков из полости носа обнаружены вирусы гриппа типа А: H1N1 — у 5 (83,3 %) и H3N2 — у 1 (16,7 %); 195 (93,75 %) пациентов не были вакцинированы против гриппа. Рентгенологически чаще выявлялись односторонняя (81,7 %) и долевая (55,8 %) пневмония; у 93,2 % пациентов наблюдалось нетяжелое течение ВП по шкале CRB-65. Критерии ССВР выявлены в 88 (42,3 %), сопутствующая патология как фактор риска (ФР) неблагоприятного течения ВП — в 89 (42,8 %) случаях. При бактериологическом исследовании мокроты чаще обнаруживался *Streptococcus pneumoniae* — 23 (38,9 %). Наиболее часто в стационаре использовались следующие антибактериальные препараты (АБП): цефтриаксон — у 206 (99 %), макролиды — у 188 (90,4 %), фторхинолоны — у 94 (45,2 %) больных. В качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) применялся цефтриаксон + макролид — у 186 (89,4 %), цефтриаксон — у 16 (7,7 %), левофлоксацин — у 6 (2,9 %) пациентов. В 37,5 % случаев произведена смена одного АБП на другой, в 88,5 % — добавлены фторхинолоны. Продолжительность курсов АБТ составила 10 (8–13) дней. **Заключение.** Наиболее частым возбудителем ВП являлся *Streptococcus pneumoniae*. Диагностика мазков методом полимеразной цепной реакции проводилась только у 6 больных ОРВИ, что не позволяет оценить роль вирусов и вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии ВП. Несмотря на нетяжелое течение ВП у большинства пациентов, все госпитализации в стационар являлись обоснованными наличием множественных ФР неблагоприятного прогноза ВП и эпидемиологических показаний. В качестве стартовой терапии ВП большинство пациентов получали комбинацию цефалоспоринов III поколения и макролидов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, острые респираторные вирусные инфекции, госпитализация, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие. Пациентами при поступлении в стационар подписано информированное согласие.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург» за предоставленные истории болезни пациентов, необходимые для написания данной статьи.

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Прокопьева Э.Р., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Тагильцева Н.В., Шамбатов М.А. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 490–498. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-490-498

Clinical and epidemiological features of community-acquired pneumonia during an epidemic of respiratory viral infection

Nadezhda V. Izmozherova¹ ✉, Artem A. Popov¹, Elmira R. Prokopenko², Anna A. Kuryndina¹, Elena I. Gavrilova¹, Natalia V. Tagiltseva¹, Muraz A. Shambatov¹

¹ Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution «Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg»: ul. Serafimy Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common lower respiratory tract diseases. An increase in the CAP incidence has been reported to be associated with epidemics of acute respiratory viral infections (ARVI). **Aim.** Assess clinical and epidemiological features of CAP in patients admitted to hospital during an ARVI epidemic. **Methods.** A cross-sectional study included 208 patient records. Medical history, physical examination, laboratory and imaging data were analyzed. CAP severity was assessed by CRB-65 scale and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria. **Results.** Most CAP patients (75%) were of active working age; all presented signs of ARVI upon admission. Nasal mucosa diagnostic smears have revealed type A influenza viruses: H1N1 — 5 (83.3%) and H3N2 — 1 (16.7%) cases. 195 (93.8%) patients were not vaccinated

against influenza. X-rays showed that unilateral (81.7%) and lobular pneumonia (55.8%) were the most common CAP types. 93.2% patients had non-severe CAP, according to CRB-65. But 88 (42.3%) subjects qualified for SIRS upon admission. Concomitant conditions as risk factors of an adverse course of CAP were present in 89 patients (42.8%). Sputum analysis, if available, most frequently identified *Streptococcus pneumoniae* (23 cases or 38.9%) as a causative agent. Antibacterial drugs (ABD) used to treat CAP were ceftriaxone 206 (99%), macrolides 188 (90.4%), and fluoroquinolones 94 (45.2%). The initial antibacterial treatment regimens were: 186 (89.4%) prescriptions of ceftriaxone + macrolides, 16 (7.7%) prescriptions of ceftriaxone alone, and 6 (2.9%) prescriptions of levofloxacin. A switch between ABDs was reported in 78 (37.5%) cases, including 61 switches to fluoroquinolones. The median ABD administration duration was 10 (8 – 13) days. **Conclusion.** Most of the hospitalized CAP patients were of working age and not vaccinated against influenza. *Streptococcus pneumoniae* was the most common causative agent. PCR (polymerase chain reaction) smear analysis was performed only in 6 patients with ARVI, which does not allow us to assess the role of viruses and viral-bacterial associations in the etiology of CAP. In spite of non-severe CAP, all hospitalizations were justified, due to multiple risk factors of unfavorable prognosis of CAP and epidemiological factors. Most patients received a combination of generation 3 cephalosporins and macrolides as the initial therapy for CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, acute respiratory viral infections, hospitalization, antibacterial treatment.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Informed consent. The patients signed an informed consent upon admission to the hospital.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the archive staff at Central City Clinical Hospital No.6 for providing patient medical records necessary for writing this article.

For citation: Izmozherova N.V., Popov A.A., Prokopenko E.R., Kuryndina A.A. Gavrilova E.I., Tagiltseva N.V., Shambatov M.A. Clinical and epidemiological features of community-acquired pneumonia during an epidemic of respiratory viral infection. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 490–498 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-490-498

Внебольничная пневмония (ВП) — одно из наиболее распространенных заболеваний нижних дыхательных путей, поражающее ежегодно > 1 000 на 100 тыс. взрослого населения мира [1]. Рост заболеваемости пневмонией сопряжен с периодами эпидемий гриппа и других респираторных вирусных инфекций [2, 3]. Опасность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется их способностью провоцировать как вирусную пневмонию, так и вторичные бактериальные осложнения, такие как пневмония, отит, менингит. Кроме того, около 80 % случаев обострения бронхиальной астмы (БА) и 20–60 % — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) провоцируются ОРВИ, что нередко является причиной госпитализации пациентов [4].

На фоне ОРВИ возможны осложнения со стороны верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хроническими заболеваниями печени и почек, онкологическими заболеваниями. При вирусных (гриппозных) или вирусно-бактериальных пневмониях, как правило, отмечается тяжелое течение, они часто осложняются деструкцией легочной ткани и нередко являются причиной летального исхода. По данным ряда исследований, около 20 % больных ВП нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36 % — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [5–7].

Целью исследования явилась оценка клинико-эпидемиологических особенностей ВП у пациентов, госпитализированных в круглосуточный терапевтический стационар в период эпидемии ОРВИ.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование историй болезни пациентов ($n = 208$: 99 (47,6 %) женщин, 109 (52,4 %) мужчин), из них 156 (75 %) — трудоспособного возраста (медиана (Me) возраста — 43 (31–63) года: Me возраста женщин — 46 (32–64) лет, мужчин — 38 (30–58) лет). Постоянно трудоустроен 91 (43,8 %) пациент, 46 (22,1 %) — безработные, 19 (9,1 %) — сту-

денты. Среди госпитализированных в терапевтический стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург» по поводу ВП в период с декабря 2018 г. по март 2019 г. 52 (25 %) пациента — пенсионного возраста.

Проанализированы сроки первичного обращения за медицинской помощью, верификации диагноза и госпитализации, данные анамнезов заболевания и жизни, результаты обследования — общий осмотр, температура тела, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация крови (SpO_2 , %), измеренная методом пульсоксиметрии. При этом степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по уровню SpO_2 следующим образом: при SpO_2 90–94 % устанавливалась I степень ДН, при 75–89 % — II, > 75 % — III степень.

Оценивались показатели лабораторных анализов — развернутый общий и биохимический анализы крови (билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, фибриноген, сыровоточный уровень С-реактивного белка (СРБ)), посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП), вирусологическое исследование мазков из полости носа и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводились инструментальные обследования — рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) в передней прямой и боковой проекциях, электрокардиография в стандартных отведениях.

Тяжесть пневмонии оценивалась при помощи критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [8, 9] и шкалы CRB-65, которая включает следующие параметры (1 параметр — 1 балл):

- С — наличие признаков нарушения сознания;
- R — ЧДД ≥ 30 в минуту;
- В — систолическое (САД) < 90 мм рт. ст. или диастолическое (ДАД) АД ≤ 60 мм рт. ст.;
- 65 — возраст пациента не моложе 65 лет.

Оценка 0 баллов соответствует нетяжелому течению ВП, при котором требуется амбулаторное лечение, при оценке 1–2 балла (кроме оценки 1 балл, которому соответствовал возраст пациента старше 65 лет как единственный параметр) требуется наблюдение и оценка в стационаре; при оценке 3–4 балла необходима неотложная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, также по мере увеличения общей суммы баллов возрастает риск неблагоприятного исхода ВП [7].

Для диагностики ССВР требовалось ≥ 2 критериев:

- лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ или гипотермия $< 36^\circ\text{C}$;
- ЧСС > 90 в минуту;
- ЧДД > 30 в минуту;
- изменение количества лейкоцитов ($< 4,0 \times 10^9 / \text{л}$, или $> 12,0 \times 10^9 / \text{л}$, или $> 10\%$ палочкоядерных форм лейкоцитов) [8].

Статистическая обработка данных проводилась в среде *Statistica 13.0.* (лицензия № JPZ9041805602 ARCN25ACD-6). Данные представлены в виде *Me*, 25-го и 75-го перцентилей. Значимость различий выборок оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия признавались статистически значимыми при достижении уровня доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов с пневмонией выявлены клинические признаки ОРВИ, в т. ч. у 7 (3,4 %) больных – признаки гриппа. ПЦР-диагностика мазков из полости носа и ротоглотки проведена только у пациентов с признаками гриппозной инфекции ($n = 6$), при этом

у всех подтвержден диагноз грипп, лишь в 1 случае установленный клинически. По результатам исследования выявлены вирусы сезонного гриппа типа А: H1N1 – swine pdm09 («свиной грипп») – в 5 (83,3 %) случаях, H3N2 («гонконгский грипп») – в 1 (16,7 %).

Вакцинация против гриппа в текущем сезоне проведена только у 13 (6,25 %) госпитализированных, остальные 195 (93,75 %) пациентов не прививались, ни один из пациентов с верифицированным вирусом гриппа ранее не вакцинировался.

По данным РГ ОГК, в 47 (22,6 %) случаях выявлена моноsegmentарная пневмония, в 45 (21,6 %) – полиsegmentарная, в 116 (55,8 %) – долевая, в т. ч. в 3 – абсцедирующая. У 170 (81,7 %) пациентов установлен односторонний характер поражения, у 38 (18,3 %) – двусторонний.

Me срока до подтверждения ВП и госпитализации составила 5 (3–7) дней с момента начала заболевания.

При оценке госпитализированных по шкале CRB-65 0 баллов набрали 139 (66,8 %) пациентов, 1 балл (которому соответствовал возраст пациента старше 65 лет как единственный параметр) – 55 (26,44 %), 2 балла – 12 (5,8 %), 3 балла – 2 (0,96 %) больных.

Критерии ССВР выявлены в 88 (42,3 %) случаях.

ДН как критерий тяжести пневмонии при поступлении наблюдалась у 55 (26,4 %) пациентов, ДН I степени – у 46 (22,1 %), II – у 8 (3,8 %), III – у 1 (0,5 %) больного. При поступлении в стационар *Me* SpO₂ составила 96 % (94–97), ЧДД – 18 (18–20) (табл. 1).

При оценке состояния пациентов с ВП при поступлении в стационар у мужчин выявлены более высокие показатели температуры тела и уровня СРБ, у женщин – большие значения СОЭ (см. табл. 1).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией; Me (25–75 %)

Table 1
General characteristics of patients with community-acquired pneumonia; Me (25 – 75%)

Показатель	Вся группа	Мужчины	Женщины
	$n = 208$	$n = 109$	$n = 99$
Возраст, годы	43 (31–63)	38 (30–58)	46 (32–64)
Срок установления диагноза ВП	5 (3–7)	5 (3–7)	5 (3–7)
Длительность антибактериальной терапии	10 (8–13)	10 (8–13)	10 (8–14)
SpO ₂ , %	96 (94–97)	96 (94–97)	96 (95–97)
Температура тела при поступлении, °C	38,0 (37,2–38,5)	38,0 (37,4–38,7)	37,8 (37,0–38,4)*
ЧДД в минуту	18 (18–20)	18 (18–20)	18 (18–19)
ЧСС в минуту	90 (80–101)	90 (80–107)	80 (80–100)
САД, мм. рт. ст.	120 (117–130)	120 (120–130)	120 (110–130)
ДАД, мм рт. ст.	70 (70–80)	70 (70–80)	70 (70–80)
Лейкоциты крови, $\times 10^9 / \text{л}$	7,2 (5,4–9,3)	7,5 (5,7–10,1)	6,6 (5,0–8,8)
СОЭ, мм / ч	28 (18–43)	26 (13–39)	32 (22–50)*
СРБ, мг / л	48 (18–96)	51 (24–96)	48 (12–96)*
Фибриноген, г / л	6,0 (4,8–7,0)	5,9 (4,9–7,0)	6,0 (4,7–7,0)

Примечание: SpO₂ – сатурация артериальной крови; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; * – различия между мужчинами и женщинами ($p < 0,05$).

Note: * – differences between men and women ($p < 0.05$).

У госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом ВП отмечены следующие сопутствующие заболевания, относящиеся к факторам риска (ФР) неблагоприятного течения ВП (табл. 2).

Среди госпитализированных с ВП анемия выявлена у 42 (20,2 %) пациентов, из них уровень гемоглобина < 90 г / л – у 5 (2,4 %). Также на момент госпитализации 1/3 пациентов курили, чаще курение и ХОБЛ выявлялись у мужчин (табл. 2).

При бактериологическом исследовании мокроты возбудитель выделен только у 59 (40,1 %) из 147 обследованных. В образцах мокроты пациентов с ВП выявлены следующие возбудители:

- *Streptococcus pneumoniae* – у 23 (38,9 %);
- метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus* – у 1 (1,7 %);
- метициллинорезистентный *S. aureus* – у 1 (1,7 %);
- метициллинорезистентный *S. epidermidis* – у 1 (1,7 %);
- β-гемолитические стрептококки группы А – у 11 (18,6 %);
- стрептококки группы С – у 3 (5,1 %);
- стрептококки группы D (*Enterococcus faecalis*) – у 2 (3,4 %);

- *Enterococcus faecium* – у 1 (1,7 %).

Грамотрицательная флора встречалась у 14 (23,7 %) пациентов, из них *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* – по 2 (3,4 %) случая, *Acinetobacter baumannii* – в 3 (5,1 %) случаях, *Escherichia coli* – в 5 (8,5 %). В 2 (3,4 %) образцах выделены грибы рода *Candida* (рис. 1).

При оценке лекарственной терапии ВП выявлено, что 28 (13,5 %) пациентов получали АБП на амбулаторном этапе, 24 (11,5 %) из них – амоксициллин, 15 (7,2 %) – комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, 7 (3,4 %) – макролиды, 2 (0,9 %) – фторхинолоны.

В стационаре использовались следующие АБП:

- цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – в 206 (99 %) случаев;
- макролиды (азитромицин, кларитромицин) – в 188 (90,4 %) случаях;
- фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) – в 94 (45,2 %) случаях.

Котримоксазол назначен 12 (5,8 %) пациентам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, амоксициллин / клавулановая кислота – 4 (1,9 %) больным, карбапенемы (имипенем) – 3 (1,4 %), линкозамиды – 1 (0,5 %), доксициклин – 1 (0,5 %).

Таблица 2
Характеристика и частота выявления сопутствующей патологии у пациентов с внебольничной пневмонией; n (%)

Table 2
Characteristics and incidence of concomitant pathology in patients with community-acquired pneumonia; n (%)

Сопутствующая патология	Вся группа	Мужчины	Женщины
	n = 208	n = 109	n = 99
ХОБЛ	17 (8,2)	16 (7,7)	1 (0,5)*
БА	13 (6,3)	6 (2,9)	7 (3,4)
АГ	71 (34,1)	36 (17,3)	35 (16,8)
Стенокардия	22 (10,6)	11 (5,3)	11 (5,3)
Фибрилляция предсердий	18 (8,7)	8 (3,8)	10 (4,8)
ХСН	45 (21,6)	20 (9,6)	25 (12)
Инсульт в анамнезе	14 (6,7)	9 (4,3)	5 (2,4)
СД 2-го типа	24 (11,5)	12 (5,8)	12 (5,8)
ХПН	4 (1,9)	1 (0,5)	3 (1,4)
Злокачественное новообразование	4 (1,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Дефицит массы тела	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)
Ожирение	10 (4,8)	5 (2,4)	5 (2,4)
ВИЧ-инфекция	21 (10,1)	11 (5,3)	10 (4,8)
Хронический вирусный гепатит:			
• С	13 (6,3)	8 (3,8)	5 (2,4)
• В	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Хроническое употребление алкоголя	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)
Употребление наркотических средств	3 (1,4)	3 (1,4)	0
Цирроз печени	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Курение	76 (36,5)	57 (27,4)	19 (9,1)*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; * – различия между мужчинами и женщинами (p < 0,05).

Note: *, differences between men and women (p < 0.05).

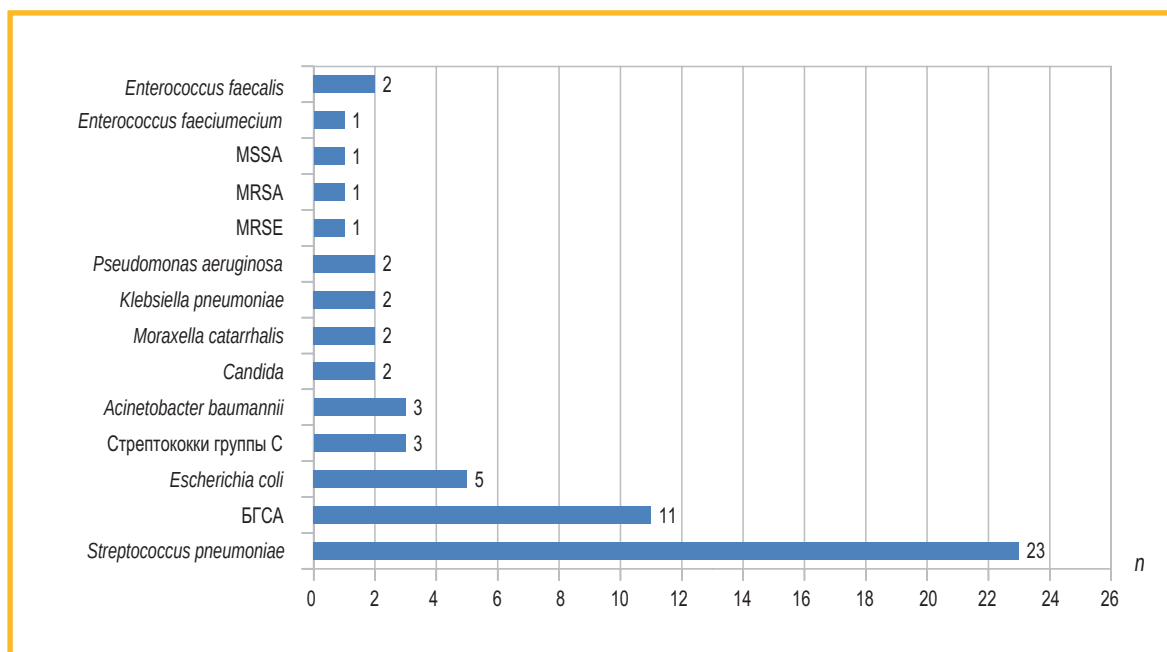


Рис. 1. Структура возбудителей, выявленных в образцах мокроты пациентов с внебольничной пневмонией ($n = 59$)
Примечание: MSSA – метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus*; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; MRSE – метициллинорезистентный *Staphylococcus epidermidis*; БГСА – β -гемолитические стрептококки группы A.

Figure 1. Identified pathogens in sputum samples of patients with community-acquired pneumonia ($n = 59$)

В качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) 186 (89,4 %) пациентов получали следующие комбинации АБП:

- цефтриаксон + макролид (цефтриаксон + азитромицин – 113 (60,8 %) больных);
- цефтриаксон + кларитромицин – 67 (36 %);
- цефтриаксон + азитромицин, замененные в дальнейшем на кларитромицин, – 6 (3,2 %).

В 16 (7,7 %) случаях для стартовой терапии использовался цефтриаксон, левофлоксацин – в 6 (2,9 %).

Смена одного АБП на другой произведена у 78 (37,5 %) пациентов. В 69 (88,5 %) случаях пациентам добавлены фторхинолоны. В среднем (Me) смена АБП производилась на 6-е (5–9 дней) сутки. Продолжительность АБТ (Me) в стационаре составила 10 (8–13) дней.

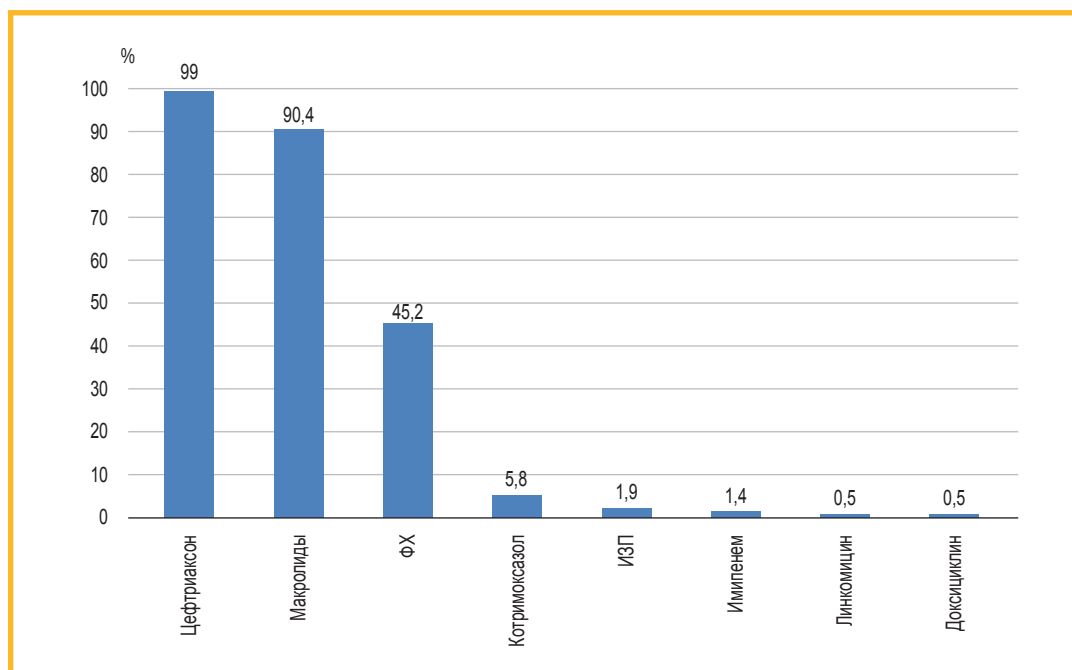


Рис 2. Структура назначения антибактериальных препаратов госпитализированным пациентам; %
Примечание: ИЗП – ингибитор-защищенные пенициллины; ФХ – фторхинолоны.

Figure 2. Antibacterial drugs that were prescribed to the hospitalized patients; %

Обсуждение

Ключевым вопросом для врача после подтверждения диагноза ВП является принятие решения о выборе места лечения. В соответствии с современными принципами ведения взрослых пациентов с ВП значительное их число могут лечиться амбулаторно [10], при этом особое значение приобретают определение критериев или показаний к госпитализации.

Для оценки степени тяжести ВП, от которой зависит решение вопроса об этапе лечения, важнейшую роль играет клиническая оценка состояния пациента, а также стабильность сопутствующих заболеваний и социальные факторы. Кроме того, при оценке прогноза заболевания с помощью ряда клинико-лабораторных шкал могут быть получены рекомендации по выбору места лечения. Наиболее простыми и доступными для рутинного использования являются прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65. С практической точки зрения наибольший интерес вызывает шкала CRB-65, применение которой возможно в амбулаторных условиях, т. к. для этого не требуется измерение азота мочевины крови [9, 11, 12]. При помощи данной шкалы у большинства пациентов отмечено нетяжелое течение пневмонии, при котором возможно лечение в амбулаторных условиях, но в соответствии с российскими стандартами для определения показаний для госпитализации в стационар только лишь оценки по шкале CRB-65 недостаточно. При использовании данной шкалы не учитываются такие важные показатели, характеризующие ДН, как уровень оксигенации, необходимость госпитализации в отделение реанимации, декомпенсация сопутствующей патологии вследствие ВП, а также социальные факторы и сопутствующие заболевания. Невысока информативность указанной шкалы при определении прогноза у пациентов пожилого возраста [9, 11]. С учетом того, что для определения тяжести ВП и показаний для госпитализации в стационар только лишь оценки по шкале CRB-65 недостаточно, дополнительно оценивались критерии ССВР, наличие ДН, ФР неблагоприятного течения ВП. В 42,3 % случаев выявлено ≥ 2 критериев ССВР, что расценивается как тяжелое течение пневмонии, при котором требуется госпитализация [8].

По данным исследования у всех пациентов с пневмонией выявлены клинические признаки ОРВИ, в т. ч. гриппа, которые рассматриваются ведущими ФР пневмоний, являясь своеобразным проводником бактериальной инфекции [10]. Также у всех больных ВП отмечался повышенный уровень СРБ, что относится к факторам, коррелирующим с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при ВП [13].

Сопутствующая патология (БА, ХОБЛ, злокачественные новообразования, СД, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, хроническое употребление алкоголя и других психоактивных средств, иммунодефицитные состояния, кахексия, ожирение, хронические заболевания печени и почек с нарушениями их функций, ишемическая болезнь сердца) как ФР неблагоприятного течения ВП,

при которой расширяются показания для госпитализации в стационар, обнаружена у 42,8 % пациентов [8]. Кроме того, маркерами неблагоприятного прогноза ВП являются низкий социальный статус; психические заболевания и когнитивные нарушения, неэффективность АБТ на амбулаторном этапе в течение 3 дней; объем поражения легочной ткани на момент диагностики (вовлечение целой доли, нескольких сегментов в разных долях, двустороннее поражение легочной ткани) [9]. У 20,2 % пациентов с ВП выявлена анемия, что также может явиться дополнительным критерием госпитализации [10].

Кроме перечисленной сопутствующей патологии, выявлены другие ФР неблагоприятного течения ВП — неэффективность АБТ на амбулаторном этапе в течение 3 дней (21 % случаев), а также проживание студентов в общежитиях, большой объем поражения легочной ткани, курение [12].

При бактериологическом исследовании мокроты возбудитель выделен только в 40,1 % случаев. Таким образом, исследование мокроты проводилось не у всех госпитализированных, а в ряде случаев нарушена техника сбора мокроты (отсутствие мокроты в образцах). Помимо этого, забор материала не всегда осуществлялся своевременно, что связано с поздним установлением диагноза, отсутствием продукции мокроты у некоторых пациентов (малопродуктивный кашель), невозможностью выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов. Согласно данным исследований, недостаточная эффективность и значительные сроки проведения микробиологических исследований являются причиной отсутствия этиологического диагноза у 60–80 % пациентов [8]. Идентификация возбудителя осуществляется спустя 48–72 ч с момента получения материала. Врач испытывает трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя». Распространенная практика приема АБП до обращения за медицинской помощью приводит в большинстве случаев к трудностям определения этиологической принадлежности у больных ВП [8].

