

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