Наиболее частым возбудителем ВП у госпитализированных пациентов являлся *S. pneumoniae* — согласно данным исследований, на его долю приходится до 30–50 % случаев ВП установленной этиологии [9, 12]. Выявление *K. pneumoniae* и *E. coli* может быть связано с наличием хронических сопутствующих заболеваний у госпитализированных (СД, ХСН, алкоголизм, цирроз печени и др.) и тяжелой ВП, *S. aureus* — с пожилым возрастом, внутривенной наркоманией, перенесенным гриппом; *P. aeruginosa* и *M. catarrhalis* — с ХОБЛ, курением; *A. baumannii* — с присоединением внутрибольничной инфекции, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, пожилым возрастом, иммунодефицитными состояниями [14]. Выделение из мокроты β -гемолитических стрептококков группы А, энтерококков, грибов рода *Candida* с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, т. к. развитие бронхолегочного воспаления для них нехарактерно [10].

В качестве стартовой АБТ большинство пациентов получали комбинацию цефалоспоринов III поколения и макролидов, что соответствует клиническим рекомендациям по лечению ВП (2010) [10], однако на сегодняшний день существует проект клинических рекомендаций (2018), согласно которым данная комбинация применяется при лечении тяжелой ВП.

По данным литературы, существуют противоречивые данные о преимуществе комбинированной или монотерапии АБТ в качестве стартовой. Так, при изучении результатов ряда проспективных рандомизированных клинических исследований не найдено подтверждения преимущества комбинации β-лактама + макролид по сравнению с монотерапией β-лактамами АБП у госпитализированных больных с нетяжелой ВП. Также известно, что у пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* суммарно приходится около 25 % случаев [10], поэтому с учетом представленных фактов, а также накопившихся данных о росте резистентности пневмококка к макролидным АБП рутинное назначение комбинированной АБТ при нетяжелой ВП считается нецелесообразным [13]. Согласно результатам ряда других проспективных и ретроспективных исследований, наличие в стартовом режиме терапии АБП, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращается продолжительность пребывания больного в стационаре (категории доказательств В и С). Это обстоятельство оправдывает применение β-лактама в комбинации с макролидом [10].

Выявлено, что замена одного АБП на другой произведена у 37,5 % пациентов, при этом в большинстве случаев добавлены фторхинолоны, которые, согласно клиническим рекомендациям, являются альтернативными АБП в лечении ВП при неэффективности или непереносимости АБП 1-й линии [9]. В среднем смена АБП производилась на 6-е (5–9) сутки, что является нерациональным. Эффективность АБТ оценивается через 48–72 ч и вопрос о смене АБП при неэффективности лечения АБП 1-го ряда выбора должен решаться в эти же сроки [9, 10].

Продолжительность АБТ в стационаре составила в среднем 10 дней, что, согласно рекомендациям, соответствует таковой при тяжелой ВП. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей [8]. По результатам выполненных в последние годы исследований показано, что при неосложненной ВП высокая клиническая эффективность может быть достигнута при использовании и более коротких курсов АБТ. Короткие курсы терапии (3–7 дней) не различались по клинической эффективности и безопасности со стандартными (7–10 дней) [12].

С учетом полученных данных, а также в связи эпидемиологической ситуацией в данный период

все госпитализации были обоснованы и направлены на снижение летальности от пневмонии. В связи с этим при оформлении медицинской документации следует обязательно вносить все сведения по ФР неблагоприятного течения ВП, при наличии которых показания для госпитализации в круглосуточный стационар являются обоснованными.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- большинство пациентов, госпитализированных по поводу ВП, были трудоспособного возраста и не вакцинировались против гриппа;
- в представленной выборке ПЦР-диагностика мазков из полости носа и ротоглотки проведена только 6 пациентам с ОРВИ, что указывает на ошибочность существовавшей до пандемии COVID-19 практики верификации возбудителя, при которой не оценивалась роль вирусов и вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии ВП;
- наиболее частым возбудителем ВП в период эпидемии ОРВИ являлся *S. pneumoniae*, что не противоречит результатам российских исследований;
- несмотря на нетяжелое течение ВП у большинства пациентов, все госпитализации в стационар являлись обоснованными наличием множественных ФР неблагоприятного прогноза ВП не только эпидемиологических, но и не входящих в стандартные шкалы оценки тяжести состояния показаний для госпитализации;
- в качестве стартовой терапии ВП большинство пациентов получали комбинацию цефалоспоринов III поколения и макролидов, что соответствует российским клиническим рекомендациям.

Литература

1. Prina E., Ranzani O.T., Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015; 386 (9998): 1097–1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
2. Liu C.W., Lin S.P., Wang W.Y., Huang Y.H. Influenza with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 358 (4): 289–293. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.07.014.
3. Metersky M.L., Masterton R.G., Lode H. et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (5): e321–331. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.003.
4. Smith J.R., Ariano R.E., Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (4, Suppl.): e43–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c85229.
5. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Clin.* 2013; 29 (3): 563–601. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.009.
6. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (5): 717–723. DOI: 10.1164/rccm.2102084.
7. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. и др. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; (3): 63–74. Доступно на: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/407/408#>

8. 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.
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (3): 186–225. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-posobie-dlya-vrachey/viewer>
10. Фесенко О.В., Синопальников А.И. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого течения: перспективы и ограничения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (3): 204–213. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-sistemy-otsenki-vnebolnichnoy-pnevmonii-tyazhelogo-techeniya-perspektivy-i-ogranicheniya/viewer>
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2011; (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-5-18.
12. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. *Практическая пульмонология*. 2018; (3): 8–13. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-cto-nas-zhdet-v-2019-g/viewer>
13. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159.
14. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A. et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2018; 50 (4): 247–272. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316.
4. Smith J.R., Ariano R.E., Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (4, Suppl.): e43–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c85229.
5. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Clin.* 2013; 29 (3): 563–601. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.009.
6. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (5): 717–723. DOI: 10.1164/rccm.2102084.
7. Rachina S.A., Kozlov R.S., Dekhnich N.N. et al. [Antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults: a review of recommendations and clinical examples]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2015; (3): 63–74. Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/407/408#> (in Russian).
8. 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).
9. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (manual for doctors)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (3): 186–225. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-posobie-dlya-vrachey/viewer> (in Russian).
10. Fesenko O.V., Sinopal'nikov A.I. [Modern systems for assessing community-acquired severe pneumonia: prospects and limitations]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (3): 204–213. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-sistemy-otsenki-vnebolnichnoy-pnevmonii-tyazhelogo-techeniya-perspektivy-i-ogranicheniya/viewer> (in Russian).
11. Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P. et al. [A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of Smolensk]. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-5-18 (in Russian).
12. Rachina S.A., Sinopal'nikov A.I. [Clinical guidelines for community-acquired pneumonia in adults: what awaits us in 2019]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (3): 8–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-cto-nas-zhdet-v-2019-g/viewer> (in Russian).
13. Mandell L.M., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159.
14. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A. et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2018; 50 (4): 247–272. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316.

Поступила: 21.01.21
Принята к печати: 21.04.21

References

1. Prina E., Ranzani O.T., Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015; 386 (9998): 1097–1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
 2. Liu C.W., Lin S.P., Wang W.Y., Huang Y.H. Influenza with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Am J. Med. Sci.* 2019; 358 (4): 289–293. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.07.014.
 3. Metersky M.L., Masterton R.G., Lode H. et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (5): e321–331. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.003.
- Received: January 21, 2021
Accepted for publication: April 21, 2021

Информация об авторах / Author Information

Измозерова Надежда Владимировна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, главный внештатный специалист-клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области; тел.: (912) 289-92-13; e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Nadezhda I. Izmozherova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Freelance Clinical Pharmacologist, Healthcare Ministry of Sverdlovsk Region; tel.: (912) 289-92-13; e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи; тел.: (912) 249-71-49; e-mail: art_popov@mail.ru

Artem A. Popov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (912) 249-71-49; e-mail: art_popov@mail.ru

Прокопьева Эльмира Рашидовна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»; тел.: (905) 807-15-68; e-mail: promira@mail.ru

Elmira R. Prokopenko, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Budgetary Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg; tel.: (905) 807-15-68; e-mail: promira@mail.ru

Курындина Анна Андреевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ; тел.: (908) 634-05-19; e-mail: kurri-anna@yandex.ru

Anna A. Kuryndina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 634-05-19; e-mail: kurri-anna@yandex.ru

Гаврилова Елена Игоревна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ; тел.: (904) 543-47-50; e-mail: egavrilova7@gmail.com

Elena I. Gavrilova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 543-47-50; e-mail: egavrilova7@gmail.com

Тагильцева Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ; тел.: (912) 248-21-04; e-mail: natatag@mail.ru

Natalia V. Tagiltseva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (912) 248-21-04; e-mail: natatag@mail.ru

Шамбатов Мураз Акбар оглы — студент VI курса лечебно-профилактического факультета ; тел.: (999) 564-65-48; e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Muraz A. Shambatov, VI year student, School of General Medicine and Prevention, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (999) 564-65-48; e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Участие авторов

Изможерова Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование

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

Прокопьева Э.Р. — сбор материала, редактирование

Курындина А.А. — сбор и обработка материала, написание текста

Гаврилова Е.И. — сбор и обработка материала, написание текста

Тагильцева Н.В. — сбор материала, написание текста

Шамбатов М.А. — сбор и обработка материала

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

Authors Contribution

Izmozherova N.V. — collection and processing of material, writing the text, editing

Popov A.A. — collection and processing of material, writing the text, editing

Prokopenko E.R. — collection of material, editing

Kuryndina A.A. — collection of material, writing text

Gavrilova E.I. — collection and processing of material, writing the text

Tagiltseva N.V. — collection of material, writing text

Shambatov M.A. — collection and processing of material

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

Трудности диагностики и лечения при пневмотораксе и гигантских буллах

Е.А.Корымасов^{1,2}, А.С.Бенян^{1,2}, Ю.В.Богданова^{1,2}, К.М.Колмакова², М.А.Медведчиков-Ардия^{1,2} ✉, Д.Ю.Коновалова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области: Россия, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, 159

Резюме

Спонтанный пневмоторакс является самым частым острым заболеванием органов грудной клетки. Нередко гигантские буллы создают впечатление о наличии воздуха в плевральной полости. Неадекватная дифференциальная диагностика приводит к напрасному дренированию плевральной полости, повреждению легкого с его спадением и возникновением пневмоторакса. **Целью** исследования явился анализ диагностических и тактических ошибок у пациентов с буллезной эмфиземой легких, представленной гигантскими буллами, и обозначение путей профилактики осложнений. **Материалы и методы.** Проведен анализ лечения пациентов ($n = 1\,636$) с эмфиземой легких и ее осложнениями, госпитализированных в хирургическое торакальное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области (2001–2018). **Результаты.** Гигантские буллы диагностированы у 35 (2,1%) пациентов, 16 из которых госпитализированы в экстренном порядке. Верный диагноз гигантская булла легкого установлен в 6 случаях, больные направлены в хирургическое торакальное отделение. В 10 случаях гигантская булла легкого расценена как пневмоторакс и до поступления в хирургическое торакальное отделение больным проведено дренирование плевральной полости. **Заключение.** Верная интерпретация рентгенологических данных и сопоставление с клинической картиной позволяет избежать диагностических ошибок и связанных с этим дальнейших опасностей и осложнений.

Ключевые слова: гигантская булла, пневмоторакс, ошибка диагностики.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования и публикации.

Добровольное информированное согласие. От пациента Т. 04.03.19 получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов его обследования и лечения.

Для цитирования: Корымасов Е.А., Бенян А.С., Богданова Ю.В., Колмакова К.М., Медведчиков-Ардия М.А., Коновалова Д.Ю. Трудности диагностики и лечения при пневмотораксе и гигантских буллах. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 499–504. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-499-504

Challenges in diagnosis and treatment of pneumothorax and giant bullae

Eugeny A. Korymasov^{1,2}, Armen S. Benian^{1,2}, Julia V. Bogdanova^{1,2}, Ksenia M. Kolmakova², Mikhail A. Medvedchikov-Ardia^{1,2} ✉, Darya Yu. Konvalova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of the Samara Region: ul. Tashkentskaya 159, Samara, 443095, Russia

Abstract

Spontaneous pneumothorax is the most common acute chest disease. Often, giant bullae give the impression of the presence of air in the pleural cavity. Inadequate differential diagnosis leads to vain drainage of the pleural cavity, damage to the lung with its collapse and pneumothorax. **The aim.** Analyze diagnostic and tactical mistakes in patients with pulmonary emphysema, which manifests with giant bullae, and outline the ways to prevent complications. **Methods.** The analysis of the treatment of 1,636 patients with pulmonary emphysema and its complications undergoing treatment in the thoracic surgical department of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D.Seredavin in the period from 2001 to 2018 is presented. **Results.** Giant bulla were diagnosed in 35 (2.1%) patients, 16 of them were hospitalized urgently. In 6 patients, the diagnosis of a giant bulla of the lung was correct, and the patients were referred to the thoracic surgical department. In 10 patients, a giant bulla of the lung was regarded as pneumothorax, and pleural drainage was performed before referral to the thoracic surgical department. **Conclusion.** The correct interpretation of the radiological data and comparison with the clinical picture allows avoiding diagnostic errors and the associated danger and complications.

Key words: giant bulla, pneumothorax, diagnostic error.

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

Funding. The authors declare no funding for the research and publication.

Voluntary informed consent. Written informed voluntary consent was obtained from patient T. (dated April 03, 2019) for the publication of a description of his clinical case, the results of his examination and treatment.

For citation: Korymasov E.A., Benian A.S., Bogdanova J.V., Kolmakova K.M., Medvedchikov-Ardia M.A., Konvalova D.Yu. Difficulties in diagnosing and treating pneumothorax and giant bullae. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 499–504 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-499-504

Спонтанный пневмоторакс (СПТ) является самым частым острым хирургическим заболеванием органов грудной клетки (ОГК), встречается у 12–15 % пациентов, поступающих в экстренном порядке [1]. В большинстве случаев основу возникновения СПТ составляют дистрофические эмфизематозные изменения легких, представленные разнокалиберными субплевральными или интрапаренхиматозными буллами. В то же время при наличии воздуха в плевральной полости буллы следует дифференцировать с другими заболеваниями, например, гигантскими диафрагмальными грыжами с транслокацией полых органов брюшной полости в грудную клетку, а также крупными полостными образованиями, исходящими из легкого или других органов плевральной полости [2]. Чаще всего требуется проведение дифференциальной диагностики между пневмотораксом и гигантскими буллами, которые по сути также являются вариантом эмфизематозного поражения легких. Важность данной клинической ситуации заключается в принципиально разной лечебной тактике, при которой требуются экстренные и неотложные хирургические вмешательства в случае пневмоторакса и, напротив, планового обследования – в случае гигантской буллы с целью оценки возможностей консервативного и хирургического лечения [3].

Основную роль при дифференциальной диагностике играет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – при буллах любых размеров имеется стенка, а при пневмотораксе никаких стенок, за исключением париетальной плевры, нет. Между тем в условиях экстренной госпитализации у пациентов в стационары I уровня оказания помощи применить компьютерную томографию (КТ) не представляется возможным.

Целью исследования явился анализ диагностических и тактических ошибок у пациентов с буллезной эмфиземой легких, представленной гигантскими буллами, и обозначение путей профилактики осложнений.

Материал и методы

В хирургическое торакальное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области (2001–2018) госпитализированы пациенты ($n = 1\,636$) с эмфиземой легких и ее осложнениями. Гигантские буллы (≥ 30 % объема соответствующего гемиторакса) диагностированы у 35 (2,1%) больных (средний возраст – $47,6 \pm 13,8$ года, гендерное соотношение – 28 : 7; в экстренном порядке госпитализированы 16, в плановом – 19 пациентов).

Из 16 пациентов, госпитализированных в экстренном порядке, непосредственной причиной ургентного характера госпитализации больных ($n = 12$) явилась клиническая картина пневмоторакса и дыхательной недостаточности, а также болевой синдром в грудной клетке ($n = 4$). При этом 11 пациентов изначально госпитализированы в общехирургические и терапев-

тические отделения, 5 – сразу направлены к торакальному хирургу.

На этапе первичного приема у 11 пациентов после выполнения обзорной рентгенографии (РГ) легких установлен диагноз СПТ, что послужило основанием для проведения торакоцентеза и дренирования плевральной полости ($n = 10$); 1 пациент направлен в торакальное отделение.

После установки плеврального дренажа все пациенты с разной клинико-рентгенологической динамикой также были переведены в хирургическое торакальное отделение, при этом у 7 госпитализированных отмечались те или иные осложнения в виде подкожной эмфиземы, усугубления дыхательной недостаточности, напряженного пневмоторакса.

У всех пациентов проводились ретроспективный анализ рентгенологического архива и МСКТ согласно лечебно-диагностическим протоколам Национальных клинических рекомендаций по лечению СПТ. При анализе первичных рентгенограмм ни в одном из наблюдений свободного воздуха в плевральной полости изначально не выявлено, однако за его наличие принимались повышение прозрачности или исчезновение легочной ткани. При изучении данных МСКТ у этих пациентов отмечено наличие гигантских булл, исходящих из легочной паренхимы, при этом наблюдалась перфорация буллы вследствие предшествующего дренирования ($n = 7$), дренаж располагался в свободной плевральной полости между стенкой буллы и грудной стенкой ($n = 3$). Таким образом, пневмоторакс после дренирования плевральной полости отмечен у всех пациентов. Учитывая выявленные изменения, у всех больных запланировано срочное хирургическое вмешательство.

У 5 пациентов, сразу госпитализированных в хирургическое торакальное отделение, и 1 больного, направленного из терапевтического стационара, РГ-картина изначально оценена как соответствующая гигантскому воздушному образованию в плевральной полости, при котором требуется дифференциальная диагностика между гигантской буллой и пневмотораксом (рис. 1). По данным МСКТ, выполненной сразу после РГ, во всех случаях подтверждены наличие гигантской буллы и отсутствие пневмоторакса, при этом показаний к экстренным и неотложным хирургическим вмешательствам соответственно не установлено (рис. 2). После функционального лабораторно-инструментального обследования определены показания к плановому хирургическому вмешательству.

Прооперированы 32 пациента – 17 из 19, поступивших в плановом порядке, и 15 из 16 – в экстренном порядке. Оперативный доступ заключался в торакотомии ($n = 20$) и торакоскопии ($n = 12$). Основным этапом операции заключался в анатомической лобэктомии ($n = 5$), буллэктомии ($n = 15$), краевой атипичной резекции ($n = 12$). В план всех операций включался противорецидивный компонент – субтотальная париетальная костальная плеврэктомия. Средняя продолжительность послеоперационного периода составила $11,3 \pm 4,6$ койко-дня. Отмечены

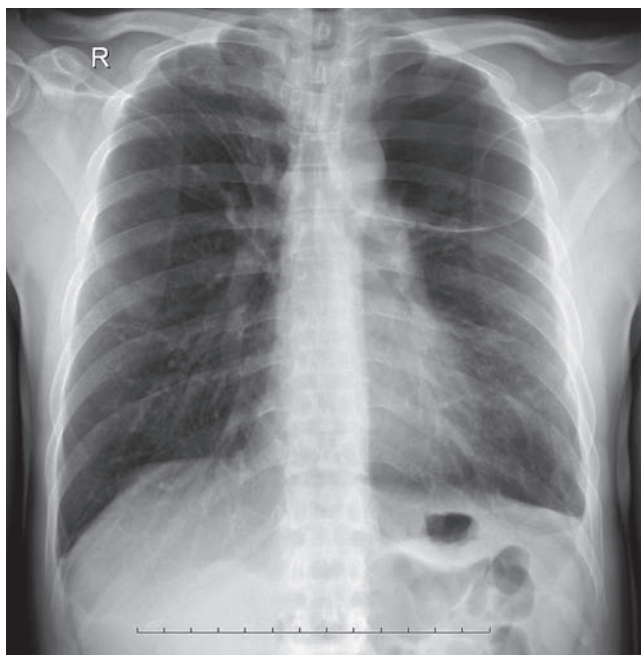


Рис. 1. Рентгенограмма грудной полости в прямой проекции: гигантская булла левого легкого

Figure 1. Chest roentgenogram, anteroposterior position: giant bull of the left lung



Рис. 2. Компьютерная томограмма грудной полости: гигантская булла левого легкого

Figure 2. Chest computer tomography scan: giant bull of the left lung

следующие осложнения ($n = 7$): продленный сброс воздуха ($n = 5$), эмпиема плевры ($n = 1$), полиорганная недостаточность ($n = 1$). Летальный исход наступил у 1 пациента, поступившего в экстренном порядке, которому на 1-м этапе проведено дренирование гигантской буллы.

Приводится клиническое наблюдение, в котором рассматриваются наиболее характерные ошибки, опасности и осложнения при диагностике и лечении пациентов с гигантскими буллами.

Пациент Т. 58 лет обратился в центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на прогрессирующую одышку в течение последних 2 лет. Курильщик, индекс курения — 60 пачко-лет. Последняя флюорография выполнена 6 лет назад. При первичном осмотре в условиях приемного отделения центральной районной больницы общее состояние — ближе к удовлетворительному. Положение активное. Кожный покров бледно-розовый. Грудная клетка нормостеническая, без видимых деформаций. Отмечается изменение тембра перкуторного звука в верхних отделах левого гемиторакса — звук с тимпаническим оттенком. При аускультации — дыхание ослаблено слева в верхних отделах. Частота дыхания — 20 в минуту, пульс — 78 в минуту, ритмичный, полный.

По данным обзорной РГ легких в прямой и левой боковой проекциях установлен диагноз СПТ слева. Дежурным хирургом центральной районной больницы подтвержден диагноз пневмоторакс, определены показания к торакоцентезу и дренированию левой плевральной полости. Под местной анестезией в проекции III межреберья по срединноключичной линии слева проведен торакоцентез, установлена дренажная трубка, получен интенсивный сброс воздуха в системе подводного дренирования.

Спустя 2 ч после установки дренажа отмечено появление подкожной эмфиземы на грудной клетке и шее, распространяющейся от области торакоцентеза радиально во все стороны с преобладанием краниального направления. Об-

щее состояние пациента несколько ухудшилось, одышка в покое возросла до 24 в минуту, отмечалось вынужденное положение — сидя с упором на верхние конечности. По данным контрольной РГ ОГК отмечена выраженная эмфизема мягких тканей, за которыми прослеживаются признаки левостороннего большого пневмоторакса. В связи с отрицательной динамикой пациент в экстренном порядке санитарным транспортом направлен для дальнейшего лечения в отделение торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области.

На момент госпитализации пациента в отделение торакальной хирургии — состояние средней тяжести. В клинической картине преобладают 2 синдрома — дыхательная недостаточность (одышка в покое — до 24 в минуту, участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры) и подкожная эмфизема грудной клетки. С целью стабилизации состояния после транспортировки пациенту проведена кратковременная интенсивная терапия (оксигенотерапия, инфузия бронхолитических препаратов и глюкокортикостероидов). С целью уточнения характера патологии легких выполнена КТ ОГК, по данным которой констатировано наличие дренированной буллы, исходящей из верхней доли левого легкого, большой краевой пневмоторакс, коллапс обеих долей легкого, эмфизема средостения и подкожная эмфизема. По результатам анализа клинической картины с ретроспективным анализом первой РГ легких сделано заключение о том, что изначально у пациента имелась гигантская булла верхней доли без явлений пневмоторакса. Именно наличие воздуха в полости буллы имитировало пневмоторакс и оказалось решающим в оценке характера патологии. При последующем дренировании булла была перфорирована, а просачивание воздуха вдоль дренажа обусловило развитие пневмоторакса и эмфиземы мягких тканей.

Определены показания к хирургическому лечению. Под эндотрахеальным наркозом с раздельной интубацией бронхов пациенту проведена торакоскопия слева. Во время

операции подтверждены данные КТ — гигантская тонкостенная вентилируемая булла в диаметре ≤ 18 см, исходящая из II сегмента верхней доли, с дренажной трубкой в полости. У основания гигантской буллы дополнительно выявлены мелкие буллы диаметром ≤ 2 см. Паренхима оставшихся частей легкого — в состоянии компрессионного ателектаза.

В качестве основного этапа операции проведена торакоскопическая краевая резекция верхней доли с буллами. С целью профилактики рецидивов пневмоторакса выполнена субтотальная парие탈ная костальная плеврэктомия. Для уменьшения явлений и скорой декомпрессии пневмомедиастинума выполнена медиастинотомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Левое легкое расправилось и полностью заняло объем левого гемиторакса на 2-е сутки после операции. Подкожная эмфизема регрессировала. Дренажи удалены на 3-е сутки после операции. Пациент выписан с выздоровлением на 7-е сутки после оперативного вмешательства с рекомендациями диспансерного наблюдения торакального хирурга и пульмонолога.

Обсуждение

Важность верной дифференциальной диагностики СПТ и гигантской воздушной полости, имитирующей пневмоторакс, заключается в принципиальных различиях тактики ведения больных. Это касается также порядка оказания помощи, алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий и срочности выполнения тех или иных манипуляций и вмешательств. Для клинициста в первую очередь важна объективная оценка состояния пациента, выделение ведущего синдрома. При пневмотораксе могут в равной мере проявляться болевой синдром или острая дыхательная недостаточность, тогда как при буллезной эмфиземе и наличии гигантской буллы преобладают симптомы хронической дыхательной недостаточности [4].

РГ-паттерн при пневмотораксе чаще всего соответствует коллапсу легкого и наличию воздуха в плевральной полости. Основными РГ-критериями дифференциальной диагностики при этом являются наличие четко контурируемого края коллабированного легкого, полоска воздуха латеральнее края легкого в периферических отделах гемиторакса, сгущение сосудистого и бронхиального рисунка в коллабированном легком, изменение положения диафрагмы, смещение тени средостения в здоровую сторону (при напряженном пневмотораксе) [5].

При гигантской булле, напротив, край пораженного легкого не визуализируется. При этом отмечается плавное повышение прозрачности легочных полей вплоть до полного отсутствия легочного рисунка. Этот феномен иначе трактуется как синдром «исчезающего легкого». В то же время в остальных отделах легкого отмечается сгущение сосудистого и бронхиального рисунка вследствие компрессии нормальной легочной ткани гигантской буллой. Тень средостения и контур купола диафрагмы, как правило, остаются в нормальном положении [6].

Таким образом, при СПТ и гигантской булле без пневмоторакса могут быть как абсолютно разные сим-

птомы, так и одинаковые симптомы разной степени выраженности. В подобных случаях при наличии клинико-рентгенологической диссоциации необходима тщательная совместная интерпретация данных инструментального и РГ-обследования и проведение клинико-рентгенологических параллелей [7].

Несомненно, важную роль при правильной диагностике и выборе тактики играет врач-рентгенолог, который должен являться обязательным участником междисциплинарных обсуждений при диагностически неясных случаях. Однако надо иметь в виду, что большинство больных поступают в экстренном порядке в дежурное хирургическое отделение лечебных учреждений I уровня, и решение вопроса о тактике не может быть отложено. Это требует безусловного повышения уровня подготовки врачей-хирургов при интерпретации рентгенограмм. В торакальных хирургических отделениях лечебных учреждений III уровня эта проблема решается за счет ежедневного повышения профессионального уровня врачей-торакальных хирургов при интерпретации данных КТ путем совместного обсуждения каждого случая в рамках клинико-рентгенологического консилиума.

Значение диагностических трудностей существенно возрастает при неверно определенной последующей лечебной тактике. Так, при проведении у пациента с гигантской буллой напрасного дренирования плевральной полости могут возникнуть напряженный пневмоторакс, эмфизема средостения, подкожная эмфизема, дыхательная недостаточность. В этом случае поток воздуха в поврежденную буллу может существенно превышать возможности дренажной системы, что неминуемо приведет к поступлению воздуха в свободную плевральную полость и возрастанию напряжения в ней. Кроме того, в случае наличия спаечного процесса между стенкой буллы и клетчаткой средостения перфорация стенки буллы грозит развитием такого осложнения, как напряженный пневмомедиастинум, иначе именуемого экстраперикардиальной тампонадой сердца, вследствие сдавливающего действия на стенки полых вен, уменьшением венозного возврата к сердцу и закономерным последующим уменьшением сердечного выброса [8, 9].

Показанием к проведению экстренных хирургических вмешательств в условиях поликлиники или скорой помощи является только клиническая картина напряженного пневмоторакса с явлениями острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Достоверным признаком напряженного пневмоторакса является смещение средостения в здоровую сторону, подтвержденное по данным обзорной РГ легких в прямой проекции. В этом случае показано проведение декомпрессии плевральной полости путем пункции или дренирования. Во всех остальных случаях показано направление пациента с медицинским сопровождением в дежурный стационар, оказывающий экстренную помощь по профилю «торакальная хирургия» [10, 11].

Пациентам с гигантскими буллами показано проведение всестороннего обследования с целью определения показаний и противопоказаний к плановой

операции. Спектр операций, проводимых в настоящее время, достаточно широк и включает в себя все возможности современной внутрипросветной (бронхоскопической) и внутриполостной (торакоскопической) эндоскопической хирургии. Открытые операции выполняются при больших объемах поражения и наличии осложненных форм [12, 13].

Заключение

Инструментальная диагностика у пациентов с клинической картиной СПТ должна начинаться с РГ легких. При наличии воздуха в плевральной полости необходимо проводить дифференциальную диагностику между пневмотораксом, гигантской буллой легкого, диафрагмальной грыжей с транслокацией полых органов брюшной полости. Верная интерпретация данных РГ и сопоставление с клинической картиной позволяет избежать диагностических ошибок и связанных с этим опасностей и осложнений. Для уточнения характера патологии ОГК показано проведение КТ. Все пациенты с СПТ должны быть срочно направлены на консультацию к торакальному хирургу или консультированы на местах. Хирургия буллезной эмфиземы осуществляется в плановом порядке после комплексного обследования пациента.

Литература

1. Яблонский П.К., ред. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Chang W.H. Complete spontaneous resolution of a giant bulla without rupture or infection: a case report and literature review. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): e551–555. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.53.
3. Faruqi S., Varma R. The vanishing lung: an important cause of hyperlucency on chest radiograph. *Acute Med.* 2013; 12 (3): 159–162.
4. Бойко В.В., Гафт К.Л., Проценко Е.С., Ремнева Н.А. Морфометрические показатели деструктивного индекса легочной ткани пациентов при различных формах буллезной эмфиземы, осложненной спонтанным пневмотораксом. *Новости хирургии.* 2018; 26 (6): 663–668. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.6.663.
5. Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Тюрин И.Е. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких с эмфиземой и гигантскими буллами у курильщика. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018; 99 (4): 204–210. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-204-210.
6. Ferreira Junior E.G., Costa P.A., Silveira L.M.F.G. et al. Giant bullous emphysema mistaken for traumatic pneumothorax. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019; 56: 50–54. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.02.005.
7. Koratala A., Bhatti V. Look before you leap: a curious case of giant pulmonary bulla. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017: bcr2017220058. DOI: 10.1136/bcr-2017-220058.
8. Waseem M., Jones J., Brutus S. et al. Giant bulla mimicking pneumothorax. *J. Emerg. Med.* 2005. 29 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.04.004.
9. Горбунков С.Д., Варламов В.В., Черный С.М. и др. Критерии хирургического риска у больных с диффузной эмфиземой легких с крупными или гигантскими буллами. *Вестник хирургии имени И.И.Грекова.* 2016; 175 (3): 13–16. DOI: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-13-16.
10. Корымасов Е.А., Беньян А.С., Пушкин С.Ю. и др. Анализ ошибок, опасностей и осложнений в лечении спонтанного пневмоторакса. *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2013; (3–4): 44–51.
11. Buero A., Nardi W.S., Lyons G.A. et al. Entirely thoracoscopic resection of a giant emphysematous bulla. *Pan Afr. Med. J.* 2018; 30: 247. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.247.12400.
12. Van Bael K., La Meir M., Vanoverbeke H. Video-assisted thoracoscopic resection of a giant bulla in vanishing lung syndrome: case report and a short literature review. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 4. DOI: 10.1186/1749-8090-9-4.
13. Greenberg J.A., Singhal S., Kaiser L.R. Giant bullous lung disease: evaluation, selection, techniques, and outcomes. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 2003; 13 (4): 631–649. DOI: 10.1016/s1052-3359(03)00095-4.

Поступила: 16.08.19

Принята к публикации: 10.11.20

References

1. Yablonskiy P.K., ed. [National clinical guidelines. Thoracic surgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
2. Chang W.H. Complete spontaneous resolution of a giant bulla without rupture or infection: a case report and literature review. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): e551–555. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.53.
3. Faruqi S., Varma R. The vanishing lung: an important cause of hyperlucency on chest radiograph. *Acute Med.* 2013; 12 (3): 159–162.
4. Boiko V.V., Gaft K.L., Protsenko E.S., Remnyova N.A. [Morphometric indicators of pulmonary tissue destructive index in patients with different forms of bullous emphysema complicated by spontaneous pneumothorax]. *Novosti khirurgii.* 2018; 26 (6): 663–668. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.6.663 (in Russian).
5. Sheykh Z.V., Nikolaev E.V., Tyurin I.E. et al. [Chronic obstructive pulmonary disease with emphysema and giant bullae in a smoker]. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2018; 99 (4): 204–210. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-204-210 (in Russian).
6. Ferreira Junior E.G., Costa P.A., Silveira L.M.F.G. et al. Giant bullous emphysema mistaken for traumatic pneumothorax. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019; 56: 50–54. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.02.005.
7. Koratala A., Bhatti V. Look before you leap: a curious case of giant pulmonary bulla. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017: bcr2017220058. DOI: 10.1136/bcr-2017-220058.
8. Waseem M., Jones J., Brutus S. et al. Giant bulla mimicking pneumothorax. *J. Emerg. Med.* 2005. 29 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.04.004.
9. Gorbunkov S.D., Varlamov V.V., Chernyi S.M. et al. [Criteria of surgical risk in patients with diffuse lung emphysema with large and giant bullas]. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova.* 2016; 175 (3): 13–16. DOI: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-13-16 (in Russian).
10. Korymasov E.A., Benyan A.S., Pushkin S.Yu. et al. [The analysis of errors, hazards and complications in the management of spontaneous pneumothorax]. *Tol'yatinskiy meditsinskiy konsilium.* 2013; (3–4): 44–51 (in Russian).
11. Buero A., Nardi W.S., Lyons G.A. et al. Entirely thoracoscopic resection of a giant emphysematous bulla. *Pan Afr. Med. J.* 2018; (30): 247. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.247.12400.
12. Van Bael K., La Meir M., Vanoverbeke H. Video-assisted thoracoscopic resection of a giant bulla in vanishing lung syndrome: case report and a short literature review. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014. 9: 4. DOI: 10.1186/1749-8090-9-4.
13. Greenberg J.A., Singhal S., Kaiser L.R. Giant bullous lung disease: evaluation, selection, techniques, and outcomes. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 2003; 13 (4): 631–649. DOI: 10.1016/s1052-3359(03)00095-4.

Received: August 16, 2019

Accepted for publication: November 10, 2020

Информация об авторах / Author Information

Корымасов Евгений Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий клиникой хирургии Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Eugeny A. Korymasov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Surgery Department, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Surgery Clinic, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of Samara Region; tel.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Бенян Армен Сисакович — д. м. н., министр здравоохранения Самарской области, доцент кафедры хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-торакальный хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (846) 956-13-05; e-mail: armenbenyan@yandex.ru

Armen S. Benian, Doctor of Medicine, Minister of Healthcare of Samara Region, Associate Professor, Department of Surgery, Institute of Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, thoracic surgeon, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of Samara Region; tel.: (846) 956-13-05; e-mail: armenbenyan@yandex.ru

Богданова Юлия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (927) 298-03-03; e-mail: svd70@list.ru

Julia V. Bogdanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with courses of polyclinic therapy and transfusion medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara

State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of Samara Region; tel.: (927) 298-03-03; e-mail: svd70@list.ru

Колмакова Ксения Михайловна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (917) 154-10-05; e-mail: pulmonologkkm@list.ru

Ksenia M. Kolmakova, Pulmonologist, Pulmonology Department, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of the Samara Region; tel.: (917) 154-10-05; e-mail: pulmonologkkm@list.ru

Медведчиков-Ардия Михаил Александрович — к. м. н., ассистент кафедры хирургии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (905) 305-27-66; e-mail: doctormama163@yahoo.com

Mikhail A. Medvedchikov-Ardia, Candidate of Medicine, Assistant of the Surgery Department, Institute of Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, thoracic surgeon, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of Samara Region; tel.: (905) 305-27-66; e-mail: doctormama163@yahoo.com

Коновалова Дарья Юрьевна — врач-терапевт хирургического торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (927) 762-36-84; e-mail: snowflake0605@mail.ru

Darya Yu. Konovalova, Therapist, Thoracic Surgery Department, Samara regional clinical hospital named after V.D.Seredavin, Ministry of Healthcare of Samara Region; tel.: (927) 762-36-84; e-mail: snowflake0605@mail.ru

Участие авторов

Коновалова Д.Ю., Колмакова К.С. — сбор и обработка материала

Бенян А.С., Медведчиков-Ардия М.А. — написание текста

Корымасов Е.А., Богданова Ю.В. — редактирование

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

Authors Contribution

Konovalova D.Yu., Kolmakova K.S. — collection and processing of the data

Benyan A.S., Medvedchikov-Ardia M.A. — analysis, writing the text

Korymasov E.A., Bogdanova Yu.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.

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов

С.Н.Авдеев¹, С.Ю.Чикина¹✉, И.Е.Тюрин², А.С.Белевский³, С.А.Терпигорев⁴, Л.П.Ананьева⁵, А.А.Визель⁶, М.В.Болдина⁷, И.В.Демко⁸, И.В.Лещенко^{9–11}, И.Н.Трофименко¹², М.Ф.Киняйкин^{13, 14}, И.Э.Степанян¹⁵, А.С.Зайцева¹⁵, Д.В.Петров¹⁶

- 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 образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- ³ 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
- ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ⁸ 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
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹⁰ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская обл., Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ¹¹ Клиника Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ¹² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Россия, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, Проспект Острякова, 2
- ¹⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Россия, Приморский край, Владивосток, Алеутская ул., 57
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- ¹⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Россия, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

При формировании фибротических изменений в легких многие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) могут приобретать прогрессирующее течение. По прогнозу выживаемости, риску летальности и обострений такой фенотип ИЗЛ при отсутствии антифибротической терапии очень близок к идиопатическому легочному фиброзу. В 2020 г. в Российской Федерации разрешено использование антифибротического препарата нинтеданиб при фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ПФФ) и при ИЗЛ, связанных с системной склеродермией. **Целью** работы Междисциплинарного Совета экспертов явилось ознакомление с основными положениями резолюции Междисциплинарного Совета экспертов о диагностике и лечении ИЗЛ ПФФ. **Результаты.** В декабре 2020 г. состоялся Междисциплинарный Совет экспертов, по результатам работы которого разработаны алгоритм диагностики и ведения пациентов с ИЗЛ ПФФ и критерии отбора больных для назначения антифибротической терапии. **Заключение.** Установлено, что в случае,

когда при стандартной терапии ИЗЛ ПФФ клиническое состояние пациента и легочная функция и / или фибротические изменения в легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения не стабилизируются, показана антифибротическая терапия нинтеданибом. Начиная антифибротическую терапию в возможно более ранние сроки заболевания, можно замедлить прогрессирующее снижение легочной функции при более сохраненных исходных показателях.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, фиброзирующие интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий фенотип, антифибротическая терапия, алгоритм, нинтеданиб.

Конфликт интересов. Авдеев С.Н. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Тюрин И.Е. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Белевский А.С. — чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Терпигорев С.А. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Чикина С.Ю. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Степанян И.Э. — написание статей, участие в клинических исследованиях и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Зайцева А.С. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Болдина М.В. — участие в клинических исследованиях и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Визель А.А. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Демко И.В. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Трофименко И.Н. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Лещенко И.В. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Киняйкин М.Ф. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм»; Петров Д.В. — написание статей и чтение лекций для компании «Берингер Ингельхайм».

Благодарности. Авторы благодарят ООО Берингер Ингельхайм за техническую поддержку работы Многопрофильного Совета экспертов.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Ананьева Л.П., Визель А.А., Болдина М.В., Демко И.В., Лещенко И.В., Трофименко И.Н., Киняйкин М.Ф., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Петров Д.В. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510

Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board

Sergey N. Avdeev¹, Svetlana Yu. Chikina¹✉, Igor' E. Tyurin², Andrey S. Belevskiy³, Stanislav A. Terpigorev⁴, Lidiya P. Anan'yeva⁵, Aleksandr A. Vizel'⁶, Marina V. Boldina⁷, Irina V. Demko⁸, Igor' V. Leshchenko^{9–11}, Irina N. Trofimenko¹², Mikhail F. Kinyaykin^{13, 14}, Igor' E. Stepanyan¹⁵, Anna S. Zaytseva¹⁵, Dmitriy V. Petrov¹⁶

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

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

³ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁵ V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

⁶ Kazan' State Medical Academy, a Branch Campus of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 36, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

⁷ Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

⁸ V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁹ Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

¹⁰ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Phthisiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22nd Parts'ezda 50, Sverdlovskaya obl., Ekaterinburg, 620039, Russia

¹¹ «Novaya bol'nitsa» Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

¹² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

¹³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University», Healthcare Ministry of Russia: prosp. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

¹⁴ Primorsky Regional Clinical Hospital No.1: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia

¹⁵ Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

¹⁶ A.N.Kabanov Omsk City Clinic No.1: ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

Abstract

Introduction. The natural course of some interstitial lung diseases (ILD) is characterized by progressive fibrosing phenotype resembling idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Until recently, the antifibrotic drug nintedanib was approved for treatment of the only fibrosing ILD which was IPF. A new indication for this drug which has been registered in Russian Federation in 2021 includes other fibrosing ILDs with progressive phenotype (PF-ILDs) and ILD associated with systemic sclerosis (SS-ILD). **The aim** of this publication is to describe general considerations of the decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs including SS-ILD. **Results.** According to the extension in nintedanib use

mentioned above, the Expert Board created an algorithm for diagnosis and treatment of patients with PF-ILDs and criteria for nintedanib administration in PF-ILDs. **Conclusion.** Antifibrotic therapy is needed for patients with PF-ILDs with the failure of the standard therapy. In those patients antifibrotic treatment should be initiated as early as possible to better preserve the lung function.

Key words: interstitial lung diseases, progressive fibrosing phenotype, nintedanib, antifibrotic, algorithm.

Conflict of interest. Avdeev S.N. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Tyurin I.E. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Belevsky A.S. — lecturing for Boehringer Ingelheim; Terpigorev S.A. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Chikina S.Yu. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Stepanyan I.E. — Writing articles, participating in clinical trials and lecturing for Boehringer Ingelheim; Zaitseva A.S. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Boldina M.V. — Participation in clinical research and lecturing for Boehringer Ingelheim; Vazel' A.A. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Demko I.V. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Trofimenko I.N. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Leshchenko I.V. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Kinyaykin M.F. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim; Petrov D.V. — Writing articles and giving lectures for Boehringer Ingelheim

Acknowledgements. The authors thank Boehringer Ingelheim LLC for technical support of the work of Multidisciplinary Expert Board.

Funding. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC. The company is not responsible for the content of this article. The opinions of the author and the editorial could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC.

For citation: Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E., Belevskiy A.S., Terpigorev S.A., Anan'yeva L.P., Vazel' A.A., Boldina M.V., Demko I.V., Leshchenko I.V., Trofimenko I.N., Kinyaykin M.F., Stepanyan I.E., Zaitseva A.S., Petrov D.V. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа болезней, в которую объединены > 200 различных неопухолевых заболеваний легких, которые характеризуются поражением легочного интерстиция и дистальных отделов дыхательных путей [1]. Многие ИЗЛ могут приобретать прогрессирующее течение, несмотря на адекватную стандартную терапию, при этом прогрессирование заболевания, как правило, связано с продолжающимся фиброобразованием в легочной ткани. Такая форма ИЗЛ в настоящее время получила наименование ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ПФФ) [2]. Распространенность ИЗЛ ПФФ составляет около 20 больных на 100 000 населения в Европе, или 13–40 % всех ИЗЛ [3–5]. Такой фенотип ИЗЛ при отсутствии антифибротической терапии очень близок к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) по прогнозу, темпам снижения легочной функции, риску летального исхода и обострений [6].

По данным исследований эффективности нинтеданиба при ИЛФ показано, что при раннем начале антифибротической терапии у больных, показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) которых составляет > 90 %^{долж.}, сопровождается таким же замедлением прогрессирующего снижения легочной функции, как и на более поздних стадиях заболевания [7]. В последние годы выполнены 2 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования эффективности нинтеданиба у больных с ИЗЛ на фоне системной склеродермии (ССД) (исследование SENSICIS) [8] и другими ИЗЛ ПФФ (исследование INBUILD) [9], по результатам которых доказано эффективное замедление снижения легочной функции на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо — на 41,0 мл в год (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 2,9–79,0; $p = 0,04$) (SENSICIS) [8], на 107 мл в год (95%-ный ДИ — 65,4–148,5; $p < 0,001$) — во всей популяции больных ИЗЛ ПФФ (INBUILD) и на 128 мл в год (95%-ный ДИ — 70,8–185,6; $p < 0,001$) — у больных ИЗЛ ПФФ

с паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких, и на 75,3 мл в год (95%-ный ДИ — 15,5–135,0) — у пациентов с другими паттернами [9]. В исследовании INBUILD отмечено также снижение относительного риска развития первого обострения или смерти на 33 % (95%-ный ДИ — 0,36–1,24) [9].

Критерии прогрессирования фиброзирующих ИЗЛ сформулированы в исследовании INBUILD и оценивались в течение 24 мес.:

- относительное снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 %^{долж.};
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10$ %^{долж.} и ухудшение респираторных симптомов;
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10$ %^{долж.} и увеличение распространенности фиброза по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов и увеличение распространенности фиброза по данным КТВР [9].

Фибротические изменения по данным КТВР легких при ИЗЛ ПФФ могут проявляться как паттерном ОИП, так и другими паттернами: неспецифической ОИП, фиброзирующего гиперчувствительного пневмонита, организующейся пневмонии. Фибротические изменения на КТВР легких при ССД могут включать паттерны ОИП, неспецифической ОИП или организующейся пневмонии.

На основании результатов исследования INBUILD в Российской Федерации в 2020 г. зарегистрированы новые показания к назначению препарата нинтеданиб — для лечения и замедления прогрессирования ИЛФ, ССД ИЗЛ и других ИЗЛ ПФФ* [10].

В декабре 2020 г. создан Междисциплинарный Совет экспертов Российского респираторного общества при участии ведущих пульмонологов, рентгенологов и ревматологов Российской Федерации. В данной статье приведены основные положения принятой резолюции Междисциплинарного Совета экспертов о диагностике и лечении ИЗЛ ПФФ.

* Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варпратеф®. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89d81e79-6176-4356-8184-1cd22b600c7a&t [Дата обращения: 19.03.2021].

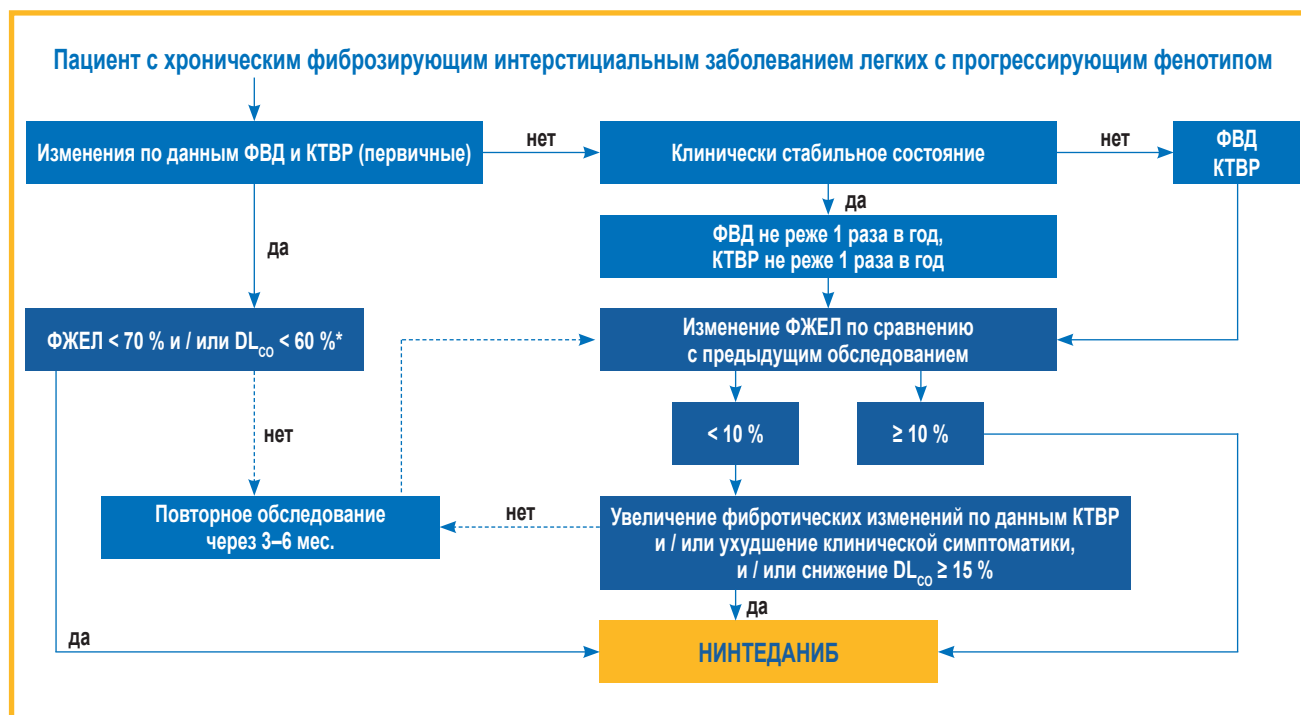


Рисунок. Алгоритм диагностики и терапии интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фенотипом
 Примечание. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода;
 * – для пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, связанными с системной склеродермией.
 Figure. An algorithm of diagnosis and treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases.
 Notes: *, for patients with interstitial lung disease associated with systemic scleroderma.

Результаты

Междисциплинарным Советом экспертов разработан алгоритм отбора пациентов с ИЗЛ ПФФ, которые нуждаются в назначении антифибротической терапии (см. рисунок).

При первичном обследовании больного с ССД ИЗЛ выявление фибротических изменений по данным КТВР («сотовое» легкое и / или тракционные бронхоэктазы) со снижением ФЖЕЛ < 70 %_{долж.} и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) < 60 %_{долж.} является показанием к неотложному назначению антифибротической терапии. При более сохранной легочной функции на фоне фибротических изменений по данным КТВР пациенту с ССД ИЗЛ рекомендовано повторное обследование через 3–6 мес. При нарастании фибротических изменений по данным КТВР, и / или ухудшении клинической симптоматики, и / или дальнейшем снижении ФЖЕЛ на 10 %, и / или DL_{CO} на ≥ 15 % необходимо назначение антифибротической терапии.

Если при первичном обследовании по данным КТВР и легочной функции у больного ССД отсутствуют изменения и сохраняется клинически стабильное состояние, рекомендуется регулярное мониторирование КТВР (не реже 1 раза в год) и легочной функции (не реже 1 раза в год).

Пациентам с другими ИЗЛ ПФФ антифибротическая терапия должна назначаться при снижении ФЖЕЛ на ≥ 10 % по сравнению с результатами предыдущего исследования вне зависимости от динами-

ки других показателей, либо при снижении ФЖЕЛ в меньшей степени (на < 10 % по сравнению с результатами предыдущего исследования), но одновременном снижении DL_{CO} на ≥ 15 %, либо нарастании фибротических изменений по данным КТВР, либо ухудшении клинического состояния.

Заключение

Таким образом, сегодня можно назначать антифибротическую терапию нинтеданибом не только при ИЛФ, но и при других ПФФ ИЗЛ, когда стандартная терапия не приводит к стабилизации клинического состояния пациента, легочной функции и / или фибротических изменений на КТВР легких. Начиная антифибротическую терапию в возможно более ранние сроки заболевания, можно замедлить прогрессирующее снижение легочной функции при более сохранных исходных показателях.

Литература / References

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
3. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.

4. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
5. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38 (10): 2673–2681. DOI: 10.1007/s10067-019-04720-0.
6. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.
7. Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017; 72 (4): 340–346. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208710.
8. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis – associated interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
9. 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.
10. Российское респираторное общество. Идиопатический легочный фиброз: Федеральные клинические рекомендации. 2016. Доступно на: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-10/90708-idiopatischej_legochnyj_fibroz_2016.pdf [Дата обращения: 21.06.21]. / Russian Respiratory Society. [Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Federal Clinical Guidelines]. 2016. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-10/90708-idiopatischej_legochnyj_fibroz_2016.pdf [Accessed: June 21, 2021] (in Russian).

Поступила: 25.04.21

Принята к печати: 15.06.21

Received: April 25, 2021

Accepted for publication: June 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Igor' E. Tyurin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Терпигорев Станислав Анатольевич — д. м. н., профессор; руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клиниче-

ский институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-code: 9404-3122)

Stanislav A. Terpigorev, Doctor of Medicine, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-code: 9404-3122)

Ананьева Лидия Петровна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10; e-mail: lpna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>)

Lidiya P. Anan'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (495) 109-29-10; e-mail: lpna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>)

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Болдина Марина Викторовна — к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (915) 942-55-02; e-mail: mari.boldina@mail.ru (SPIN-code: 8345-0153; Author ID: 561563; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Marina V. Boldina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (915) 942-55-02; e-mail: mari.boldina@mail.ru (SPIN-code: 8345-0153; Author ID: 561563; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 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; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: demko64@mail.ru (SPIN-code: 6520-3233; Author ID: 608300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasnetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 228-34-69; e-mail: demko64@mail.ru (SPIN-code: 6520-3233; Author ID: 608300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научных руководств клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; Author ID: 367678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Academic Advisor of “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; Author ID: 367678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-28-01; e-mail: tin11@mail.ru (SPIN-code: 9345-4572; Author ID: 636656; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training — a Branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3952) 46-28-01; e-mail: tin11@mail.ru (SPIN-code: 9345-4572; Author ID: 636656; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Киниякин 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 No.1»; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (SPIN-code: 2069-6636; Author ID: 571691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

Mihail F. Kiniakin, 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.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (SPIN-code: 2069-6636; Author ID: 571691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, советник директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Igor' E. Stepanyan, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru (SPIN-code: 8986-4397; Author ID: 707405)

Anna S. Zaytseva, Candidate of medicine, Head of Therapeutic Department No.4, Senior Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru (SPIN-code: 8986-4397; Author ID: 707405)

Петров Дмитрий Владимирович — врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.»; тел.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru (SPIN-code: 1721-4950; Author ID: 732897; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

Dmitriy V. Petrov, pulmonologist, A.N.Kabanov Omsk City Clinic No.1; tel.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru (SPIN-code: 1721-4950; Author ID: 732897; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — представление и обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом, редактирование статьи

Чикина С.Ю. — написание статьи

Тюрин И.Е. — представление и обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом, редактирование статьи

Белевский А.С. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Терпигорев С.А. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Ананьева Л.П. — представление и обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Визель А.А. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Болдина М.В. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Демко И.В. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Лешенко И.В. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Трофименко И.Н. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Киниякин М.Ф. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Степанян И.Э. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Зайцева А.С. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Петров Д.В. — обсуждение резолюции Междисциплинарного Совета экспертов по интерстициальным заболеваниям легких с прогрессирующим фенотипом

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и редактирование статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — presentation and discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs, editing the article

Chikina S.Yu. — writing the article

Tyurin I.E. — presentation and discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs, editing the article

Belevskiy A.S. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Terpigorev S.A. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Anan'yeva L.P. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Vizel' A.A. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Boldina M.V. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Demko I.V. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Leshchenko I.V. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Trofimenko I.N. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Kinyaykin M.F. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Stepanyan I.E. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Zaytseva A.S. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

Petrov D.V. — discussion the Decision of Multidisciplinary Expert Board on diagnosis and treatment of PF-ILDs

All authors contributed significantly to preparing and editing the article, read and approved the final draft of the article before publication.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации тиотропия бромид / олодатерол

А.Г.Романовских , А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская, И.П.Смирнов

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

Одной из важных особенностей пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является наличие у большинства из них сопутствующих хронических заболеваний, особое место среди которых занимает сердечно-сосудистая патология (ССП). Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствующими ХОБЛ, являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, при которых усугубляются клинические проявления заболевания, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. При сопутствующей СПП определяется необходимость тщательной оценки безопасности проводимой фармакологической терапии ХОБЛ. Основу терапии заболевания составляют бронходилататоры, при этом приоритетной фармакологической стратегией является использование фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов. **Целью** данного обзора явилась оценка профиля безопасности комбинации тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО) при ХОБЛ. **Материалы и методы.** Представлены данные, полученные при изучении безопасности применения комбинации ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей СПП. **Результаты.** В ходе исследований показано отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых событий при использовании препарата у пациентов данной категории. **Заключение.** У пациентов с ХОБЛ и сопутствующей СПП подтвержден хороший профиль безопасности комбинации при использовании ТИО / ОЛО.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких, комбинации тиотропия бромид / олодатерол.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации тиотропия бромид / олодатерол. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 511–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-511-516

Chronic obstructive pulmonary disease and concurrent cardiovascular conditions: safety of tiotropium/olodaterol combination

Anna G. Romanovskikh , Aleksandr I. Sinopal'nikov, Yulia G. Belotserkovskaya, Igor' P. Smirnov

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

Abstract

One of the important features of the chronic obstructive pulmonary disease is the presence of concomitant chronic diseases in most of patients. And cardiovascular conditions occupy a special place among these comorbidities. The most common diseases associated with COPD are hypertension, coronary heart disease, and heart failure. They aggravate the clinical manifestations of the disease and have negative effect on the prognosis. In addition, concomitant cardiovascular conditions determine the need for a thorough safety assessment of the ongoing pharmacotherapy for COPD. Core of the treatment is bronchodilators. The priority pharmacological strategy is the use of fixed-dose combinations of long-acting β_2 -agonists and long-acting anticholinergic medications. The **purpose** of this review was to evaluate the safety profile of tiotropium/olodaterol in COPD. **Methods.** This article presents the data obtained from studies of the safety of the use of tiotropium/olodaterol in patients with COPD and concomitant cardiovascular conditions. **Results.** The studies showed no increase in the risk of cardiovascular events when using this combination in patients of this category. **Conclusion.** A good safety profile of tiotropium/olodaterol was confirmed in patients with COPD and concomitant cardiovascular conditions.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, pharmacotherapy of COPD, tiotropium/olodaterol.

Conflict of interest. The authors of the manuscript confirmed the absence of any conflicts of interest which should be reported.

Funding. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC. The company is not responsible for the content of this article. The opinions of the author and the editorial could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC.

For citation: Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I., Belotserkovskaya Yu.G., Smirnov I.P. Chronic obstructive pulmonary disease and concurrent cardiovascular conditions: safety of tiotropium / olodaterol combination. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 511–516 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-511-516

Согласно современным представлениям, коморбидные состояния являются неотъемлемой частью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания [1].

Для большинства пациентов с ХОБЛ характерно наличие нескольких сопутствующих заболеваний (рис. 1) [2].

Среди основных заболеваний, сопутствующих ХОБЛ (сахарный диабет, остеопороз, рак легкого, психические нарушения и т. п.), особого внимания заслуживает наиболее часто встречающаяся, особенно у пациентов старшей возрастной группы, сердечно-сосудистая патология (ССП) [3, 4]. Показано, что основу развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляют единые патогенетические механизмы, такие как системное воспаление, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс. Необходимо отметить также, что общим фактором риска возникновения данных патологий является табакокурение [4, 5]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХОБЛ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) (нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда), артериальная гипертензия, а также сердечная недостаточность [6]. Так, в частности, согласно данным исследований, сопутствующая ИБС отмечается у $\geq 60\%$ пациентов с ХОБЛ (частота встречаемости нарушений сердечного ритма – 10–15 %) [5]. При наличии сопутствующих ССЗ значительно увеличивается смертность пациентов с ХОБЛ, кроме того, определяется необходимость тщательной оценки безопасности проводимой фармакологической терапии [7, 8].

Тиотропия бромид / олодатерол: безопасность применения при хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваниях

Материалы и методы

Основу лечения ХОБЛ традиционно составляют бронходилататоры – β_2 -агонисты и антихолинергические препараты. Приоритетной стратегией фармакотерапии

ХОБЛ стабильного течения является применение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [9]. Необходимость использования комбинации определяется тем, что применение только одного механизма бронходилатации, реализуемого при назначении ДДАХП или ДДБА, для значительной части пациентов с ХОБЛ оказывается недостаточным. Доказано, что фиксированные комбинации бронхолитических препаратов демонстрируют терапевтические преимущества по сравнению с монотерапией бронходилататором в отношении влияния на функцию внешнего дыхания, симптомы и частоту обострений заболевания [9]. Оценивая эффективность комбинированной терапии, следует отметить, что снижение легочной гиперинфляции, наблюдаемое при одновременном использовании ДДАХП и ДДБА, оказывает положительное влияние и на сократительную функцию миокарда (увеличивается конечный диастолический объем левого желудочка, ударный объем сердца) [10]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют не только о безопасности применения препаратов данного класса при ХОБЛ, но и об отсутствии негативного влияния на течение сопутствующей ССП. При этом по данным анализа *P. Rogliani et al.* показана более высокая по сравнению с комбинациями умеклидиний / вилантерол 62,5 / 25 мкг и гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг сердечно-сосудистая безопасность применения комбинации тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО) 5 / 5 мкг. Результаты получены с помощью улучшенной двумерной оценки IBIS (*Improved Bidimensional SUCRA score*) на основании данных 22 клинических исследований, опубликованных в 2013–2019 гг., о пациентах с ХОБЛ ($n = 12\,136$), получающих двойную бронходилатационную терапию [11]. Также по результатам 52-недельного сравнительного исследования эффективности и безопасности ТИО / ОЛО (DYNAGITO), в которое были включены больные ХОБЛ ($n = 7\,880$), показано отсутствие статистически достоверных различий влияния на частоту возникновения и спектр нежелательных явлений (НЯ) между исследуемым препаратом и препаратом сравнения (ТИО). Важно отметить, что в исследовании



Рис. 1. Частота мультиморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Figure 1. Frequency of multimorbid conditions in patients with chronic obstructive pulmonary disease

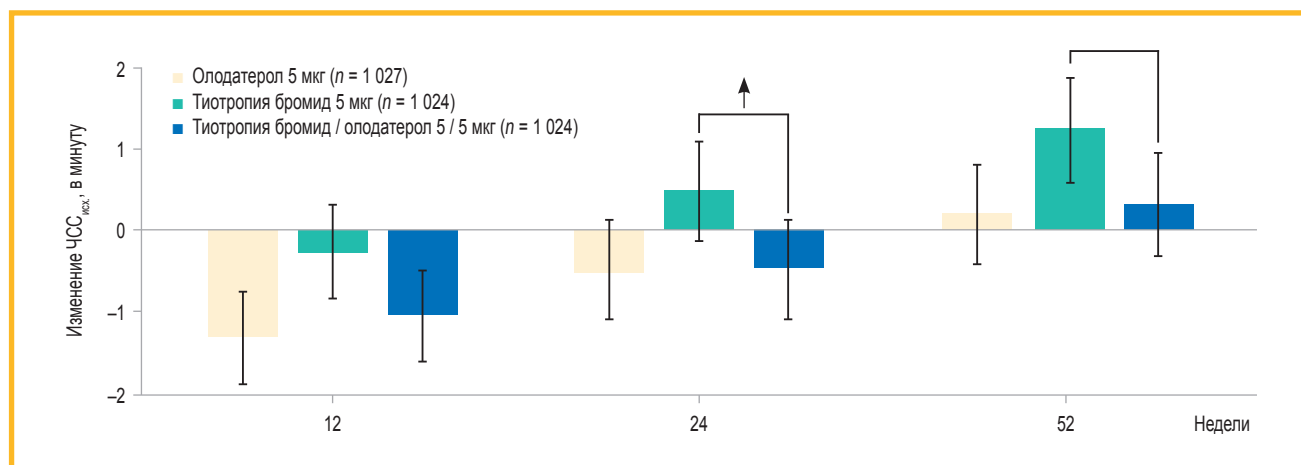


Рис. 2. Влияние тиотропия бромида и олодатерола на частоту сердечных сокращений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; * – $p < 0,05$; планки погрешностей – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 2. Effect of tiotropium/olodaterol on heart rate in patients with COPD

Note: * – $p < 0.05$; error bars – 95% confidence interval.

приняли участие также лица с сопутствующей ССП (критериями исключения из исследования являлись лишь жизнеугрожающая аритмия и инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес.), однако несмотря на это, при использовании ТИО / ОЛО риск возникновения тяжелых сердечно-сосудистых НЯ не увеличился [12]. По данным исследований TONADO-1 и -2, при наблюдении за пациентами, в течение 1 года принимавшими ТИО / ОЛО, влияния на частоту сердечных сокращений (рис. 2) и уровень артериального давления при приеме комбинированного бронхолитического препарата не установлено [13].

Результаты

При объединенном анализе данных, полученных в ходе исследований DYNAGITO и TONADO-1, -2 показано, что профиль сердечно-сосудистой безопасности ТИО / ОЛО сопоставим с таковым при приеме

ТИО и в случае добавления ОЛО к ТИО риск возникновения сердечно-сосудистых событий не увеличивается (табл. 1). Более того, среди лиц с сопутствующими ССЗ (принимавшими ТИО / ОЛО ($n = 1\,441$) и ТИО ($n = 1\,382$)), применение ТИО / ОЛО сопровождалось несколько меньшей частотой возникновения тяжелых сердечно-сосудистых НЯ по сравнению с таковой у пациентов, принимавших ТИО, что может быть объяснено уменьшением легочной гиперинфляции и, как следствие, улучшением функционального состояния миокарда на фоне терапии комбинированными бронхолитическими препаратами [14].

Важно отметить, что, согласно результатам проведенного анализа, применение ТИО / ОЛО у больных ХОБЛ и сопутствующими ИБС, различными вариантами нарушений сердечного ритма не привело к значимому увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых НЯ, их частота оказалась сопоставимой с таковой у принимавших ТИО (табл. 2) [14].

Таблица 1
Частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
The incidence of cardiovascular adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease

НЯ	ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг		ТИО 5 мкг		Скорректированное отношение частот (95%-ный ДИ)
	(n = 4 968)		(n = 4 974)		
	пациенты с ССС, n (%)	частота на 100 пациенто-лет	пациенты с ССС, n (%)	частота на 100 пациенто-лет	
Нарушения ритма сердца*	88 (1,8)	1,82	88 (1,8)	1,88	0,97 (0,72; 1,31)
СН	68 (1,4)	1,41	67 (1,3)	1,43	0,98 (0,70; 1,38)
ИБС	87 (1,8)	1,80	111 (2,2)	2,37	0,76 (0,57; 1,01)
Тяжелое сердечно-сосудистое НЯ	102 (2,1)	2,11	104 (2,1)	2,22	0,95 (0,72; 1,25)
Тяжелое сердечно-сосудистое НЯ со смертельным исходом, включая смерть по неизвестной причине	44 (0,9)	0,91	47 (0,9)	1,00	0,91 (0,60; 1,37)

Примечание: НЯ – нежелательное явление; ТИО – тиотропия бромид; ОЛО – олодатерол; ДИ – доверительный интервал; ССС – сердечно-сосудистое событие; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; * – включая брадикардию и тахикардию.

Note: *, including bradyarrhythmia and tachyarrhythmia.

Таблица 2
Частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма сердца

Table 2
The incidence of cardiovascular adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, and cardiac arrhythmias

Нежелательное явление	ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг		ТИО 5 мкг		Скорректированное отношение частот (95%-ный ДИ)
	пациенты с ССС; <i>n</i> (%)	частота на 100 пациенто-лет	пациенты с ССС; <i>n</i> (%)	частота на 100 пациенто-лет	
Пациенты с ИБС (получавшие ТИО / ОЛО (<i>n</i> = 844), ТИО (<i>n</i> = 839))					
Нарушения ритма сердца	27 (3,2)	3,31	23 (2,7)	2,94	1,14 (0,65–1,98)
Тахикардия	25 (3,0)	3,06	19 (2,3)	2,42	1,27 (0,70–2,30)
СН	18 (2,1)	2,19	24 (2,9)	3,08	0,71 (0,38–1,31)
Инфаркт миокарда	17 (2,0)	2,07	28 (3,3)	3,59	0,67 (0,44–1,03)
Пациенты с нарушениями сердечного ритма (получавшие ТИО / ОЛО (<i>n</i> = 483); ТИО (<i>n</i> = 429))					
Нарушения ритма сердца	24 (5,0)	5,25	15 (3,5)	3,86	1,36 (0,71–2,58)
Тахикардия	19 (3,9)	4,14	9 (2,1)	2,3	1,80 (0,82–3,98)
СН	20 (4,1)	4,37	21 (4,9)	5,43	0,81 (0,44–1,49)
ИБС	10 (2,1)	2,15	14 (3,3)	3,6	0,60 (0,27–1,34)
Инфаркт миокарда	7 (1,4)	1,50	9 (2,1)	2,3	0,65 (0,24–1,74)

Примечание: ТИО – титропия бромид; ОЛО – олодатерол; ДИ – доверительный интервал; ССС – сердечно-сосудистые события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССП – сердечно-сосудистая патология.

Безопасность применения комбинации титропия бромид / олодатерол в условиях реальной клинической практики

Известно, что при интерпретации результатов рандомизированных исследований возникает ряд ограничений, при этом особый интерес представляют данные, полученные в условиях реальной клинической практики. В 2021 г. опубликованы результаты неинтервенционного исследования, посвященного оценке влияния ТИО / ОЛО на выраженность симптомов ХОБЛ и проведенного в условиях реальной клинической практики. В ходе открытого наблюдательного исследования оценивалось изменение количества баллов Клинического вопросника по ХОБЛ (CCQ – *Clinical COPD Questionnaire*) на фоне применения препарата. Период наблюдения составил 6 нед. В исследование включались лица старше 40 лет с установленным диагнозом ХОБЛ и наличием показаний для комбинированной бронхолитической терапии. В исследование включены больные ХОБЛ (n = 4 819: 3 360 (69,7 %) мужчин, 1 459 (30,3 %) женщин; средний возраст – 65,4 года; 55 % больных – старше 65 лет; 90,6 % – курят или курили в прошлом). Нарушения вентиляционной функции легких тяжелой и крайне тяжелой степени оцененные при помощи классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), наблюдались у 40,5 % больных, включенных в исследование. В 66,5 % случаев отмечались сопутствующие заболевания, преимущественно ССП (табл. 3) [15].

При дополнительном анализе полученных данных показано, что среди ССЗ частота выявления нарушений сердечного ритма составила 7,3 %, ИБС – 16 %, СН – 12,7 % соответственно (табл. 4).

Таблица 3
Сопутствующие заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)

Table 3
Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease; n (%)

ССП	2 365 (49)
Эндокринная патология и метаболические нарушения	907 (18,8)
Патология желудочно-кишечного тракта и печени	597 (12,4)
Болезни органов дыхания (кроме ХОБЛ)	329 (6,8)
Болезни почек и мочевыводящих путей	255 (5,3)
Патология костно-мышечной системы и кожи	236 (4,9)
Патология нервной системы	188 (3,9)
Психические заболевания	137 (2,8)
Аллергические заболевания	92 (1,9)
Глазные болезни	88 (1,8)
Нарушения репродуктивной функции	19 (0,4)
Другое	478 (9,9)
Пациенты с сопутствующей патологией	3 207 (66,5)

Примечание: ССП – сердечно-сосудистая патология; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)
Table 4
Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease; n (%)

ИБС	776 (16,10)
Степень СН по классификации NYHA	
• I–II	514 (10,67)
• III–IV	99 (2,05)
Постоянная (≥ 6 мес.) форма фибрилляции предсердий с частотой < 100 в минуту	184 (3,82)
Другие нарушения сердечного ритма	167 (3,47)
Другие ССЗ	1 654 (34,32)
Пациенты с ССП	2 365 (49,08)
Общее число пациентов	4 819 (100)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; NYHA (New York Heart Association) – функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССП – сердечно-сосудистая патология.

Продemonстрировано, что клиническая эффективность терапии ТИО / ОЛО, оцениваемая через 6 нед. приема препарата, на основании уменьшения количества баллов (минимальное клинически значимое изменение – 0,4 балла) по вопроснику о контроле над хронической обструктивной болезнью легких (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire* – CCQ) достигнута у 81,4 % пациентов. В течение периода наблюдения отмечено изменение частоты использования короткодействующих бронхолитических препаратов по требованию – в среднем число ингаляций для купирования симптомов ХОБЛ при приеме ТИО / ОЛО уменьшилось с 1,8 до 0,6 в неделю. Желание продолжить прием ТИО / ОЛО в дальнейший выразили 96,6 % пациентов [15].

Помимо высокой клинической эффективности препарата, в ходе исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, нашли подтверждение и ранее полученные данные о безопасности ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. при наличии у них сопутствующей ССП. НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, зарегистрированы у 30 (0,62 %) больных, 20 из них прекратили участие в исследовании. Общее число НЯ составило 54, наиболее частыми из них оказались кашель (14,8 %) и сухость во рту (7,4 %). Отмечено 3 (5,56%) случая повышения артериального давления и 2 (3,7%) случая тахикардии. Серьезные НЯ зарегистрированы у 8 (0,17%) больных, однако связь их возникновения с приемом исследуемого препарата отмечена лишь в 1 случае.

Таким образом, по результатам исследования с включением большого числа пациентов с ХОБЛ и ССП (49 %), выполненного в условиях реальной клинической практики, подтвержден благоприятный профиль безопасности ТИО / ОЛО, продемонстрированный ранее в ходе рандомизированных клинических исследований.

Заключение

При ССП, часто сопутствующей ХОБЛ, требуются особое внимание врача и тщательная оценка безопасности препаратов, используемых для фармакологической терапии. По результатам ряда рандомизированных клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности применения ТИО / ОЛО у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. у больных с сопутствующими ССЗ, установлен благоприятный профиль безопасности. Полученные данные подтверждены в ходе исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики.

Литература / References

1. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Дата обращения: 05.01.21]. / Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Accessed: January 5, 2021] (in Russian).
2. Vanfleteren L.E.G., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
3. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
4. Antonelli Incalzi R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2794–2800. DOI: 10.1183/09031936.97.10122794.
5. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
6. Curkendall S.M., Lanes S., de Luise C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21 (11): 803–813. DOI: 10.1007/s10654-006-9066-1.
7. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
8. Almagro P., López F., Cabrera F.J. et al. [Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies]. *Rev. Clin. Esp.* 2012; 212 (6): 281–286. DOI: 10.1016/j.rce.2012.02.014 (in Spanish).
9. 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/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> [Available at: June 28, 2021].
10. Hohlfield J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
11. Rogliani P., Matera M.G., Ritondo B.L. et al. Efficacy and cardiovascular safety profile of dual bronchodilation therapy in chronic obstructive pulmonary disease: A bidimensional comparative analysis across fixed-dose combinations. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 59: 101841. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101841.
12. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 337–344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.

13. Andreas S., McGarvey L., Bothner U. et al. Absence of adverse effects of tiotropium/olodaterol compared with the monocomponents on long-term heart rate and blood pressure in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1935–1944. DOI: 10.2147/COPD.S246348.
14. Ferguson G.T., Buhl R., Bothner U. et al. Safety of tiotropium/olodaterol in chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of three large, 52-week, randomized clinical trials. *Respir. Med.* 2018; 143: 67–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.012.
15. Valipour A., Avdeev S., Barczyk A. et al. Therapeutic success of tiotropium/olodaterol, measured using the Clinical COPD Questionnaire (CCQ), in routine clinical practice: A multinational non-interventional study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 615–628. DOI: 10.2147/COPD.S291920.

Поступила: 15.04.21

Принята к печати: 27.04.21

Received: April 15, 2021

Accepted for publication: April 27, 2020

Информация об авторах / Author Information

Романовских Анна Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: anngerom@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>)

Anna G. Romanovskikh, Candidate of Medicine, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: anngerom@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>)

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association

on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Белоцерковская Юлия Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>)

Yulia G. Belotserkovskaya, Candidate of Medicine, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>)

Смирнов Игорь Павлович — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>)

Igor' P. Smirnov, Assistant, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>)

Участие авторов

Романовских А.Г. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Синопальников А.И. — обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Белоцерковская Ю.Г. — написание текста рукописи (30 %)

Смирнов И.П. — редактирование и оформление рукописи (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и редактирование статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Romanovskikh A.G. — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

Sinopal'nikov A.I. — discussion and manuscript editing (30%)

Belotserkovskaya Y.G. — manuscript text writing (30%)

Smirnov I.P. — manuscript editing and formalization (10%)

All authors contributed significantly to preparing and editing the article, read and approved the final draft of the article before publication.

Спиолто® Респимат® показан пациентам с ХОБЛ для:⁵

- уменьшения одышки
- улучшения качества жизни
- улучшения переносимости физических нагрузок

Большому количеству
пациентов, чем вы думаете,
требуется

Вдох, который дается легко^{1,2}



СПИОЛТО®
РЕСПИМАТ®
ТИОТРОПИЙ & ОЛОДАТЕРОЛ

Респимат® создает облачко, которое просто вдохнуть³⁻⁵

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Loh CH et al. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(8):1305-1311. 2. Sharma Chronic Obstr Pulm Dis. 2017;4(3):217-224. 3. Ciciliani AM et al // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 26;12:1565-1577. 4. Kimberl vis et al // Health Qual Life Outcomes. 2017;15: 201. 5. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Регистрационный номер: ЛП-003164. Торговое название: Спиолто® Респимат®. Международное непатентованное или группировочное наименование: олодатерол + тиотропия бромид. Лекарственная форма: раствор для ингаляций дозированных. Состав: Одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: олодатерол — 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (соответственно тиотропия бромида моногидрат 0,003124 мг). Фармакотерапевтическая группа: Бронхолитическое средство комбинированное (β₂-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). Показания: Препарат Спиолто® Респимат®, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. Противопоказания: Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата. Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию. Препарат Спиолто® Респимат® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: Закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. Беременность и кормление грудью: Препарат Спиолто® Респимат® не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. Способ применения и дозы: Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромида и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению»). Побочное действие: Следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β-адреномиметиков, таких как: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипергликемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы.

ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44, факс +7 (495) 544 56 20. www.boehringer-ingenheim.ru

Boehringer
Ingelheim

Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости

Е.А.Орлова , И.П.Дорфман, М.А.Орлов, А.К.Андреева, М.А.Абдуллаев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

В статье рассматривается выбор препаратов, используемых для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), — ингаляционных β -агонистов, М-холинолитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов — согласно их взаимозаменяемости, что особенно важно для практикующих врачей при выборе эффективного и безопасного лечения ХОБЛ и повышения приверженности пациентов лечению. **Целью** работы явилась оценка соотношения количества референтных (оригинальных), взаимозаменяемых и воспроизведенных препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ. **Материалы и методы.** В соответствии с положениями Российских клинических рекомендаций (2018) и Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease — GOLD*, 2019) отобраны современные препараты для лечения ХОБЛ, обладающие бронхолитической и противовоспалительной активностью. На сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по каждому международному непатентованному наименованию рассматривались все торговые наименования соответствующих им препаратов. Анализировалась информация о наличии референтных (оригинальных) препаратов и их взаимозаменяемых форм, а также их присутствие в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. **Результаты.** Показано наличие большого количества воспроизведенных форм, зарегистрированных в ГРЛС, однако лишь немногие из них являются взаимозаменяемыми соответствующего референтного (оригинального) лекарственного препарата. **Заключение.** Проведенный анализ будет способствовать увеличению возможности выбора врачами взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом и безопасностью референтных лекарственных препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ, а также повышению приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, взаимозаменяемый лекарственный препарат, хроническая обструктивная болезнь легких, короткодействующие бронхолитические препараты, длительно действующие бронхолитические препараты, фиксированные комбинации, ингаляционные глюкокортикостероиды, Государственный реестр лекарственных средств.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Данная статья не имела финансовой и спонсорской помощи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность редакционной коллегии журнала «Пульмонология» и рецензентам статьи за ценные рекомендации при оформлении статьи.

Для цитирования: Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 518–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529

Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability

Ekaterina A. Orlova , Inna P. Dorfman, Mihail A. Orlov, Anna K. Andreeva, Musalitdin A. Abdullaev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

The choice of drugs used to treat patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (inhaled β -agonists, M-anticholinergic drugs, inhaled corticosteroids (ICS)) in view of their interchangeability is reviewed in this article. This aspect is especially important for clinicians when choosing an effective and safe treatment for COPD and for increasing patient adherence to treatment. **The aim** of this study was to assess the ratio of the number of reference (original), interchangeable, and generic drugs used in COPD. **Methods.** In accordance with the Russian clinical guidelines 2018 and GOLD 2019, modern drugs for the treatment of COPD with bronchodilator and anti-inflammatory activity were selected. All trade names of the corresponding drugs for each international non-proprietary name (INN) in the State Register of Medicines website were considered. The information on the availability of reference (original) drugs and the corresponding interchangeable products, as well as their presence in the List of vital and essential drugs was analyzed. **Results.** A large number of generic products are registered in the State Register of Medicines, and only a few of them are interchangeable with the corresponding reference (original) drug. **Conclusion.** The analysis will help widen the doctors' choice of interchangeable drugs in treatment of COPD with an equivalent effect and safety of reference drugs, as well as to increase the patients' adherence to treatment.

Key words: reference drug, generic drug, interchangeable drug, chronic obstructive pulmonary disease, short-acting bronchodilators, long-acting bronchodilators, fixed-dose combinations, inhaled corticosteroids, State Register of Medicines.

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

Funding. This article did not have any third party funding.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the editorial board of the journal and reviewers of the article for recommendations in preparing the article.

For citation: Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Andreeva A.K., Abdullaev M.A. Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 518–529 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529

В последние годы в Российской Федерации (РФ) особое внимание уделяется созданию системы рационального использования лекарственных средств. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.13 № 66 (ред. от 07.04.16) утверждены стратегия лекарственного обеспечения РФ на период до 2025 г. и план ее реализации. Однако на фармацевтическом рынке появляется все больше и больше воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) как отечественного, так и импортного производства, но при этом отсутствуют доступные информационные базы данных об их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами. Федеральным законом от 27.12.19 № 475-ФЗ внесены изменения в законодательство об обращении лекарственных средств (ФЗ от 12.04.10 № 61 и ФЗ от 22.12.14 № 429). Изменяется порядок определения взаимозаменяемых ЛП для медицинского применения. В целях определения взаимозаменяемости ЛП возвращается понятие «оригинальный ЛП», трактуемый как «ЛП с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в РФ или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований ЛП, по результатам которых подтверждены его качество, эффективность и безопасность». Кроме того, изменяется понятие референтного ЛП как «ЛП, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП или биоаналогового (биоподобного) ЛП (биоаналога)». В качестве референтного ЛП для медицинского применения используется оригинальный ЛП либо, если он не зарегистрирован или не находится в обороте в РФ, воспроизведенный ЛП, который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в РФ, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП. Данный документ дополняется новыми понятиями «терапевтическая эквивалентность» и «биоэквивалентность». В настоящее время формируется перечень взаимозаменяемых препаратов экспертным учреждением Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Лекарства будут объединены в группы, в каждой из которых препараты будут взаимозаменяемы, список будет размещен на сайте Министерства здравоохранения РФ. Это позволит врачам и пациентам ориентироваться в аналогах препаратов.

Сведения о взаимозаменяемости лекарственных средств можно получить в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС). Кроме того, данный ресурс содержит ценную информацию о наличии ЛП в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1].

Практикующие врачи подчас не обладают навыками поиска необходимой объективной и независимой информации о взаимозаменяемости ЛП. Такая информация крайне необходима для назначения правильного лечения, получения хороших результатов терапии и повышения приверженности пациентов лечению. Особенно это важно для заболеваний, при которых требуется назначение комбинаций однопользовательных ЛП из разных фармакологических групп, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рациональная терапия ХОБЛ является важной проблемой, т. к. в структуре смертности ХОБЛ занимает 3-ю позицию после ишемической болезни сердца [2].

Для достижения основных целей терапии ХОБЛ — контроля над симптомами и снижения риска обострений — используются ЛП различных фармакологических классов. По данным клинических рекомендаций по ХОБЛ (2018), разработанных Российским респираторным обществом, и доклада рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, 2020) терапия представлена лекарственными средствами различных классов, в т. ч. короткодействующими β-агонистами (КДБА), длительно действующими β-агонистами (ДДБА), короткодействующими (КДАХП), длительно действующими (ДДАХП) антихолинергическими препаратами (АХП), ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), а также фиксированными комбинациями ДДАХП / ДДБА, иГКС / ДДБА [3, 4]. Терапевтические возможности для лечения ХОБЛ за последние годы значительно расширились за счет появления новых комбинированных препаратов и усовершенствования средств их доставки — различных дозированных аэрозольных (ДАИ) и порошковых (ДПИ) ингаляторов, небулайзеров. Ежегодно увеличивается ассортимент как брендовых, так и воспроизведенных ЛП каждого из этих фармакологических классов. Однако информация о взаимозаменяемости референтных препаратов воспроизведенными ЛП не всегда доступна.

Целью данной работы явилась оценка ассортимента бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ, и соотношение их референтных и взаимозаменяемых форм, используемых для терапии ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2018) и GOLD (2020) отобраны препараты для лечения ХОБЛ, обладающие бронхолитической и противовоспалительной активностью [3, 4]. На сайте ГРЛС (дата обращения: 25.02.20) по каждому международному непатентованному наименованию (МНН) рассматривались все торговые наименования соответствующих им препаратов. Анализировалась информация по наличию референтных препаратов и их взаимозаменяемых форм, а также присутствие этих групп лекарственных средств в перечне ЖНВЛП.

Результаты

Стимуляторы β -адренергических рецепторов

У всех пациентов с ХОБЛ, включая регулярно получающих ДДБА, для купирования обструкции применяются КДБА по потребности. Однако при частом применении КДБА на фоне постоянного использования ДДБА, в т. ч. через небулайзер, могут усугубиться тахикардия и другие нежелательные побочные реакции. По данным работы [3] отмечено, что «... в таких ситуациях необходимо всесторонне оценить необходимость сочетания ДДБА и КДБА и обучать пациентов правильному проведению ингаляции данных препаратов».

На российском фармацевтическом рынке присутствуют 2 препарата класса КДБА — **сальбутамол** и **фенотерол**. Референтный (оригинальный) препарат сальбутамола — Вентолин — может использоваться как в виде ДАИ, так и раствора для ингаляций (Вентолин Небулы) и не является взаимозаменяемым. В виде ДАИ, помимо референтного, в ГРЛС представлены 12 препаратов (Сальбутамол Фармстандарт ВЧ; Сальбутамол Фармстандарт; Вертосорт; Сальбутамол АВ; Сальбутамол; Сальбутамол-МХФП; Сальбутамол-Тева; Сальбутамол (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»); Сальбутамол (АО «Биннофарм»); Сальбутамол (ЗАО «Алтайвитамины»); Асталин®, в т. ч. в виде аэрозоля, активируемого вдохом — Саламол Эко Легкое Дыхание). Кроме Вентолин Небулы в виде раствора для ингаляций, могут использоваться 3 воспроизведенных препарата — Новатрон, Саламол Стери-Неб и Сальбутамол-натив. **Сальбутамол** в виде таблеток пролонгированного действия зарегистрирован под торговым названием Сальбутабс. Также зарегистрированы формы выпуска сальбутамола в виде капсул для ингаляций (Цибутол циклокапс) и порошка для ингаляций (Сальгим®). В перечне ГРЛС в разделе «Взаимозаменяемость» отмечено, что все формы сальбутамола не подлежат определению взаимозаменяемости, т. к. ее невозможно определить в связи с тем, что эти ЛП разрешены к использованию в Российской Федерации > 20 лет и исследования по определению их биоэквивалентности отсутствуют.

Второй короткодействующий бронхолитический препарат — **фенотерол** представлен референтным (ори-

гинальным) препаратом Беротек в 2 формах выпуска — раствор для ингаляций и ДАИ. Данный препарат не является взаимозаменяемым. В РФ зарегистрированы 3 воспроизведенных препарата фенотерола — Фенотэйр®, Фенотерол-аэронатив (в форме ДАИ) и Фенотерол-натив (в форме раствора для ингаляций). Так же, как и препараты сальбутамола, все препараты фенотерола не подлежат определению взаимозаменяемости (табл. 1).

Для достижения основной цели фармакотерапии ХОБЛ — продолжительного уменьшения симптомов (удушьи, одышка) применяются ДДБА. Традиционно > 20 лет используются представители ДДБА — формотерол и салметерол. При сопоставимой терапевтической эффективности при их приеме увеличивается регресс одышки, способствует возрастанию объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В отличие от терапии бронхиальной астмы (БА), при лечении ХОБЛ ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без иГКС) [5, 6].

Преимущества формотерола заключается в том, что в данном ЛП сочетаются свойства как пролонгированных (длительность бронхорасширяющего эффекта до 12 ч), так и короткодействующих (быстрое начало эффекта) бронходилататоров [7]. Референтным препаратом формотерола в виде капсул для ингаляций с помощью порошкового ингалятора Аэролайзер является Форадил. В ГРЛС зарегистрированы соответствующие взаимозаменяемые ЛП Форадил с эквивалентной лекарственной формой (ЛФ) и дозировкой — Формотерол Натив, Формотерол Изихейлер и Формотерол. Формотерол с формой ДПИ в виде порошкового ингалятора Турбухалер представлен референтным препаратом Оксис® Турбухалер®, который не имеет аналогов. Кроме того, на российском фармацевтическом рынке имеется формотерол как в виде оригинального препарата Атимос, так и воспроизведенного — Астманон® в форме ДАИ. Данные препараты не являются взаимозаменяемыми (см. табл. 1).

Салметерол в ГРЛС представлен только в комбинации с иГКС флутиказоном. В настоящее время класс ДДБА пополнился новыми представителями — вилантеролом, индакатеролом и олодатеролом, которые эффективно используются в комбинации с ДДАХП и иГКС. Отличительной особенностью данных препаратов является быстрое наступление эффекта и длительно сохраняющееся действие в течение 24 ч, что позволяет использовать их 1 раз в сутки. Вилантерол как монопрепарат не зарегистрирован в ГРЛС и представлен только в комбинации с флутиказона фууроатом под торговым наименованием Релвар Эллипта, с умеклидиния бромидом — Аноро Эллипта, а также в тройной комбинации с умеклидиния бромидом и флутиказона фууроатом — Треледжи Эллипта. Референтным (оригинальным) и единственным на российском фармацевтическом рынке препаратом, содержащим индакатерол как монопрепарат, является Онбрез® Бризхайлер® в форме капсульного порошкового ингалятора. Средство доставки Бризхайлер позволяет достичь высокого инспираторного потока за счет

Таблица 1
 β_2 -Адреностимуляторы. Референтные и взаимозаменяемые препаратыTable 1
 β_2 -Adrenergic agonists. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	Наличие лекарственного препарата в Перечне ЖНВЛП
КДБА	Сальбутамол	Вентолин (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг / доза	Нет	Да
		Вентолин® Небулы (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Раствор для ингаляций 1 мг / мл	Нет	Да
		Сальбутабс (ООО «Натива» (референтный))	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 7,23 мг	Нет	Да
	Фенотерол	Беротек®Н («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг / доза	Нет	Нет
		Беротек® («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 1 мг / мл	Нет	Нет
ДДБА	Формотерол	Атимос («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг / доза	Нет	Да
		Форадил («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг	Формотерол Натив	
				Формотерол Изихейлер	Да
				Формотерол («ПСК Фарма»)	
		Окис®Турбухалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 4,5; 9 мкг / доза	Нет	Нет
		Формотерол Натив («Фармстандарт-Лексредства»)	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг / доза	Форадил	Да
		Формотерол Изихейлер («Орион Корпорейшн»)	Порошок для ингаляций дозированный 12 мкг / доза	Форадил	Да
		Формотерол («ПСК Фарма»)	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг / доза	Форадил	Да
	Индакатерол	Онбрез®Бризхалер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 150, 300 мкг	Нет	Да
	Олодатерол	Стриверди® Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»)	Раствор для ингаляций дозированный 2,5 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

более низкого сопротивления, а также средства молекулы индакатерола к липидным структурам клетки, где расположены β_2 -рецепторы, что позволяет использовать данный препарат в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ II–IV стадии [8]. Олодатерол зарегистрирован под торговым наименованием Стриверди® Респимат (форма выпуска – раствор для ингаляций дозированный). Как монопрепарат он используется редко, преимущественно применяется в комбинации с ДДАХП. В перечень ЖНВЛП из КДБА входят сальбутамол из ДДБА – формотерол и индакатерол (см. табл. 1).

Антихолинергические препараты

АХП, блокируя мускариновые рецепторы, противодействуют сокращению гладкой мускулатуры бронхов, вызванной ацетилхолином, также уменьшают влияние блуждающего нерва на бронхи, тонус которого у больных ХОБЛ повышен. Бронхолитический эффект АХП

продолжительнее эффекта КДБА. Они представлены 2 подгруппами препаратов – КДАХП и ДДАХП [3].

К КДАХП относится **ипратропия бромид**, который в ГРЛС представлен оригинальным препаратом Атровент®, выпускаемый в 2 формах – раствор для ингаляций и ДАИ. Воспроизведенными препаратами являются Ипратропиум Стери-Неб в форме раствора для ингаляций и Ипратропиум-натив с возможностью применения как в виде ДАИ, так и для ингаляций через небулайзер. Взаимозаменяемость этих препаратов не подлежит определению, т. к. данные ЛС были разрешены для медицинского применения в РФ > 20 лет (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Первым из ДДАХП стал использоваться тиотропия бромид в форме капсульного дозированного ингалятора типа ХандиХалер® (оригинальный бренд Спирива®). Соответствующим взаимозаменяемым ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой является Тиотропиум натив. В настоящее время тиотропия бромид также используется в форме раствора для ингаляции

Таблица 2
M-холинолитические препараты. Референтные и взаимозаменяемые препараты

Table 2
M-cholinergic antagonists. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговое наименование референтного препарата, производитель,	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНВЛП
КДАХП	Ипратропия бромид	Атровент® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,25 мг / мл	Нет	Да
		Атровент®Н («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 мкг / доза	Нет	Да
ДДАХП	Аклидиния бромид	Бретарис®Дженуэйр® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 322 мкг / доза	Нет	Нет
	Гликопиррония бромид	Сибри®Бризхлер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг	Нет	Да
	Умеклидиния бромид	Инкруз Эллипта® (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный	Нет	Нет
	Тиотропия бромид	Спирива®Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 2,5 мкг / доза	Нет	Да
		Спирива® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг	Тиотропиум-натив	Да
		Тиотропиум-натив (ООО «Натива»)	Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг	Спирива®	Да

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДАХП – короткодействующие, ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

(Спирива® Респимат®). Благодаря жидкостному ингалятору медленно выделяемый аэрозоль Респимат® в процессе ингаляции не вызывает проблем с координацией вдоха и создает незначительные инспираторные потери препарата. Это позволяет снизить эффективную дозу препаратов и обеспечить высокую безопасность терапии у больных ХОБЛ. Аналоги Спирива® Респимат® отсутствуют [9].

В настоящее время список ДДАХП пополнился новыми пролонгированными АХП (аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид). Препараты этого класса имеют различную продолжительность действия, если у аклидиния она составляет 12 ч, то у гликопиррония, тиотропия, умеклидиния – увеличена до 24 ч. Референтными монопрепаратами аклидиния бромида, гликопиррония бромида и умеклидиния бромида являются Бретарис®Дженуэйр®, Сибри®Бризхлер® и Инкруз Эллипта® соответственно. Все эти препараты за счет усовершенствованных средств доставки (Дженуэйр, Бризхлер, Эллипта) увеличивают уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками [9].

Из КДАХП в перечень ЖНВЛП входит ипратропия бромид, из ДДАХП – тиотропия бромид и гликопиррония бромид (табл. 2).

Фиксированные комбинации короткодействующих антихолинергических препаратов / короткодействующих β_2 -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов

С целью достижения более стабильной бронходилатации и облегчения симптомов обструкции рекомен-

дуется использовать комбинации бронходилататоров с разными механизмами действия [3]. Существуют фиксированные комбинации КДБА с КДАХП. Такое сочетание способствует содружественному эффекту расслабления гладкой мускулатуры бронхов посредством стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов и предупреждению сокращения гладкой мускулатуры, блокады М-холинорецепторов, при этом повышается бронхорасширяющий эффект. В случае ХОБЛ при приеме комбинации КДАХП с КДБА или ДДБА показатель ОФВ₁ улучшается в большей степени, чем при монотерапии любым из компонентов. КДБА сальбутамол и КДАХП ипратропия бромид сочетает в себе референтный препарат Ипрамол Стери-Неб в форме раствора для ингаляций. Воспроизведенные препараты с таким составом отсутствуют. Комбинация фенотерола и ипратропия бромида представлена под оригинальными торговыми брендами Беродуал® Н и Беродуал®. Беродуал® Н выпускается в форме ДАИ. Аналогичные форма выпуска и дозировка – у воспроизведенных препаратов Инспиракс®, Фенипра, Ипратерол-аэронатив, Астмасол® нео. Беродуал® в форме раствора для ингаляций имеет воспроизведенные препараты Инспиракс®, Астмасол®-СОЛОфарм, Ипратерол-натив. Однако все указанные комбинации определению взаимозаменяемости не подлежат (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>). Следует отметить, что С.К.Зыряновым и соавт. при анализе информации о нежелательных реакциях (НР) из федеральной базы данных спонтанных сообщений выявлены сведения о НР или неэффективности при замене препарата ипратропия бромид + фенотерол в рамках 1 МНН. При этом преобладали случаи развития НР или неэффективности терапии при замене оригинального

ЛП на воспроизведенный. В $1/3$ поступивших спонтанных сообщений зарегистрированы серьезные НР. О неэффективности сообщалось в 18,8 % спонтанных сообщений [10].

Применение двойных бронхолитических препаратов длительного действия оказывают стабильно лучшее влияние на функцию легких, чем различные варианты монотерапии и комбинаций короткодействующих бронхолитических препаратов [11]. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями в терапии ХОБЛ предложено использовать следующие фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА (продолжительность действия до 24 ч):

- гликопиррония бромид / индакатерол (Ультибро® Бризхалер®);
- тиотропия бромид / олодатерол (Спиолто® Респимат®);
- умеклидиния бромид / вилантерол (Аноро Эллипта).

Продолжительность действия фиксированных комбинаций ЛП аклидиния бромид / формотерол (Дуаклир Джэнуэйр) — 12 ч. Помимо этих комбинаций, GOLD рекомендуется применять сочетание гликопиррония бромида с формотеролом под торговым наименованием Бевеспи Аэросфера в форме ДАИ, которое зарегистрировано в РФ 04.02.20. Длительность действия Бевеспи Аэросфера составляет 12 ч. В перечень ЖНВЛП из КДАХП / КДБА входят Беродуал® и Беродуал®Н, из ДДАХП / ДДБА — Ультибро®Бризхалер®, Спиолто®Респимат® и Аноро Эллипта (табл. 3).

При приеме иГКС и комбинации иГКС / ДДБА снижается частота обострений ХОБЛ и улучшается качество жизни. Однако учитывая нежелательные эффекты иГКС (кандидоз полости рта, осиплость голоса, прогрессирование остеопороза и переломов, повышенный риск пневмонии и сахарного диабета), ЛП этого класса преимущественно назначаются при фенотипе сочетания ХОБЛ с БА, а также при наличии у пациентов эозинофилии в мокроте и / или крови даже вне обострения. Кроме того, иГКС показаны при частых обострениях, возникающих у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами; иГКС не рекомендуется назначать в качестве стартовой терапии [12–17].

Современные иГКС (будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, мометазон, циклесонид) отличаются по биодоступности и активности, обладают минимальным системным воздействием [18]. «Золотым стандартом» терапии иГКС является беклометазона дипропионат, которому соответствуют 2 референтных препарата — Кленил® в форме ДАИ и Кленил® УДВ в форме суспензии для ингаляций. В ГРЛС представлены следующие воспроизведенные препараты беклометазона, выпускаемые в форме ДАИ:

- Беклометазон (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»);
- Беклометазон (АО «Биннофарм»);
- Беклометазон-аэронатив, Беклозон Эко;
- Беклоспир®;
- Беклазон эко Легкое Дыхание, Беклометазон ДС, Беклат.

Таблица 3
Фиксированные комбинации короткодействующих антихолинергических препаратов / короткодействующих β_2 -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты

Table 3
Fixed-dose combinations of short-acting anticholinergics/short-acting β_2 -agonists, long-acting anticholinergics/long-acting β_2 -agonists. Reference and interchangeable drugs

Фиксированные комбинации	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНВЛП
КДАХП / КДБА	Ипратропия бромид + Фенотерол	Беродуал® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,25 + 0,5 мг / мл	Нет	Да
		Беродуал®Н («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 + 50 мкг / доза	Нет	Да
	Ипратропия бромид + сальбутамол	Ипратроп Стери-Неб («Айвэкс Фармасьютикал Юкей» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,2 мг + 1 мг / мл	Нет	Нет
ДДАХП / ДДБА	Гликопиррония бромид / Индакатерол	Ультибро®Бризхалер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 110 мкг	Нет	Да
	Тиотропия бромид / олодатерол	Спиолто®Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций дозированный 2,5 + 2,5 мкг / доза	Нет	Да
	Умеклидиния бромид / вилантерол	Аноро Эллипта (АО «ГласкоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 55 мкг / доза	Нет	Да
	Аклидиния бромид / формотерол	Дуаклир Джэнуэйр («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 340 + 11,8 мкг / доза	Нет	Нет
	Гликопиррония бромид / формотерол	Бевеспи Аэросфера («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 7,2 + 5,0 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Взаимозаменяемость данных препаратов не подлежит определению в связи с длительностью применения беклометазона дипропионата в РФ > 20 лет (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Другим часто используемым иГКС является будесонид. В ГРЛС он представлен референтными препаратами Пульмикорт® в форме суспензий для ингаляций и Пульмикорт® Турбухалер®. У препарата Пульмикорт® имеется 8 воспроизведенных его форм, однако единственным взаимозаменяемым препаратом является Буденит стери-неб. Кроме уже известного устройства доставки будесонида через ДПИ – Турбухалер, в последние годы препарат выпускается в усовершенствованных устройствах типа Новолайзер (Новопульмон Е Новолайзер®), Изихейлер, Будесонид (Изихейлер) [19].

Мометазона фураат зарегистрирован только под оригинальным брендом Асманекс® Твистхейлер® в форме порошка для ингаляций.

Референтным и единственным препаратом флутиказона в форме ДАИ является Фликсотид®. По рекомендациям GOLD для лечения больных ХОБЛ также можно использовать Циклесонид [4]. На российском фармацевтическом рынке он представлен препаратом Альвеско® в виде ДАИ.

В Перечне ЖНВЛП присутствует 5 торговых наименований иГКС – Кленил®, Кленил® УДВ, Пульмикорт®, Пульмикорт®Турбухалер®, Асманекс®Твистхейлер® (табл. 4).

В составе либо двойной (в сочетании с β_2 -агонистами), либо тройной (в сочетании с β_2 -агонистами и АХП) терапии можно также использовать иГКС.

Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / короткодействующих β_2 -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов

В России комбинация КДБА (сальбутамол) и иГКС (беклометазон) в форме ДАИ представлена оригинальным препаратом СабаКомб®. Эта комбинация рекомендуется к использованию для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у взрослых пациентов с легким течением БА [20, 21].

В настоящее время существуют различные фиксированные комбинации иГКС / ДДБА:

- беклометазон / формотерол;
- флутиказон / салметерол;
- будесонид / формотерол;
- флутиказона фураат / вилантерол;
- мометазон / формотерол.

Симбикорт® Турбухалер® – это референтный препарат, который сочетает в себе будесонид и формотерол, выпускаемый в виде порошка для ингаляций. Соответствующим взаимозаменяемым препаратом является Формисонид®Натив. ДуоРесп Спиромакс, хотя и имеет аналогичную форму выпуска и дозировку, не является взаимозаменяемым с референтным ЛП из-за отличия способа введения и применения. С мая 2019 г. на российском рынке появилась комбинация будесонида и формотерола под брендом Симбикорт® Рапихалер, которую можно использовать в форме ДАИ. Референтным препаратом, также содержащим данную комбинацию, но в виде набора капсул с порошком для ингаляций через аэролайзер является Форадил Комби производства

Таблица 4
Ингаляционные глюкокортикостероиды. Референтные и взаимозаменяемые препараты

Table 4
Inhaled glucocorticosteroids. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговое наименование, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНЛП
иГКС	Беклометазон	Кленил® («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг / доза; 250 мкг / доза	Нет	Да
		Кленил® УДВ («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Суспензия для ингаляций 800 мкг / 2 мл	Нет	Да
	Будесонид	Пульмикорт® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Суспензия для ингаляций дозированная 0,25; 0,5 мг / мл	Буденит стери-неб	Да
		Пульмикорт®Турбухалер® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 100, 200 мкг / доза	Нет	Да
		Буденит стери-неб («Айвэкс Фармасьютикал Юкей»)	Суспензия для ингаляций дозированная 0,5; 0,25 мг / мл	Пульмикорт®	Да
	Мометазон	Асманекс®Твистхейлер® («Шеринг-Плау Лабо Н.В.» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 200, 400 мкг / доза	Нет	Да
	Циклесонид	Альвеско® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 40, 80, 160 мкг / доза	Нет	Нет
	Флутиказон	Фликсотид® (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50, 125, 250 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

«Новартис Фарма АГ». Взаимозаменяемым препаратом является Респифорб® Комби. Комбинированный препарат, содержащий также формотерол, но в комбинации с другим иГКС – беклометазоном присутствует на фармацевтическом рынке под оригинальным торговым наименованием Фостер в форме ДАИ.

Референтными препаратами, содержащими комбинацию салметерола и флутиказона, являются Серетид в форме ДАИ и Серетид мультидиск в виде ДПИ.

Фиксированная комбинация флутиказон / салметерол имеет самое большое число воспроизведенных форм. ЛП Серетид мультидиск соответствуют 5 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой:

- Салтиказон-натив;
- Серофло Мультихалер;
- Тевакомб мультихалер;
- Респисальф® (капсулы с порошком для ингаляций);
- Серофло.

Таблица 5
Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / короткодействующих β_2 -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты

Table 5
Fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids / short-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids / long-acting β_2 -agonists. Reference and interchangeable drugs

Фиксированные комбинации	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	Перечень ЖНЛВП
иГКС / КДБА	Беклометазон + салбутамол	СабаКомб® (ООО «Къези Фармасьютикалс» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 250 + 100 мкг / доза	Нет	Нет
иГКС / ДДБА	Беклометазон / формотерол	Фостер («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 + 6 мкг / доза	Нет	Да
	Будесонид / формотерол	Симбикорт®Турбухалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 80 / 4,5; 160 / 4,5 мкг / доза	Формисонид®-натив	Да
		Симбикорт®Рапихалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 80 + 4,5; 160 + 4,5 мкг / доза	Нет	Нет
		Форадил Комби «Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 200 / 12; 400 / 12 мкг / доза	Респифорб®комби	Да
		Формисонид®-натив	Порошок для ингаляций дозированный 320 / 9; 80 / 4,5 мкг / доза	Симбикорт®Турбухалер®	Да
	Флутиказон / салметерол	Серетид Мультидиск® (ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100; 50 + 250; 50 + 500 мкг / доза	Салтиказон®-натив, Серофло Мультихалер, Тевакомб Мультихалер, Респисальф®, Серофло	Да
		Салтиказон®-натив (ООО «Натива»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серофло Мультихалер («Ципла Лтд»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Тевакомб Мультихалер («Ципла Лтд»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Респисальф® («ПСК Фарма»)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серофло («Ципла Лтд»)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серетид® (ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Сальмекорт Салтиказон®-азронатив	Да
		Сальмекорт («Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед»)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Серетид®	Да
		Салтиказон®-азронатив (ООО «Натива»)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Серетид®	Да
	Мометазон + формотерол	Зенхейл® (ООО «МСД Фармасьютикалс» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50 / 100 / 200 + 5 мкг / доза	Нет	Да
	Флутиказона фураат / вилантерол	Релвар Эллипта (АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 92 / 184 мкг / доза	Нет	Да
иГКС / ДДБА / ДДАХП	Флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиния бромид	Треледжи Эллипта (АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 55 + 92 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНЛВП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Салтиказон натив имеет инновационную форму доставки лекарственного вещества — Инхалер, которая позволяет реализовать основную задачу устройства доставки — гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль над ее приемом [22]. Воспроизведенный препарат Эрфлюсал® (ДПИ) не является взаимозаменяемым, т. к. способ введения и применения не идентичен таковому референтного ЛП Серетид Мультидиск. Серетид® имеет 2 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой — Салмекорт и Салтиказон®-аэронатив. В связи с отличием от референтного препарата способа введения и применения Респисальф Эйр (ДАИ) не является взаимозаменяемым. Серофло инхалер также нельзя отнести к взаимозаменяемым по причине содержания веществ, в отличие от референтного ЛП, при использовании которых отмечается риск серьезных НР у указанных отдельных групп. Комбинация флутиказона фуруата и вилантерола зарегистрирована под торговым наименованием Релвар Эллипта в форме порошка для ингаляций. Особенность этого препарата заключается в том, что наряду с длительно действующим вилантеролом Релвар Эллипта сочетает в себе единственный иГКС — флутиказона фуруат с 24-часовым действием. Это обеспечивает возможность применения препарата 1 раз в сутки, что наряду с удобством применения порошкового ингалятора Эллипта, облегчающего технику ингаляции, повышает комплаенс и увеличивает эффективность лечения [23]. В отличие от федеральных клинических рекомендаций, GOLD рекомендуется комбинация **мометазона фуруата** с формотеролом под торговым наименованием Зенхейл® в форме ДАИ [3, 4].

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ (2018) [3], пациентам с ХОБЛ при > 2 повторных среднетяжелых обострениях в течение 1 года или 1, но тяжелом, при котором требуется госпитализация, а также при наличии у больного фенотипа ХОБЛ / БА показана тройная терапия. Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов рекомендуется прибегать к назначению тройной терапии также лицам с частыми обострениями эмфизематозного и бронхитического типов [24, 25]. В настоящее время в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями тройную терапию ДДАХП / ДДБА / иГКС следует проводить либо с использованием фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА и отдельного ингалятора иГКС, либо добавлением к фиксированной комбинации ДДБА / иГКС ингалятора ДДАХП. Выбор тактики зависит от исходной терапии, приверженности пациента различным ингаляторам и доступности препаратов [3]. GOLD рекомендуется 2 вида тройной фиксированной комбинации — умеклидиния бромид / вилантерол / флутиказона фуруат или гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон [4].

В настоящее время в РФ зарегистрирован единственный трехкомпонентный препарат Треледжи Эллипта, состоящий из вилантерола, умеклидиния бромида и флутиказона фуруата, применяемый 1 раз в сутки с помощью порошкового ингалятора Эллипта.

Тройная терапия с помощью 1 ингалятора позволит сделать лечение более комфортным для пациента и увеличить его комплаенс. В Перечне ЖНВЛП фиксированные комбинации иГКС / ДДБА представлены препаратами Фостер®, Симбикорт® Турбухалер, Форадил комби, Серетид Мультидиск®, Серетид®, Зенхейл®, Релвар Эллипта (табл. 5).

Обсуждение

При изучении взаимозаменяемых форм бронхолитических и противовоспалительных препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, показано большое количество воспроизведенных ЛС и ограниченное число их взаимозаменяемых форм. Одной из причин этого является длительный период (> 20 лет) использования этих препаратов на российском фармацевтическом рынке, при этом исследования по биоэквивалентности не проводились. Это касается КДБА, КДАХП и беклометазона.

Среди ДДБА у формотерола имеется 3 взаимозаменяемых препарата, у ДДАХП тиотропия бромида — 1. Бронхолитические препараты из группы фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА имеют инновационные средства доставки, обладают пролонгированным действием, являясь референтными, не имеют ни воспроизведенных, ни взаимозаменяемых форм.

Среди монопрепаратов иГКС только будесонид с торговым наименованием Пульмикорт® имеет 1 взаимозаменяемый препарат. Наибольшее число взаимозаменяемых препаратов существует в фиксированных комбинациях иГКС / ДДБА, в частности, комбинация флутиказон / сальметерол в форме ДПИ представлена 1 референтным препаратом, имеющим 5 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой. Однако согласно данным исследования *Е.Ю. Пастернак и соавт.* (2016), большое число извещений о НР или неэффективности лечения отмечено при переходе с флутиказона / сальметерола одного производителя на аналогичный препарат другого производителя. Снижение терапевтического эффекта также замечено при замене референтного ЛП ипратропия бромид / фенотерол на аналогичный препарат иного производителя [26].

Несмотря на имеющиеся данные о взаимозаменяемости, по результатам многих исследований показана различная клиническая эффективность для ингаляционных ЛП с одинаковым составом. Данное явление связано с тем, что каждое ингаляционное средство доставки обладает уникальными свойствами, которые, в свою очередь, делают процесс установления взаимозаменяемости по критериям одинакового применения и способа введения практически невыполнимым [10]. Это должны учитывать практикующие врачи при использовании ингаляционных взаимозаменяемых ЛП.

Заключение

Проведенный анализ количества референтных и соответствующих взаимозаменяемых форм бронхолитических препаратов и противовоспалительных средств

позволит оптимизировать лечение пациентов с ХОБЛ различных фенотипов и степени тяжести течения. Информированность практических врачей об ассортименте одинаковых по эффективности и безопасности ЛП будет способствовать сохранению приверженности пациентов лечению и увеличению возможности выбора ЛС среди взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом референтных ЛС. При этом необходимо соблюдать особую осторожность при проведении замены ЛП в рамках одного МНН, т. к. возможны риски развития НР и неэффективности терапии при использовании препаратов, не являющихся взаимозаменяемыми. Это может сказаться на отдаленном исходе заболевания и привести к дополнительным расходам на лечение.

Литература

- Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств. *Русский медицинский журнал*. 2019; 8 (1): 65–69. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Referentnye_i_vzaimozamenyaemye_lekarstvennye_preparaty_v_Gosudarstvennom_reestre_lekarstvennyh_sredstv/
- Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Дата обращения 12.12.20].
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Дата обращения: 05.01.21].
- 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: January 24, 2020].
- Decramer M.L., Hanania N.A., Lötvall J.O., Yawn B.P. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 53–64. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
- Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting β_2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
- Вознесенский Н.А. Формотерол в лечении бронхиальной астмы. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (7): 514–517. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Formoterol_v_lechenii_bronhialnoy_astmy/
- Визель А.А. Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ (обзор литературы). *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; (4): 65–71. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2011_65.pdf
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356.
- Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеская И.Л. Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429.
- Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282.
- Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
- Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
- Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting β_2 -agonist in one inhaler versus long-acting β_2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
- Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
- Janson C., Larsson K., Lisspers K.H., Ställberg B. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ*. 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
- Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- Российское респираторное общество. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации. 2019. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Дата обращения: 15.04.2020].
- Вылегжанина Т.Г. Новые устройства доставки ингаляционных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы. Мультидозный порошковый ингалятор Изихейлер. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 11 (2): 37–40. Доступно на: <https://rusalljournal.ru/ra/article/view/509>
- Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017; (1): 82–92. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-vybora-terapii-dlya-bolnyh-legkoy-bronhialnoy-astmy-soglasovannye-rekomendatsii-raaki-i-rro/viewer>
- Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018; (2): 21–28. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf
- Чикина С.Ю. Комбинация вилантерол / флутиказона фуорат (Релвар Эллипта®) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 622–627. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627.
- 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.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Тройная терапия хронической обструктивной болезни легких: от анализа к практике. *Фарматека*. 2017; (14): 34–41. Доступно на: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35600>
- Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н. и др. Метод спонтанных сообщений как инструмент контроля взаимозаменяемых лекарственных препаратов в условиях их широкого применения. *Врач*. 2016; (9): 2–5. Доступно на: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-01>

Поступила: 14.10.20
Принята к печати: 18.03.21

References

- Koval'skaya G.N., Mikhalevich E.N. [Reference and interchangeable medicinal products in the State Register of Medicines]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 8 (1): 65–69. Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Referentnye_i_vzaimozamenyaemye_lekarstvennye_preparaty_v_Gosudarstvennom_reestre_lekarstvennyh_sredstv/ (in Russian).
- World Health Organization. [The top 10 causes of death]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: December 12, 2020] (in Russian).

3. Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskije_rekomendacii_hobl.pdf [Accessed: January 5, 2021] (in Russian).
4. 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: January 24, 2020].
5. Decramer M.L., Hanania N.A., Lötvall J.O., Yawn B.P. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 53–64. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
6. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta $_2$ -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
7. Voznesenskij N.A. [Formoterol in treatment of bronchial asthma]. *Russkiy medicinskiy zhurnal.* 2006; 14 (7): 514–517. Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Formoterol_v_lechenii_bronhialnoy_astmy/ (in Russian).
8. Vizeľ A.A. [Indacaterol is a novel 24-h acting bronchodilator for treatment of COPD (literature review)]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2011; (4): 65–71. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2011_65.pdf (in Russian).
9. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. [Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356 (in Russian).
10. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Aseckaya I.L. [A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429 (in Russian).
11. Barabanova E.N. [GOLD (2017): what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why?]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282 (in Russian).
12. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
13. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
14. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
15. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
16. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H., Ställberg B. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ.* 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
17. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
18. Russian Respiratory Society. [Bronchial Asthma: Federal Clinical Guidelines]. 2019. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Accessed: April 15, 2019].
19. Vylegzhanina T.G. [New delivery device for inhaled drugs for bronchial asthma treatment. Multidose Easyhaler dry powder inhaler]. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal.* 2014; 11 (2): 37–40. Available at: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/509> (in Russian).
20. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
21. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [The Principles of the Treatment of Mild Asthma: Consistent Guidelines of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology and the Russian Respiratory Society]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (1): 82–92. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-vybora-terapii-dlya-bolnyh-legkoy-bronhialnoy-astmy-soglasovannye-rekomendatsii-raaki-i-rrro/viewer> (in Russian).
22. Ignatova G.L., Belevskiy A.S. [Modern techniques for inhalation drug delivery in the treatment of bronchial obstructive diseases]. *Astma i allergiya.* 2018; (2): 21–28. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf (in Russian).
23. Chikina S.Yu. [Fluticasone furoate/vilanterol combination (Relvar Ellipta®) in bronchial asthma: a review of clinical trials]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 622–627. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627 (in Russian).
24. 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).
25. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. [Triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: from analysis to practice]. *Farmateka.* 2017; (14): 34–41. Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35600> (in Russian).
26. Pasternak E.Yu., Zatolochina K.E., Alyautdin R.N. et al. [Method of spontaneous reports as an instrument controlling widely used interchangeable drugs]. *Vrach.* 2016; (9): 2–5. Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-01> (in Russian).

Received: October 14, 2020

Accepted for publication: March 18, 2021

Информация об авторах / Author Information

Орлова Екатерина Алексеевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 556-61-58; e-mail: eorlova56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>)

Ekaterina A. Orlova — Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (927) 556-61-58; e-mail: eorlova56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>)

Дорфман Инна Петровна — к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 350-32-56; e-mail: inna1977@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>)

Inna P. Dorfman — Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Clinical Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University"

of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (902) 350-32-56; e-mail: inna1977@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>)

Орлов Михаил Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 187-77-12; e-mail: orlovdoc56@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>)

Mikhail A. Orlov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Medical Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 187-77-12; e-mail: orlovdoc56@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>)

Андреева Анна Константиновна — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 560-21-58; e-mail: aanna.andreeva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8868-5432>)

Anna K. Andreeva — Candidate of Biology, Assistant of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (927) 560-21-58; e-mail: aanna.andreeva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8868-5432>)

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович — аспирант кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (988) 067-64-84; e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>)

Musalitdin A. Abdullaev — Post graduate student of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (988) 067-64-84; e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>)

Участие авторов

Орлова Е.А. — сбор материала и написание текста

Дорфман И.П. — сбор материала и редактирование

Орлов М.А. — редактирование

Андреева А.К. — сбор материала

Абдуллаев М.А. — написание текста и редактирование

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

Authors Contribution

Orlova E.A. — data collection and writing the text

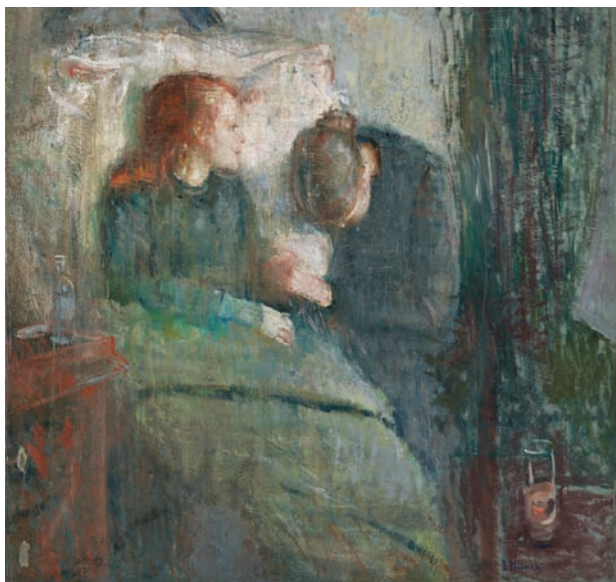
Dorfman I.P. — data collection and editing

Orlov M.A. — editing

Andreeva A.K. — data collection

Abdullaev M.A. — writing and editing the text

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.



Эдвард Мунк (1886). «Больная девочка». Национальная галерея, Осло (Норвегия)

Edvard Munch, 1886. “The Sick Child”. National Gallery, Oslo (Norway)

Картина «Больная девочка» принадлежит кисти норвежского живописца Эдварда Мунка (1863–1944) — автора культового полотна «Крик», проданного в 2012 г. на аукционе Сотбис (Sotheby's) за рекордную сумму — 119 млн долларов.

На мировосприятие и творчество художника большое влияние оказали трагические события собственной жизни. «Духи страха, скорби и смерти окружали меня с момента рождения», — говорил о себе Мунк.

Эдвард был вторым из пятерых детей доктора Кристиана Мунка. Когда мальчику было 5 лет, от туберкулеза умерла мать семейства Лаура Мунк. В 13 лет он сам заболел туберкулезом, но его удалось вылечить. Однако от скоротечной чахотки скончалась старшая сестра Эдварда, 15-летняя Софи. Болезнь и смерть любимой сестры стали одними из самых сильных впечатлений в жизни будущего художника.

Позже в возрасте 30 лет от воспаления легких умер единственный брат Эдварда, а одна из его сестер провела большую часть жизни в психиатрической лечебнице. Психическим недугом страдали отец Мунка и он сам.

Острую боль и отчаяние от потери близких скрашивало лишь присутствие тети Карен Бьёльстад, взявшей на себя заботу о детях после

смерти своей старшей сестры. Карен была художницей-самоучкой, именно она пробудила в племяннике страстную любовь к живописи. Основными темами картин Мунка становятся хрупкость жизни, постоянная близость смерти, враждебность природы.

«Больная девочка» — раннее произведение и одна из первых картин, представленных Мунком на Осенней художественной выставке (1886) в Христиани (ныне — Осло). Сюжет картины был очень личным для молодого художника, надеявшегося, что публика сможет по достоинству оценить ее эмоциональную глубину. Однако на автора обрушился шквал критики. Картину называли незаконченным этюдом. Возмущение вызывали непроработанность деталей (плохо прорисованная ладонь девочки), вертикальные полосы, проходящие через полотно, грубо обработанные переходы. Тем не менее уже в этой работе был виден особый почерк Мунка, его своеобразие и болезненная искренность. Прошло около полувека, прежде чем художественный мир оценил эту работу по достоинству.

На картине изображена рыжеволосая девочка, лежащая в кровати, рядом, склонившись, сидит женщина в черном платье. Ярко-рыжие волосы девочки подчеркивают бледный цвет ее кожи. В комнате царит полумрак, единственное светлое пятно — лицо умирающей, от которого будто исходит сияние, что олицетворяет скорый отход ее в мир иной. Женщина держит хрупкое дитя за руку, возможно, вознося отчаянные молитвы к небесам.

Хотя на полотне есть яркие краски, оживляющие его вид, в целом работа Эдварда Мунка производит довольно тяжелое впечатление, наводя на мысли о скорой неминуемой смерти.

Несмотря на всю мрачность комнаты и обстановки в целом, глаза больной девочки не выражают боли или страха. Ее взгляд полон смирения и спокойствия, быть может, она не понимает, что с ней должно произойти. Это заставляет смотрящего сопереживать страданиям несчастной больной.

Работать над картиной Мунк начал в возрасте 22 лет. Окончательно замысел работы сложился во время визита в дом Нильсенов. Эдвард тогда ассистировал своему отцу-врачу при оказании помощи мальчику, сломавшему ногу. Художник был впечатлен видом 11-летней Бетси, тем как нежно и трогательно, со слезами на глазах она утешала младшего брата. Перед уходом Мунк попросил разрешения сделать с ней несколько набросков. Бетси стала моделью художника при работе над несколькими картинами, в том числе «Больная девочка».

До конца жизни Мунк считал «Больную девочку» своей лучшей и самой значительной работой. Она вошла в его главный (хотя и незаконченный) художественный цикл «Фриз Жизни». Под этим названием объединены работы, связанные единой темой «Поэзия Любви и Смерти» (в этот цикл входит и знаменитый «Крик»).

Тема картины не отпускала Мунка всю жизнь. Он нарисовал шесть ее вариантов, различающихся по стилю и цветовой гамме. Первая и последняя версии выставляются в Осло: ранняя — в Национальной галерее, поздняя — в музее Мунка.

Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин

Ф.Т.Малыхин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — изнуряющее заболевание, которое является существенным и нарастающим бременем состояния здоровья женщин. Накапливается объем информации об отличиях в факторах риска при прогрессировании ХОБЛ, сочетающихся с гендерной принадлежностью пациентов. Вместе с тем в научных исследованиях и на практике ХОБЛ как существенной проблеме здоровья женщин уделяется весьма незначительное внимание. Для решения проблем профилактики ХОБЛ у них следует применять разнонаправленный подход, включающий в себя повышение осведомленности пациенток о заболевании, уменьшение риска возникновения и дальнейшие исследования гендерных аспектов (биологических и культурных), оказывающих влияние на риск развития и темп прогрессирования ХОБЛ. Приводится обзор данных современной литературы по обозначенной проблеме.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гендерный подход, различия, факторы риска, бронхиолит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Для цитирования: Малыхин Ф.Т. Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 530–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536

Typical features of the etiology, pathogenesis and pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease in women and men

Fedor T. Malykhin

Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly debilitating disease that poses a significant and increasing burden on women's health. There is an increasing amount of information about gender-related differences in risk factors and the progression of COPD. However, very little attention is paid in scientific research and practice to COPD as a significant issue of women's health. The challenges of COPD prevention in women can be overcome by a multi-vector approach, including increasing patient awareness of the disease, reducing the risk of its occurrence and further research on gender aspects (biological and cultural) that affect the risk of development and the rate of progression of COPD. The article reviews the current literature on this issue.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, bronchiolitis, women, differences, gender approach.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Malykhin F.T. Typical features of the etiology, pathogenesis and pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease in women and men. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 530–536 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в России и в мире [1]. Однако невзирая на то, что согласно статистическим данным, причиной смерти женщин чаще являются последствия ХОБЛ по сравнению с таковой от злокачественных опухолей молочных желез и легких, этой патологии как существенной проблеме здоровья женщин в научных исследованиях и медицинской практике до настоящего времени уделяется незначительное внимание [2, 3]. Мнение большинства врачей о подверженности ХОБЛ практически исключительно пожилых мужчин-курильщиков на сегодняшний день нуждается в серьезной коррекции.

Сегодня ХОБЛ во всех странах мира подвержены как мужчины, так и женщины. Заболевание наиболее часто встречается в странах с низким и средним уровнем доходов. Заболеваемость ХОБЛ в мире увеличивается значительно более быстрыми темпами среди женщин, по сравнению с мужчинами, а смертность среди женщин, обусловленная ХОБЛ, сегодня в ряде государств даже превышает таковую среди мужчин [4–8].

Несмотря на то, что в целом в мире средняя продолжительность жизни женщин приблизительно на 4,5 года выше, чем у мужчин (по данным Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации (2017) разница достигла 10 лет),

влияние ХОБЛ у женщин на продолжительность их жизни может быть более существенным по сравнению с мужчинами*. Следует учитывать также, что смертность среди женщин, страдающих ХОБЛ, снижается намного медленнее по сравнению с таковой среди мужчин [9, 10].

Следует признать увеличивающееся отягощение состояния здоровья у женщин за счет наличия ХОБЛ, соответственно, необходимо активно улучшать у них контроль над заболеванием. Хотя информация о гендерных различиях в исследованиях по ХОБЛ является достаточно скудной, в целом складывается картина характерной для женщин с ХОБЛ характеристики заболевания, при которой от врачей-пульмонологов и терапевтов требуются внимательное рассмотрение и творческое осознание гендерных особенностей ХОБЛ [11]. При этом необходим мультивекторный подход к проблеме ХОБЛ, направленный на достижение следующих целей:

- уменьшение распространенности заболевания среди женщин за счет снижения воздействия факторов риска (ФР) развития ХОБЛ;
- повышение своевременности установления диагноза ХОБЛ у женщин за счет увеличения информированности об этом заболевании;
- улучшение управления ведением ХОБЛ у женщин за счет проведения новых исследований с учетом специфики женского организма и более внимательного учета различных ФР, имеющих отношение к нему (наличие общих коморбидных заболеваний) [12].

Целью данного обзора является рассмотрение имеющихся на сегодня наиболее значимых данных по ХОБЛ у женщин и выработка предложений для достижения указанных целей.

Общие проблемы риска развития хронической обструктивной болезни легких у женщин

Личный риск развития у пациентов с ХОБЛ во многом зависит как от индивидуальной восприимчивости, так и от влияния на них прежде всего экологических ФР развития заболевания. Вместе с тем при одинаковом уровне воздействия ФР развития ХОБЛ женщины в большей степени склонны не только к развитию этого заболевания, но и более быстрому прогрессированию у них ХОБЛ по сравнению с мужчинами [13–16].

Установлено, что непропорционально часто среди пациентов с ХОБЛ тяжелого течения представлены женщины, несмотря на наличие минимального воздействия на них табачного дыма (< 20 пачко-лет) [15]. Кроме того, женщины чаще мужчин страдают ХОБЛ в более раннем возрасте (до 60 лет). Помимо этого, по результатам 2 датских лонгитюдных популяционных исследований ($n = 13\,897$) показано, что при внесении поправок на фактор курения у женщин отмечается более высокий риск госпитализации при ХОБЛ по сравнению с таковым у мужчин [17]. При этом неясно, связаны ли данные различия восприим-

чивости к развитию ХОБЛ с разной степенью генетической предрасположенности к заболеванию у мужчин и женщин некоторыми различиями строения у них органов дыхания (размеры дыхательных путей и легких), различным гормональным фоном или вариантом воздействующих на их организм ФР развития патологии. По результатам исследований отмечены возможные различия между группами больных, влияющие на склонность их к возникновению деструкции паренхимы с развитием эмфиземы легких [16, 18].

Влияние на организм модифицируемых ФР развития ХОБЛ существенно отличается в зависимости от гендерной принадлежности пациентов и региона их проживания, социального и культурного разнообразия. В целом курение табачных изделий является ведущей причиной развития данного заболевания как у мужчин, так и у женщин. Вклад остальных этиологических ФР (профессионального или бытового влияния дыма, образующегося при горении биомассы) также важен и должен быть признан существенным в предлагаемых инициативах по борьбе с ХОБЛ [8]. При оценке ФР развития ХОБЛ табакокурение как основной ФР возникновения заболевания имеет особое значение для женщин, хотя они и составляют основную массу пациентов, никогда в своей жизни не куривших [8].

Табакокурение как ведущая причина развития хронической обструктивной болезни легких у женщин

Согласно оценочным данным, в мире ожидается существенный рост доли курящих женщин в общем числе курильщиков примерно с 12 % в 1-м десятилетии XXI в. до 20 % — к 2025 г. [19]. Стремительный рост распространенности табакокурения среди женщин наиболее отчетливо заметен в ряде стран с низким или средним уровнем доходов [6, 20–22]. Вместе с тем распространенность курения табака среди женщин значительно изменяется в зависимости от страны проживания, этнической принадлежности и уровня социально-экономического статуса [23]. В ряде государств с высоким уровнем дохода населения наблюдаются колебания распространенности табакокурения среди женщин либо в большую, либо в меньшую сторону относительно средних значений [24]. Наличие отставания по времени между процессом курения табака как таковым и началом проявлений ХОБЛ у пациентов означает, что даже в государствах, в которых распространенность этой патологии у женщин в настоящее время имеет вид плато или даже снижается, тенденция к увеличению распространенности табакокурения среди женщин в прошлом может отразиться в виде высокого отягощения пациенток ХОБЛ в течение некоторого времени в будущем [25].

Причины увеличения распространенности курения табака могут существенно различаться у представительниц разных полов. Расширение прав и возможностей женщин (эмансипация) за счет курения табачных

* Продолжительность жизни по данным Росстат. Доступно на <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/> [Дата обращения 15.01.20].

изделий (длительно пропагандируемое в рекламных целях табачными компаниями-производителями) и контроль аппетита / массы тела, вероятно, являются 2 ведущими причинами роста распространенности табакокурения, более значимого для женщин, нежели для мужчин [19, 24, 26]. По некоторым данным, как только негативная привычка табакокурения закрепилась, то усилия по отказу от зависимости от курения табака у женщин становятся существенно менее успешными, чем у мужчин. Предполагается наличие различных способствующих этому ФР, но при этом требуется дальнейшее изучение [27]. К примеру, по данным крупного национального исследования, проведенного в Канаде, установлено, что степень зависимости от никотина у женщин-курильщиц с ХОБЛ существенно выше, чем у мужчин [27].

Несмотря на то, что первичное влияние табачного дыма чаще является основным направлением профилактических воздействий против развития ХОБЛ, выявление вторичного по значению влияния дыма от сжигания топлива из биомассы вызывает особую озабоченность в отношении женщин, которые составляют преобладающее большинство среди никогда не куривших пациентов с ХОБЛ, в отличие от мужчин [23].

Значение вдыхания дыма от сжигания топлива из биомассы как причины заболевания хронической обструктивной болезни легких у женщин

В целом в качестве основного источника получения используемой энергии около 50 % всех домохозяйств и примерно 90 % сельских домохозяйств в мире до сих пор применяют сжигание топлива из биомассы [23]. В результате примерно 3 млрд жителей Земли подвержены влиянию дыма от сжигания топлива из биомассы, причем женщины страдают от него гораздо в большей степени, нежели мужчины. В основном наибольшее страдание женщин от дыма происходит из-за существенно большей занятости их в процессе приготовления еды и при выполнении других домашних обязанностей [23, 28–30]. Действия, направленные на уменьшение потребности домохозяйств, при сжигании традиционных видов топлива из биомассы способны уменьшить влияние продуктов сгорания на органы дыхания, прежде всего у женщин. Однако в регионах, где пока нет альтернативы использованию дешевого топлива из биомассы, следует проводить мероприятия, направленные на улучшение функционирования дымовых печей / дымоходов или улучшение процесса вентиляции, чтобы добиться эффективного очищения воздуха в помещениях [29].

Помимо этого, могут быть полезными различные образовательные инициативы (особенно это важно для женщин с учетом преимущественного воздействия продуктов сгорания топлива из биомассы на них), подчеркивающие опасность влияния на органы дыхания воздуха в помещениях, загрязненного продуктами от сгорания биомассы. Следует заметить, что и в ряде экономически развитых государств заболеваемость

ХОБЛ у некурящих на протяжении всей жизни также находится в существенной зависимости от пола. Так, по данным канадского когортного исследования ХОБЛ (*Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease – CanCOLD*), влияние пассивного вдыхания дыма от сгорания топлива из биомассы, применяемой для отопления даже в таком высокоразвитом государстве, как Канада, являлось важным независимым ФР развития ХОБЛ у женщин [30]. У женщин, подвергавшихся влиянию дыма от сгорания топлива из биомассы, отмечены такие же клинические характеристики заболевания и прогноз ХОБЛ, как у курильщиц. Вместе с тем у женщин бронхитический фенотип заболевания (с преобладанием поражения дыхательных путей, т. е. бронхов) встречается чаще, чем эмфизематозный фенотип (с преобладанием эмфиземы легких) [31–35].

Профессиональные факторы воздействия на органы дыхания как причина заболевания женщин хронической обструктивной болезнью легких

Роль профессиональных ФР при установлении причинно-следственной связи возникновения ХОБЛ зачастую недооценивается [36]. При сборе анамнеза у жительниц государств с низким и средним уровнем доходов требуется уделять особое внимание фактору занятости их в различных кустарных производствах, которые в этих странах зачастую организуются в домашних или нерегулируемых санитарными нормами условиях (обычно это выделка кож животных, обработки табака, копчение рыбы, обжиг кирпича). Женщины могут подвергаться на них влиянию ФР развития ХОБЛ [37]. Деятельность по профессиональному обучению работников и достижение минимизации воздействия на них ФР может быть полезной в плане профилактики развития у них ХОБЛ.

Помимо этого, социально-экономические изменения в таких странах привели к тому, что в настоящее время женщины гораздо чаще заняты на работах в отраслях производства, в которых ранее традиционно преобладали работники-мужчины (строительство, добыча полезных ископаемых, выделка кож животных, производство пластмасс, резины, текстиля и пищевых продуктов, окраска поверхностей методом распыления красителей, сварка металлов). Вредность производства при выполнении данных видов работ могут оказать в последующем негативное влияние на организм женщины как ФР развития ХОБЛ, связанных с этими производствами [38].

Значение низкого социально-экономического статуса женщин при развитии хронической обструктивной болезни легких

Несомненно, что при низком социально-экономическом статусе граждан и / или проживание в государствах с низким и средним уровнем доходов повышаются уровень риска развития ХОБЛ и связанная с этой патологией смертность соответственно [38, 39–41]. Данный вариант влияния внешнего ФР при развитии

ХОБЛ наиболее актуален для женщин, которые нередко зарабатывают меньше мужчин, и зачастую заняты на рынке труда на неравных условиях [42].

Инфекционные заболевания дыхательных путей у женщин как причина заболевания и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких

Постепенно растет количество исследований, подтверждающих определенную роль инфекционных заболеваний дыхательных путей при развитии, тяжести и прогрессировании ХОБЛ, обострениях заболеваний как у мужчин, так и у женщин [8, 43–47]. Такие данные имеют существенное значение для женщин в связи с высокой распространенностью среди них различных респираторных инфекций [48, 49].

Значение гиперреактивности дыхательных путей у женщин в развитии хронической обструктивной болезни легких

Известно, что гиперреактивность дыхательных путей среди женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами. В свою очередь, гиперреактивность считается значимым предиктором снижения функции внешнего дыхания и, вероятно, большей восприимчивости к воздействию продуктов сгорания табака на органы дыхания женщин [50]. Хотя наличие неспецифической гиперреактивности дыхательных путей нередко является признаком бронхиальной астмы (которая, в свою очередь, также чаще диагностируется у женщин по сравнению с мужчинами), гиперреактивность нередко выявляется у больных ХОБЛ. Помимо этого, у части пациентов достаточно часто встречается сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ (*overlap*-синдром, или перекрестный синдром ХОБЛ / бронхиальная астма) [51]. В соответствии с «нидерландской гипотезой» оба этих заболевания могут быть разными проявлениями одного и того же основного патологического процесса, основу которого составляют общие патофизиологические механизмы [52].

Совокупность оценки и представления о заболевании у женщин с хронической обструктивной болезнью легких

Хотя информация на эту тему довольно ограничена, она свидетельствует о том, что женщины, страдающие ХОБЛ, как правило, моложе больных мужчин, меньше потребляют табачные изделия, обладают меньшим индексом массы тела и с большей вероятностью — более низким социально-экономическим статусом (уровнем доходов), в сравнении с мужчинами [12, 53–56]. Помимо этого, у женщин при ХОБЛ чаще развивается бронхолит (поражение мелких дыхательных путей), тогда как у мужчин — эмфизема легких (поражение паренхимы) [10, 17, 57–60]. Предполагается, что некоторые анатомо-гистологические различия органов дыхания у женщин и мужчин могут способствовать возникновению различий и в проявлениях ХОБЛ — у женщин

просвет дыхательных путей меньше, а толщина стенки бронхов непропорционально больше, чем у мужчин [58–60]. Существенным моментом является осведомленность практикующих врачей о данных различиях в проявлениях ХОБЛ, поскольку при недостаточной их информированности заболевание может быть поздно диагностировано, что в дальнейшем может оказать негативное влияние на эффективность терапии [11].

При этом можно заключить, что у женщин по сравнению с мужчинами в силу различий характеристик одышки и массы тела отмечаются более низкие прогностические показатели течения ХОБЛ (индекс массы тела, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, степень одышки и индекс физической работоспособности), которым они соответствуют по уровню функции легких и возрасту [55].

Заключение

Очевидно, что в настоящее время имеется настоятельная необходимость в повышении уровня осведомленности женщин с ХОБЛ и широкого круга врачей не только о самом заболевании, но и влиянии указанных различий по признаку пола на лечение и использование ресурсов здравоохранения женщинами с ХОБЛ. При разработке стратегий терапии необходимо учитывать обусловленную врожденными различиями (биологическими и культурными) разницу между ХОБЛ у мужчин и женщин, а также практические последствия имеющихся различий.

Литература

1. Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С. и др. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452.
2. Jenkins C.R., Chapman K.R., Donohue J.F. et al. Improving the management of COPD in women. *Chest*. 2017; 151 (3): 686–696. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.031.
3. Malykhin F., Khripunova A. Medical and demographic loss of population due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA3929. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3929.
4. Мальных Ф.Т., Хрипунова А.А. Исследование гендерных и возрастных аспектов медикодемографических потерь населения Ставрополя вследствие хронической обструктивной болезни легких. *Справочник врача общей практики*. 2014; (3): 33–37.
5. World Health Organization. Chronic respiratory disease. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> [Accessed: January 15, 2020].
6. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1145–1154. DOI: 10.2147/COPD.S54476.
7. Мальных Ф.Т., Хрипунова А.А., Батурин В.А. Оценка затрат системы здравоохранения по поводу хронической обструктивной болезни легких в Ставропольском крае. *Клиническая геронтология*. 2015; 21 (11-12): 93–95. Доступно на: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11870>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: January 19, 2020].
9. López-Campos J.L., Ruiz-Ramos M., Soriano J.B. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (1): 54–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7.

10. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В., Гордеева Л.П. Возрастные аспекты коморбидности патологии органов дыхания по результатам патологоанатомических исследований. *Клиническая геронтология*. 2018; 24 (9-10): 39–41. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-aspekty-komorbidnosti-patologii-organov-dyhaniya-po-rezultatam-patologoanatomicheskikh-issledovaniy/viewer>
11. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F. et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (6): 223–229. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.010 (in English, Spanish).
12. Малыхин Ф.Т. Показатели коморбидности при хронической бронхообструктивной патологии. *Успехи геронтологии*. 2017; 30 (1): 143–148. Доступно на: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-01_.pdf
13. Jordan R.E., Miller M.R., Lam K.H. et al. Sex, susceptibility to smoking and chronic obstructive pulmonary disease: the effect of different diagnostic criteria. Analysis of the Health Survey for England. *Thorax*. 2012; 67 (7): 600–605. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201384.
14. Rahmadian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2011; 20 (3): 349–357. DOI: 10.1089/jwh.2010.2173.
15. Sørheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A. et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65 (6): 480–485. DOI: 10.1136/thx.2009.122002.
16. Hardin M., Foreman M., Dransfield M.T. et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 104–112. DOI: 10.1183/13993003.00996-2015.
17. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (4): 822–827.
18. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Архив патологии*. 2016; 78 (1): 42–50. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2016/1/downloads/ru/1000419552016011042>
19. World Health Organization. Empower women. Combating tobacco industry marketing in the WHO European region. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/128120/e93852.pdf [Accessed: January 19, 2020].
20. Goel S., Tripathy J.P., Singh R.J., Lal P. Smoking trends among women in India: Analysis of nationally representative surveys (1993–2009). *South Asian J. Cancer*. 2014; 3 (4): 200–202. DOI: 10.4103/2278-330X.142958.
21. Hitchman S.C., Fong G.T. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull. World Health Organ.* 2011; 89 (3): 195–202. DOI: 10.2471/BLT.10.079905.
22. Малыхин Ф.Т. Изучение значения распространенности курения среди пожилых больных хроническими заболеваниями легких для показателей функции внешнего дыхания. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012; 14 (5-2): 561–563. Доступно на: http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2012/2012_5_561_563.pdf
23. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
24. The Tobacco Atlas. Available at: <https://tobaccoatlas.org/> [Accessed: January 19, 2020].
25. Rycroft C.E., Heyes A., Lanza L., Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 457–494. DOI: 10.2147/COPD.S32330.
26. World Health Organization. Gender, health and tobacco. Available at: http://www.who.int/gender/documents/Gender_Tobacco_2.pdf [Accessed: January 19, 2020].
27. Vozoris N.T., Stanbrook M.B. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 477–484. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.011.
28. Jain N.K., Thakkar M.S., Jain N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? *Lung India*. 2011; 28 (4): 258–262. DOI: 10.4103/0970-2113.85686.
29. Gordon S.B., Bruce N.G., Grigg J. et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (10): 823–860. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7.
30. Tan W.C., Sin D.D., Bourbeau J. et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015; 70 (9): 822–829. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206938.
31. Camp P.G., Ramirez-Venegas A., Sansores R.H. et al. COPD phenotypes in biomass smoke versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 725–734. DOI: 10.1183/09031936.00206112.
32. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multi-discip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2.
33. Po J.Y.T., FitzGerald J.M., Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011; 66 (3): 232–239. DOI: 10.1136/thx.2010.147884.
34. Golpe R., Sanjuán López P., Cano Jiménez E. et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 (8): 318–324. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.12.013 (in English, Spanish).
35. Han M.K. The “other” COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 659–661. DOI: 10.1183/09031936.00169913.
36. Blanc P.D., Iribarren C., Trupin L. et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009; 64 (1): 6–12. DOI: 10.1136/thx.2008.099390.
37. Roy S., Dasgupta A. A study on health status of women engaged in a home-based “Papad-making” industry in a slum area of Kolkata. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2008; 12 (1): 33–36. DOI: 10.4103/0019-5278.40814.
38. World Health Organization. Gender, Work and Health. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97940/1/9789241501729_eng.pdf [Accessed: January 19, 2020].
39. Burney P.G.J., Patel J., Newson R. et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1239–1247. DOI: 10.1183/09031936.00142414.
40. Gershon A.S., Dolmage T.E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012; 9 (3): 216–226. DOI: 10.3109/15412555.2011.648030.
41. Sommer I., Griebler U., Mählke P. et al. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health*. 2015; 15: 914. DOI: 10.1186/s12889-015-2227-y.
42. UN Women. Facts and Figures: Economic Empowerment. Benefits of economic empowerment. Available at: <https://www.unwomen.org/en/what-we-do/economic-empowerment/facts-and-figures> [Accessed: January 19, 2020].
43. Батурин В.А., Малыхин Ф.Т. Оценка сложившейся практики антибактериальной терапии респираторных инфекций по данным анкетирования врачей и анализа медицинской документации. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2012; (1-2): 42–46.
44. Батурин В.А., Малыхин Ф.Т., Щетинин Е.В. Состав микроорганизмов, выделяемых из мокроты у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, и их чувствительность к антибактериальным средствам в зависимости от возраста пациентов, диагноза и предшествующего лечения. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 2: 48–51. Доступно на: https://profclinmed.szgmu.ru/index.php?page=journ_old
45. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D. et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 32: 138–146. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
46. Dai M.Y., Qiao J.P., Xu Y.H., Fei G.H. Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2257–2263. DOI: 10.2147/COPD.S92160.
47. Батурин В.А., Шchetinin E.V., Malykhin F.T. Regional specifics of microbial landscape in outpatients with lower respiratory tract infections. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2015; 27 (Suppl. 1): S61–62. DOI: 10.3233/JRS-150691.
48. Малыхин Ф.Т., Батурин В.А., Щетинин Е.В. Сопоставление микрофлоры зева и мокроты у больных с инфекциями респираторной системы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 3: 98–100. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sopostavlenie-mikroflory-zeva-i-mokrot-y-u-bolnyh-s-infektsiyami-respiratornoy-sistemy>

49. Малыхин Ф.Т., Батурин В.А., Щетинин Е.В. Региональные особенности изменения характера микрофлоры мокроты при хронической обструктивной болезни легких у пациентов разных возрастных групп. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (4): 33–40. Доступно на <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2017-god/regionalnye-osobennosti-izmeneniya-haraktera-mikroflory-mokroty-pri-hronicheskoj-obstruktivnoj-bolezni-leghkih-u-pacientov-raznyh-vozrastnyh-grupp>
 50. Leynaert B., Bousquet J., Henry C. et al. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (5): 1413–1420. DOI: 10.1164/ajrccm.156.5.9701060.
 51. Ghebre M.A., Bafadhel M., Desai D. et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 63–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.035.
 52. Elias J. The relationship between asthma and COPD. Lessons from transgenic mice. *Chest*. 2004; 126 (2, Suppl.): 111–116S. DOI: 10.1378/chest.126.2_suppl_1.111S.
 53. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 317–322. DOI: 10.1164/rccm.201004-0665OC.
 54. Papaioannou A.I., Bania E., Alexopoulos E.C. et al. Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 203–213. DOI: 10.2147/COPD.S52500.
 55. Roche N., Deslee G., Caillaud D. et al. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 20. DOI: 10.1186/1465-9921-15-20.
 56. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J. et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (4): 414–420. DOI: 10.1164/rccm.201011-1928OC.
 57. Camp P.G., Coxson H.O., Levy R.D. et al. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest*. 2009; 136 (6): 1480–1488. DOI: 10.1378/chest.09-0676.
 58. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011; 261 (1): 274–282. DOI: 10.1148/radiol.11110173.
 59. Малыхин Ф.Т. Возрастные особенности бронхов и легких у людей пожилого и старческого возраста. *Морфология*. 2019; 155 (1): 66–72.
 60. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: Атлас. 2-е изд. М.: Атмосфера; 2011.
- Поступила: 24.04.20
Принята к печати: 27.11.20
- ## References
1. Soe A.K., Avdeev S.N., Nuralieva G.S. et al. [Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452 (in Russian).
 2. Jenkins C.R., Chapman K.R., Donohue J.F. et al. Improving the management of COPD in women. *Chest*. 2017; 151 (3): 686–696. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.031.
 3. Malykhin F., Khripunova A. Medical and demographic loss of population due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA3929. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3929.
 4. Malykhin F.T., Khripunova A.A. [A study of gender and age-related aspects of medicodemographic losses of the population of Stavropol as a result of chronic obstructive pulmonary disease]. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2014; (3): 33–37 (in Russian).
 5. World Health Organization. Chronic respiratory disease. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> [Accessed: January 15, 2020].
 6. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1145–1154. DOI: 10.2147/COPD.S54476.
 7. Malykhin F.T., Khripunova A.A., Baturin V.A. [Assessment of costs of the health care system for chronic obstructive pulmonary disease in the Stavropol region]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2015; 21 (11–12): 93–95. Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id9106/id11870> (in Russian).
 8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: January 19, 2020].
 9. López-Campos J.L., Ruiz-Ramos M., Soriano J.B. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (1): 54–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7.
 10. Malykhin F.T., Kostornaya I.V., Gordeeva L.P. [Age aspects of comorbidity in the pathology of respiratory bodies by data of pathologic-anatomic research]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2018; 24 (9–10): 39–41. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-aspekty-komorbidnosti-patologii-organov-dyhaniya-po-rezultatam-patologoanatomicheskikh-issledovaniy/viewer> (in Russian).
 11. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F. et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (6): 223–229. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.010 (in English, Spanish).
 12. Malykhin F.T. [Indicators of comorbidity in chronic broncho-obstructive pathology]. *Uspekhi gerontologii*. 2017; 30 (1): 143–148. Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-01_.pdf (in Russian).
 13. Jordan R.E., Miller M.R., Lam K.H. et al. Sex, susceptibility to smoking and chronic obstructive pulmonary disease: the effect of different diagnostic criteria. Analysis of the Health Survey for England. *Thorax*. 2012; 67 (7): 600–605. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201384.
 14. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2011; 20 (3): 349–357. DOI: 10.1089/jwh.2010.2173.
 15. Sørheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A. et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010; 65 (6): 480–485. DOI: 10.1136/thx.2009.122002.
 16. Hardin M., Foreman M., Dransfield M.T. et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 104–112. DOI: 10.1183/13993003.00996-2015.
 17. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (4): 822–827.
 18. Malykhin F.T., Kostornaya I.V. [Morphological changes in the respiratory organs in chronic obstructive pulmonary disease]. *Arkhiv patologii*. 2016; 78 (1): 42–50. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2016/1/downloads/ru/1000419552016011042> (in Russian).
 19. World Health Organization. Empower women. Combating tobacco industry marketing in the WHO European region. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/128120/e93852.pdf [Accessed: January 19, 2020].
 20. Goel S., Tripathy J.P., Singh R.J., Lal P. Smoking trends among women in India: Analysis of nationally representative surveys (1993–2009). *South Asian J. Cancer*. 2014; 3 (4): 200–202. DOI: 10.4103/2278-330X.142958.
 21. Hitchman S.C., Fong G.T. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull. World Health Organ.* 2011; 89 (3): 195–202. DOI: 10.2471/BLT.10.079905.
 22. Malykhin F.T. [Studying of smoking prevalence value among elderly patients with chronic lung diseases for indicators of external respiration function]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2012; 14 (5–2): 561–563. Available at: http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2012/2012_5_561_563.pdf (in Russian).
 23. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
 24. The Tobacco Atlas. Available at: <https://tobaccoatlas.org/> [Accessed: January 19, 2020].
 25. Rycroft C.E., Heyes A., Lanza L., Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 457–494. DOI: 10.2147/COPD.S32330.
 26. World Health Organization. Gender, health and tobacco. Available at: http://www.who.int/gender/documents/Gender_Tobacco_2.pdf [Accessed: January 19, 2020].

27. Vozoris N.T., Stanbrook M.B. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 477–484. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.011.
28. Jain N.K., Thakkar M.S., Jain N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? *Lung India.* 2011; 28 (4): 258–262. DOI: 10.4103/0970-2113.85686.
29. Gordon S.B., Bruce N.G., Grigg J. et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (10): 823–860. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7.
30. Tan W.C., Sin D.D., Bourbeau J. et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax.* 2015; 70 (9): 822–829. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206938.
31. Camp P.G., Ramirez-Venegas A., Sansores R.H. et al. COPD phenotypes in biomass smoke versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 725–734. DOI: 10.1183/09031936.00206112.
32. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2.
33. Po J.Y.T., FitzGerald J.M., Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011; 66 (3): 232–239. DOI: 10.1136/thx.2010.147884.
34. Golpe R., Sanjuán López P., Cano Jiménez E. et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 (8): 318–324. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.12.013 (in English, Spanish).
35. Han M.K. The “other” COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 659–661. DOI: 10.1183/09031936.00169913.
36. Blanc P.D., Iribarren C., Trupin L. et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* 2009; 64 (1): 6–12. DOI: 10.1136/thx.2008.099390.
37. Roy S., Dasgupta A. A study on health status of women engaged in a home-based “Papad-making” industry in a slum area of Kolkata. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2008; 12 (1): 33–36. DOI: 10.4103/0019-5278.40814.
38. World Health Organization. Gender, Work and Health. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97940/1/9789241501729_eng.pdf [Accessed: January 19, 2020].
39. Burney P.G.J., Patel J., Newson R. et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1239–1247. DOI: 10.1183/09031936.00142414.
40. Gershon A.S., Dolmage T.E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD.* 2012; 9 (3): 216–226. DOI: 10.3109/15412555.2011.648030.
41. Sommer I., Griebler U., Mahlknecht P. et al. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health.* 2015; 15: 914. DOI: 10.1186/s12889-015-2227-y.
42. UN Women. Facts and Figures: Economic Empowerment. Benefits of economic empowerment. Available at: <https://www.unwomen.org/en/what-we-do/economic-empowerment/facts-and-figures> [Accessed: January 19, 2020].
43. Baturin V.A., Malykhin F.T. [Assessment of current practice of antibiotic therapy of respiratory infections according to the survey of physicians and analysis of medical records]. *Problemy standartizatsii v zdavookhraneni.* 2012; (1-2): 42–46 (in Russian).
44. Baturin V.A., Malykhin F.T., Shchetinin E.V. [Composition of microorganisms, discharged from the sputum in patients with lower respiratory tract infections, and their sensitivity to antibacterial drugs depending on age of the patients, diagnosis and previous treatment]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2012; 2: 48–51. Available at: https://profclinmed.szgm.ru/index.php?page=journ_old (in Russian).
45. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D. et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 32: 138–146. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
46. Dai M.Y., Qiao J.P., Xu Y.H., Fei G.H. Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2257–2263. DOI: 10.2147/COPD.S92160.
47. Baturin V.A., Shchetinin E.V., Malykhin F.T. Regional specifics of microbial landscape in outpatients with lower respiratory tract infections. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2015; 27 (Suppl. 1): S61–62. DOI: 10.3233/JRS-150691.
48. Malykhin F.T., Baturin V.A., Shchetinin E.V. [Comparison of microflora of the pharynx and sputum in patients with infections of respiratory system]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2012; (3): 98–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sopostavlenie-mikroflory-zeva-i-mokroty-u-bolnyh-s-infektsiyami-respiratornoy-sistemy> (in Russian).
49. Malykhin F.T., Baturin V.A., Shchetinin E.V. [Regional characteristics of the changing nature of microflora of sputum in chronic obstructive pulmonary disease in patients of different age groups]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2017; (4): 33–40. Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2017-god/regionalnye-osobennosti-izmeneniya-haraktera-mikroflory-mokroty-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-u-pacientov-raznykh-vozrastnyh-grupp> (in Russian).
50. Leynaert B., Bousquet J., Henry C. et al. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (5): 1413–1420. DOI: 10.1164/ajrccm.156.5.9701060.
51. Ghebre M.A., Bafadhel M., Desai D. et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 63–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.035.
52. Elias J. The relationship between asthma and COPD. Lessons from transgenic mice. *Chest.* 2004; 126 (2, Suppl.): 111–116S. DOI: 10.1378/chest.126.2_suppl_1.111S.
53. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 317–322. DOI: 10.1164/rccm.201004-0665OC.
54. Papaioannou A.I., Bania E., Alexopoulos E.C. et al. Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 203–213. DOI: 10.2147/COPD.S52500.
55. Roche N., Deslee G., Caillaud D. et al. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 20. DOI: 10.1186/1465-9921-15-20.
56. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J. et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGen study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (4): 414–420. DOI: 10.1164/rccm.201011-1928OC.
57. Camp P.G., Coxson H.O., Levy R.D. et al. Sex differences in emphysema and airway disease in smokers. *Chest.* 2009; 136 (6): 1480–1488. DOI: 10.1378/chest.09-0676.
58. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011; 261 (1): 274–282. DOI: 10.1148/radiol.11110173.
59. Malykhin F.T. [Age-related characteristics of the bronchi and lungs in the elderly and senile people]. *Morfologiya.* 2019; 155 (1): 66–72 (in Russian).
60. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. [Pathological anatomy of the lungs. Atlas]. 2nd ed. Moscow: Atmosphere; 2011 (in Russian).

Received: April 24, 2020

Accepted for publication: November 27, 2020

Информация об авторе / Author Information

Малыхин Федор Тимофеевич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 402-34-17; e-mail: fmalychin@yandex.ru

Fedor T. Malykhin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaeudics of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 402-34-17; e-mail: fmalychin@yandex.ru

Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай)

Т.И.Каленчиц¹, С.Л.Кабак¹ ✉, Н.С.Диденко², И.П.Дулуб³, А.Ю.Хаустович³

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

² Центр диагностики и реабилитации Общества с ограниченной ответственностью «Газпром трансгаз Москва»: 117420, Россия, ул. Наметкина, 16

³ Учреждение здравоохранения «6-я Городская клиническая больница»: 2200371, Республика Беларусь, Минск, ул. Уральская, 5

Резюме

Представлен редкий случай тромбоза ветвей (ТВ) легочных артерий (ЛА), развившийся у пациента через 2 мес. после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вызвавшим двустороннюю полисегментарную пневмонию. Диагноз тромбоз верифицирован при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастным усилением. Предиктором тромбоза являлся повышенный уровень плазменной концентрации D-димера. Ввиду отсутствия тромбов в венах нижних конечностей и таза сделано заключение, что у пациента не тромбоэмболия, а именно ТВ ЛА *in situ*. На основании отрицательных тестов на онкомаркеры и маркеры аутоиммунных заболеваний исключены такие возможные причины венозно-тромбоэмболических осложнений, как опухоли, системные заболевания соединительной ткани и антифосфолипидный синдром. Длительное пребывание пациента в стационаре было связано с невозможностью самостоятельно поддерживать нормальный уровень сатурации крови кислородом из-за большой площади поражения легких и ишемии легочной ткани, обусловленной ТВ ЛА.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, тромбоз ветвей легочной артерии, D-димер.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. При подготовке статьи авторы не получали специального финансирования или спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие. От пациента получено добровольное информированное согласие (от 18.12.20) на публикацию клинического случая без указания персональных данных и личных фотографий.

Для цитирования: Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Диденко Н.С., Дулуб И.П., Хаустович А.Ю. Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай). *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 537–541. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-537-541

Thrombosis of the pulmonary arteries branches as a complication of COVID-19 pneumonia (a case report)

Tamara I. Kalenchic¹, Sergey L. Kabak¹ ✉, Natalia S. Didenko², Ivan P. Dulub³, Aleksandr Yu. Haustovich³

¹ Educational Institution “Belarusian State Medical University”: Dzerzhinsky prosp. 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

² Center for Diagnostics and Rehabilitation, Limited Liability Company “Gazprom Transgaz Moscow”: ul. Nametkina 16, Moscow, 117420, Russia

³ Healthcare Institutions “6th City Clinical Hospital of Minsk”: ul. Uralskaya 5, Minsk, 220371, Republic of Belarus

Abstract

The article presents a rare case of thrombosis of the pulmonary arteries branches, which developed in a patient two months after infection with the SARS-CoV-2 virus, that caused bilateral polysegmental pneumonia. The thrombosis was suspected because of a high plasma D-dimer level. Contrast-enhanced chest CT was performed to make a definitive diagnosis. The absence of blood clots in the veins of the lower extremities and pelvis allowed us to conclude that the patient did not have thromboembolism, but rather a pulmonary thrombosis *in situ*. Such possible causes of venous-thromboembolic complications as tumors, systemic diseases of the connective tissue, and antiphospholipid syndrome were excluded based on negative tests for tumor and autoimmune diseases markers. The long-stay in the hospital was associated with the inability of the patient to maintain the normal level of blood oxygen saturation independently due to the large area of the lung damage associated with COVID-19 pneumonia and ischemia caused by thrombosis of the branches of the pulmonary arteries.

Key words: COVID-19, pneumonia, thrombosis of the pulmonary artery branches, D-dimer.

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

Funding. The authors received no specific funding for this work.

Voluntary informed consent. Voluntary informed consent was obtained from the patient (on December 18, 2020) to publish the clinical case without his personal data and photographs.

For citation: Kalenchic T.I., Kabak S.L., Didenko N.S., Dulub I.P., Haustovich A.Yu. Thrombosis of the pulmonary arteries branches as a complication of COVID-19 pneumonia (a case report). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 537–541 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-537-541

Среди наиболее распространенных видов сердечно-сосудистых заболеваний острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает 3-ю позицию пос-

ле ишемической болезни сердца и инсульта. Частота ТЭЛА составляет примерно 60–70 случаев на 100 тыс., а частота венозного тромбоза — примерно 124 случая

на 100 тыс. населения в целом [1]. Однако истинную заболеваемость ТЭЛА трудно оценить ввиду неспецифической клинической картины [2].

Хотя точная частота развития венозного тромбоза при COVID-19 в настоящее время неизвестна, можно утверждать, что риск указанной патологии повышен. По данным литературы, риск развития при COVID-19-ассоциированной пневмонии венозного тромбоза составляет от 1 % — у лиц, госпитализированных в общие отделения, до 31 % — у пациентов отделений интенсивной терапии [3, 4], при этом частота тромбоза легочной артерии (ЛА) составляет 13 %, а в отделениях интенсивной терапии — до 19 % [5, 6].

Обнаружены единичные публикации о возникновении тромбоза ЛА в промежутке между 3-й и 4-й неделями после появления симптомов COVID-19-ассоциированной пневмонии, т. е. уже после явного клинического улучшения, связанного с исчезновением симптомов заболевания [7, 8].

Представлено клиническое наблюдение острого тромбоза ветвей (ТВ) ЛА у пациента, перенесшего пневмонию, ассоциированную с COVID-19. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию материалов.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. 70 лет госпитализирован в терапевтическое отделение Учреждения здравоохранения «6-я Городская клиническая больница» с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19; внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Диагноз подтвержден положительным амбулаторным тестом на РНК SARS-CoV-2, выполненным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выполненной в стационаре. На фоне усиления легочного рисунка в правом легком и верхней доле левого легкого выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Сопутствующие

заболевания — хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, артериальная гипертензия I степени, риск 3, функциональный класс 3, H2A; нефроангиосклероз, хроническая болезнь почек I стадии; атеросклероз аорты.

В первые 7 дней после госпитализации отмечено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (62 мм / ч), активированного частичного тромбопластинового времени (37 с), а также уровня С-реактивного белка (СРБ) (71,77 мг / л), фибриногена А (6,8 г / л), ферритина (2 292,8 нг / мл) и трансфераз (аланинаминотрансфераза — 225,9; аспартатаминотрансфераза — 76 Ед. / л). Другие показатели общего, биохимического анализов крови и гемостазиографии составляли пределы нормы. Изменения показателей кислотно-щелочного состояния отсутствовали.

Пациенту назначен цефтриаксон, дексаметазон, гепарин (профилактическая доза) левофлоксацин, бифидумбактерин, гидроксихлорохин, урсодезоксихолевая кислота, натрия хлорид. Проводилась также кислородотерапия.

Через 25 дней после поступления в стационар получен отрицательный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2, а начиная с 7-го дня обнаружено присутствие антител к COVID-19 (иммуноглобулин (Ig) -G и -M). На 29-й день пребывания в стационаре пациент в стабильном состоянии выписан на амбулаторное лечение. Рекомендован прием ривароксабана в профилактической дозе.

Через 9 дней после выписки пациент вновь поступил на стационарное лечение с жалобами на слабость, повышенную температуру и одышку. Сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂) составляла 90 %. При рентгенографии (РГ) ОГК в 2 стандартных проекциях выявлены признаки двустороннего полисегментарного воспалительного процесса. Обнаружено повышение СОЭ (89 мм / ч), уровней СРБ (151,14 мг / мл) и ферритина (1 476,3 нг / мл). Другие показатели общего, биохимического анализов крови и гемостазиографии составляли пределы нормы.

Через 17 дней после повторной госпитализации по данным КТ ОГК отмечено увеличение протяженности участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» по сравнению с результатами предыдущих исследований (рис. 1). Степень поражения легких составила 90 %. При КТ

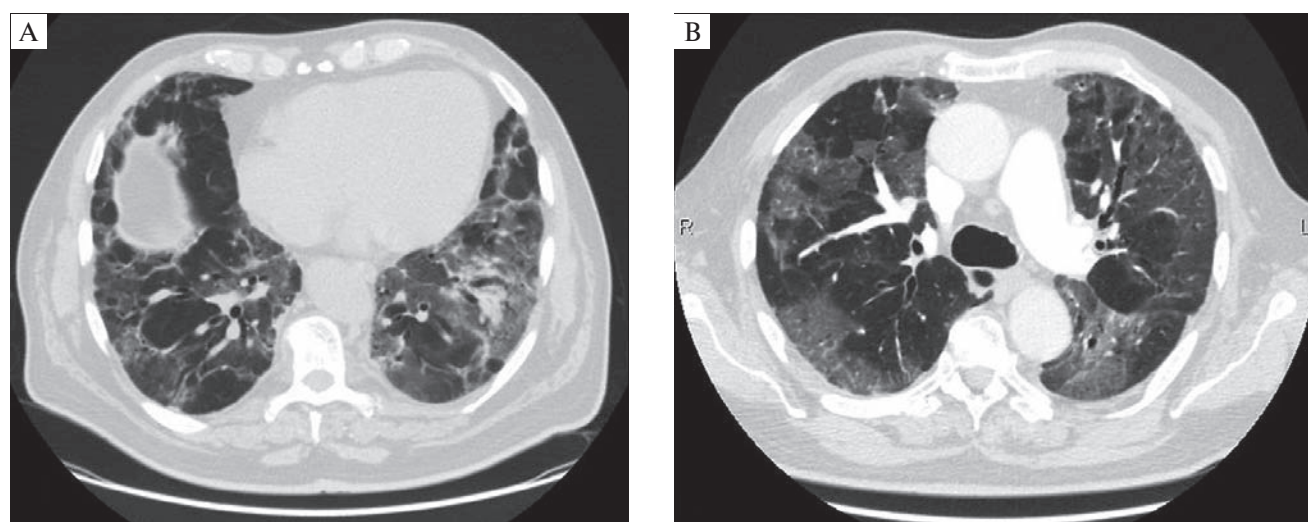


Рис. 1. Компьютерная томография легких (аксиальные срезы): А — 1-й день повторной госпитализации пациента; В — через 17 дней после повторной госпитализации. Сочетание участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений. Положительная динамика отсутствует

Figure 1. Computed tomography of the lungs (axial slices): A, on the 1st day of the re-admission to the hospital; B, in 17 days after readmission. The computed tomography images show ground-glass opacity areas and reticular alterations. No improvement

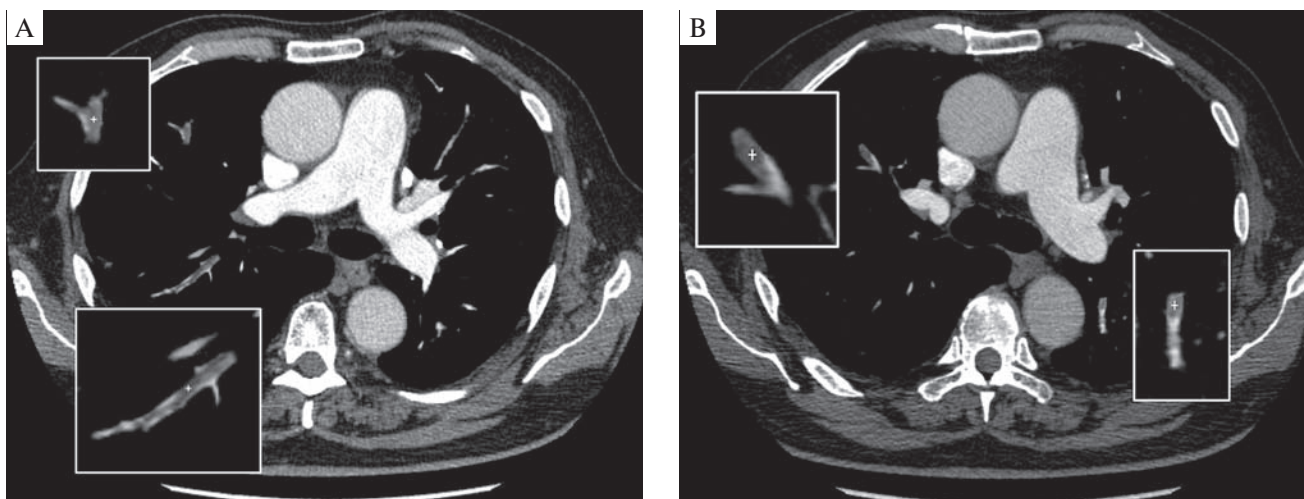


Рис. 2. Компьютерная томография легких с контрастным усилением (аксиальные срезы): А – тромб (+) в субсегментарной (А3) и сегментарной (А2) ветвях правой легочной артерии; В – тромб (+) в субсегментарной ветви (А3) правой легочной артерии и субсегментарной ветви (А6) левой легочной артерии

Figure 2. Contrast-enhanced chest computed tomography (axial slices): A, a clot (+) in subsegmental (A3) and the segmental (A2) branches of the right pulmonary artery; B, a clot (+) in the subsegmental branch (A3) of the right pulmonary artery and in the subsegmental branch (A6) of the left pulmonary artery

с контрастным усилением выявлены множественные дефекты контрастирования (тромбы) в сегментарных и субсегментарных ветвях правой и левой ЛА (рис. 2). Одновременно у пациента сохранялись высокие уровни СРБ (131,61 мг / л) и ферритина (3 495,3 нг / мл), выявлено существенное превышение референсных значений D-димера (3 310 нг / мл) и интерлейкина-6 (9,14 пг / мл).

При ультразвуковом исследовании нарушения проходимости поверхностных и глубоких вен нижних конечностей и таза не выявлено. Получены отрицательные результаты тестов на онкомаркеры (СА (19,9), α -фетопротеин, раковый эмбриональный антиген, простатический специфический антиген общий), а также маркеры аутоиммунных заболеваний (антиядерные антитела (ANA), антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину 1-го типа).

В период пребывания в стационаре (56 дней) пациент получал метилпреднизолон, дексаметазон, меропенем, парацетамол, пантопрозол, ацетилцистеин, гидроксиклорохин, амоксициллин / клавулановую кислоту, моксифлоксацин, фондапаринукс натрия (7,5 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней), надропарин кальция (0,6 мл 2 раза в сутки в течение 8 дней), далтепарин натрия (7 500 ед. 2 раза в сутки в течение 42 дней) и ривароксабан (15 мг 2 раза в сутки в течение 16 дней). В результате лечения у пациента стабилизировался уровень SaO_2 без кислородной поддержки. Содержание СРБ и фибриногена в плазме крови достигли референсных значений, уровень D-димера снизился до 438 нг / л, ферритина – до 641 нг / мл.

Обсуждение

Приведен случай клинически подтвержденного инфицирования вирусом SARS-CoV-2, при котором после завершения острой фазы заболевания на фоне отсутствия основных предрасполагающих факторов риска и при адекватной тромбопрофилактике у больного развился ТВ ЛА. Диагноз подтвержден рентгенологически и выраженными изменениями общего и биохимического анализов крови. Резкое нарушение функ-

ции внешнего дыхания, снижение SaO_2 при дыхании атмосферным воздухом до 90 % послужило причиной повторной длительной госпитализации пациента. Отсутствие тромбов в венах нижних конечностей и таза позволило сделать заключение о том, что у пациента развилась не тромбоэмболия, а именно ТВ ЛА *in situ* как следствие COVID-19. В ходе клинко-лабораторного обследования на основании отрицательных тестов на онкомаркеры и маркеры аутоиммунных заболеваний были исключены такие возможные причины венозно-тромбоэмболических осложнений, как опухоли, системные заболевания соединительной ткани и антифосфолипидный синдром.

По результатам патоморфологических исследований, проведенных у умерших лиц с COVID-19, продемонстрировано, что сосуды в воротах легкого были полностью свободны от тромбов, тогда как на периферии паренхимы отмечалось наличие множественных микротромбов [9, 10], при этом причиной смерти являлся тромбоз сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА на фоне диффузных альвеолярных повреждений.

Известно, что развитие венозного и артериального тромбоза при COVID-19 предопределяется т. н. триадой Вирхова – повреждением эндотелия сосудов, замедлением тока крови и повышением свертываемости крови [11, 12]. Признаками гиперкоагуляционного синдрома при COVID-19 являются повышенные плазменные концентрации D-димера и фибриногена, уменьшение количества тромбоцитов, увеличение протромбинового времени, изменение международного нормализованного и протромбинового индексов [4, 13, 14].

По данным приведенного клинического наблюдения показано, что у пациента при повторной госпитализации в сочетании с множественным ТВ ЛА обнаружен только один из основных биохимических маркеров гиперкоагуляционного синдрома – высокий

уровень плазменной концентрации D-димера. Увеличения протромбинового времени и тромбоцитопении не установлено.

Обращает на себя внимание, что первый раз из стационара пациент был выписан в связи с отсутствием клинических симптомов вирусной инфекции (пневмонии) и после отрицательного ПЦР-теста на РНК к SARS-CoV-2 наряду с появлением антител к COVID-19 (IgG и IgM). Однако при этом сохранялась активность воспалительного процесса, о чем свидетельствовало повышение уровня ферритина и СРБ. По мнению G.Di Tano et al. [15], стойкая воспалительная фаза инфекции является триггером гиперкоагуляционного синдрома.

Длительное пребывание пациента в стационаре связано с невозможностью самостоятельно поддерживать нормальный уровень SaO_2 . Такое продолжительное нарушение функции внешнего дыхания сохранялось из-за большой площади распространения воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, а также было обусловлено ишемией легочной ткани, вызванной ТВ ЛА.

Заключение

ТВ ЛА является потенциальным осложнением у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и может возникнуть на поздних стадиях заболевания, когда присутствие вируса SARS-CoV-2 уже не выявляется, но сохраняется активность воспалительного процесса. Повышенный уровень плазменной концентрации D-димера является достоверным предиктором тромбоза, который успешно диагностируется с помощью КТ ОГК с контрастным усилением.

Литература

1. Bělohávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp. Clin. Cardiol.* 2013; 18 (2): 129–138.
2. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29 (18): 2276–2315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
3. Rosovsky R.P., Grodzin C., Channick R. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: A Position Paper from the National PERT Consortium. *Chest*. 2020; 158 (6): 2590–2601. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2064.
4. Sakr Y., Giovini M., Leone M. et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: A narrative review. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10: 124. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0.
5. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29: 100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
6. Porfidia A., Valeriani E., Pola R. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2020; 196: 67–74. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.
7. Kalso M., Cardi T., Marzak H. et al. Delayed pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2020; 4 (6):1–4. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa449.
8. Vechi H.T., Maia L.R., Alves M.D.M. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case series.

Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2020; 62: e63. DOI: 10.1590/S1678-9946202062063.

9. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. [Preprint. Posted: April 10, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575.
10. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 350–361. DOI: 10.7326/M20-2566.
11. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
12. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March, 2020. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf> [Accessed: December 25, 2020].
13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
14. Eljilany I., Elzouki A.N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2020; 16: 455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S280962.
15. Di Tano G., Moschini L., Loffi M. et al. Late pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (7): 001790. DOI: 10.12890/2020_001790.

Поступила: 26.02.21
Принята к печати: 02.04.21

References

1. Bělohávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp. Clin. Cardiol.* 2013; 18 (2): 129–138.
2. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29 (18): 2276–2315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
3. Rosovsky R.P., Grodzin C., Channick R. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: A Position Paper from the National PERT Consortium. *Chest*. 2020; 158 (6): 2590–2601. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2064.
4. Sakr Y., Giovini M., Leone M. et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: A narrative review. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10: 124. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0.
5. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29: 100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
6. Porfidia A., Valeriani E., Pola R. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2020; 196: 67–74. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.
7. Kalso M., Cardi T., Marzak H. et al. Delayed pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2020; 4 (6):1–4. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa449.
8. Vechi H.T., Maia L.R., Alves M.D.M. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2020; 62: e63. DOI: 10.1590/S1678-9946202062063.
9. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. [Preprint. Posted: April 10, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575.
10. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 350–361. DOI: 10.7326/M20-2566.

11. Ahmed S., Zimba O., Gasparian A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
12. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March, 2020. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf> [Accessed: December 25, 2020].
13. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in English, Russian).
14. Eljilany I., Elzouki A.N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2020; 16: 455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S280962.
15. Di Tano G., Moschini L., Loffi M. et al. Late pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (7): 001790. DOI: 10.12890/2020_001790.

Received: February 26, 2021

Accepted for publication: April 2, 2021

Информация об авторах / Author Information

Каленчиц Тамара Ивановна — к. м. н., доцент кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37529) 640-07-92; e-mail: kalenchic@gmail.com (ORCID: <http://org/0000-0003-0387-4937>)
Tamara I. Kalenchic, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Physiotherapy, Educational Institution "Belarusian State Medical University"; tel.: (37529) 640-07-92; e-mail: kalenchic@gmail.com (ORCID: <http://org/0000-0003-0387-4937>)

Кабак Сергей Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой морфологии человека Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37529) 658-83-39; e-mail: kabakmorph@gmail.com (ORCID: <http://org/0000-0002-7173-1818>)
Sergey L. Kabak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Human Morphology, Educational Institution "Belarusian State Medical University"; tel.: (37529) 658-83-39; e-mail: kabakmorph@gmail.com (ORCID: <http://org/0000-0002-7173-1818>)

Диденко Наталья Сергеевна — врач-кардиолог Центра диагностики и реабилитации Общества с ограниченной ответственностью «Газпром

трансгаз Москва»; тел.: (495) 817-19-36; e-mail: kabaccio@mail.ru (ORCID: <http://org/0000-0002-8453-9016>)

Natalia S. Didenko, Cardiologist, Center for Diagnostic and Rehabilitation, Limited Liability Company "Gazprom Transgaz Moscow"; tel.: (495) 817-19-36; e-mail: kabaccio@mail.ru (ORCID: <http://org/0000-0002-8453-9016>)

Дулуб Иван Петрович — заведующий пульмонологическим отделением № 1 Учреждения здравоохранения «6-я Городская клиническая больница г. Минска»; тел.: (37517) 245-47-19; e-mail: dulubivan35@gmail.com

Ivan P. Dulub, Head of the Pulmonology Department, Healthcare Institution "6th City Clinical Hospital"; tel.: (37517) 245-47-19; e-mail: dulubivan35@gmail.com

Хаустович Александр Юрьевич — врач-рентгенолог Учреждения здравоохранения «6-я Городская клиническая больница г. Минска»; тел.: (37517) 245-28-11; e-mail: uz6gkb@tut.by

Aleksandr Y. Haustovich, Radiologist, Healthcare Institutions "6th City Clinical Hospital of Minsk"; tel.: (37517) 245-28-11; e-mail: uz6gkb@tut.by

Участие авторов

Каленчиц Т.И., Дулуб И.П. — сбор клинического материала и его анализ
Кабак С.Л., Диденко Н.С. — планирование концепции и дизайна исследования, контроль выполнения работы, помощь в интерпретации результатов и подготовке рукописи; статьи
Хаустович А.Ю. — проведение компьютерной томографии органов грудной клетки и интерпретация ее результатов
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kalenchits T.I., Dulub I.P. — collected the clinical material and analyzed the data
Kabak S.L., Didenko N.S. — were involved in planning the concept and design, and supervised the research, helped interpret the results and worked on the manuscript
Khaustovich A.Yu. — carried out computed tomography of the chest organs and interpreted its results
 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.

Дмитрий Константинович Львов. К 90-летию со дня рождения Dmitriy K. L'vov. To the 90th birthday



26 июня 2021 г. всемирно известный ученый, с именем которого связано создание и развитие новых научных направлений в вирусологии — молекулярной экологии вирусов и популяционной генетики арбовирусов, а также исследований, посвященных изучению механизмов формирования популяционных генофондов вирусов, д. м. н. профессор, академик РАН Дмитрий Константинович Львов отметил 90 лет со дня рождения.

Д.К.Львов родился 26 июня 1931 г. в Москве. В 1955 г. с отличием окончил Военно-медицинскую академию им. С.М.Кирова, получив фундаментальную подготовку в области биологии, паразитологии и вирусных энцефалитов. Научными руководителями Д.К.Львова являлись такие ученые, как Е.Н.Павловский, Ш.Д.Мошковский, М.П.Чумаков.

На протяжении 70 лет научная и организационная деятельность Дмитрия Константиновича была посвящена проблеме вирусных инфекций, представляющих угрозу биобезопасности.

В 1960 г. Д.К.Львов защитил кандидатскую диссертацию «Иммунологическая структура населения в очагах клещевого энцефалита», в 1965 г. — докторскую диссертацию «Иммунопрофилактика клещевого энцефалита». В 1975 г. Дмитрий Константинович избран членом-корреспондентом, в 1984 г. — академиком АМН СССР, с 2013 г. является академиком РАН.

Д.К.Львов — автор уникального метода экологического зондирования территории Северной Евразии и прогнозирования эпидемических вспышек в различных поясах на территории России. Технология производства и применения вакцины послужила прототипом ряда вакцин, в т. ч. «КовиВак» против COVID-19.

Дмитрий Константинович — автор и соавтор более 400 научных трудов, 11 монографий и руководств по общей и частной вирусологии, уникального Атласа распространения возбудителей особо опасных и малоизученных вирусных инфекций на территории России. Под научным руководством Дмитрия Константиновича подготовлены более 50 кандидатских и докторских диссертаций.

На протяжении многих лет Дмитрий Константинович осуществляет широкую научно-координационную работу по вирусологии, является председателем специализированного совета по защите диссертаций по вирусологии и молекулярной биологии, председателем Межведомственного научного совета по вирусологии, руководителем Центра экологии возбудителей инфекционных заболеваний вирусной природы.

Многогранная научная деятельность Дмитрия Константиновича получила широкое мировое признание. О высоком научном авторитете ученого свидетельствуют его избрание международным советником Американского национального Комитета по арбовирусам; членом Международного комитета по изучению вирусов в высоких широтах, таксономических групп по буньявирусам и тогавирусам, Международного комитета по таксономии вирусов; куратором исследований по гриппу в рамках российско-американского сотрудничества по проблеме гриппа, экспертом ВОЗ по гриппу, председателем Комитета по медицинским наукам и здравоохранению Тихоокеанской научной ассоциации, членом редколлегий международных журналов. С 1996 г. по настоящее время является главным редактором рейтингового журнала «Вопросы вирусологии».

Д.К.Львов — трижды лауреат премии им. Д.И.Ивановского, лауреат премии им. академика Н.Ф.Гамалеи, Государственной премии РФ в области науки, награжден орденами «Знак Почета» (1976), Ленина (1991), Почета (2012).

Душевной теплотой и щедростью к людям Дмитрий Константинович снискал уважение и глубокую признательность всех, кто работал и продолжает работать с ним.

Члены редакционной коллегии, сотрудники редакции журнала «Пульмонология» от души поздравляют академика РАН Д.К.Львова со знаменательной датой и искренне желают оптимизма, здоровья, свершения всех намеченных планов на благо отечественной и мировой науки!

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент®
(дупиламаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем
ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией³

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению
с исходным уровнем у пациентов,
с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией⁴

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.2021 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids: a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупиламаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупиламаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупиламабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более — начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)

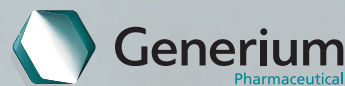
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2-1-06/2021

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупиламаб)

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.

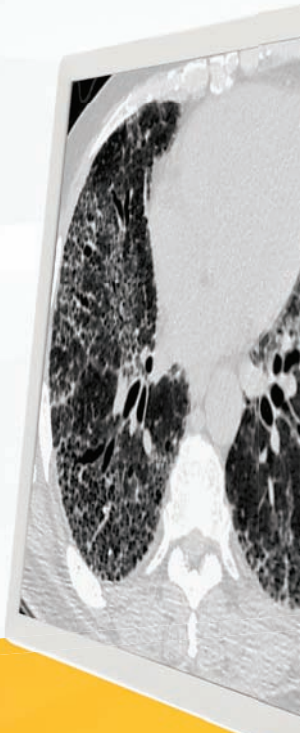
1. Shak S, Capon DJ, Hellmich R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science — USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (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





**ИЗЛ НЕ ЖДЕТ.
И ВЫ НЕ ЖДИТЕ.**

Варгатеф® – первый и единственный¹ препарат, одобренный для лечения пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом^{2,3}

- **INPULSIS®:** Варгатеф® в 2 раза снижает риск обострений у пациентов с ИЛФ⁴
- **INBUILD®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет снижение ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ⁵
- **SENSCIS®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД⁶

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 непереносимой 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

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ССД – системная склеродермия, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография.

1. ЕФРЛС по состоянию на 13.05.2021 <https://grls.rosminzdrav.ru>. 2. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 13.05.2021, доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru>. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 4. Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. Respir Med. 2016 Apr;113:74-79. 5. 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. 6. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-2528.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com
PC-RU-101844, май 2021



ТЕПЕРЬ И В БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ



Подписной индекс — 73322
Для организаций — 80642



ДЫШАТЬ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ

Показан для применения
1 р/сутки в качестве поддерживающей
терапии у взрослых с бронхиальной астмой.¹



ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА

вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат

Предназначено для сотрудников здравоохранения.
Гипотетический пациент, представлен исключительно в качестве примера.

1р/сутки — один раз в сутки; ДДАХ — длительно действующий антагонист мускариновых рецепторов; ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист; ИГКС — ингаляционный глюкокортикостероид
1. Pavord I et al. Abstract 785. J Allergy Clin Immunol 2020; 145:AB241.

Товарные знаки принадлежат группе компаний GSK или используются по лицензии группой компаний GSK. © Группа компаний GSK или ее лицензиар.

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 фураат. Лекарственная форма. Порошок для ингаляций дозированный. Показания к применению. Бронхиальная астма Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)/ Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающей в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета₂-агонистами или комбинированными длительно действующими бета₂-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 фураату 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 доклинических 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 фураат 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 горла, 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 вилантерол и флутиказона фураата 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 вызывать 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 вилантерол, умеклидиния или флутиказона фураата 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, к. 4, БЦ «Аркус 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 6985-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. PM-RU-FVU-JRNA-200002 | январь 2021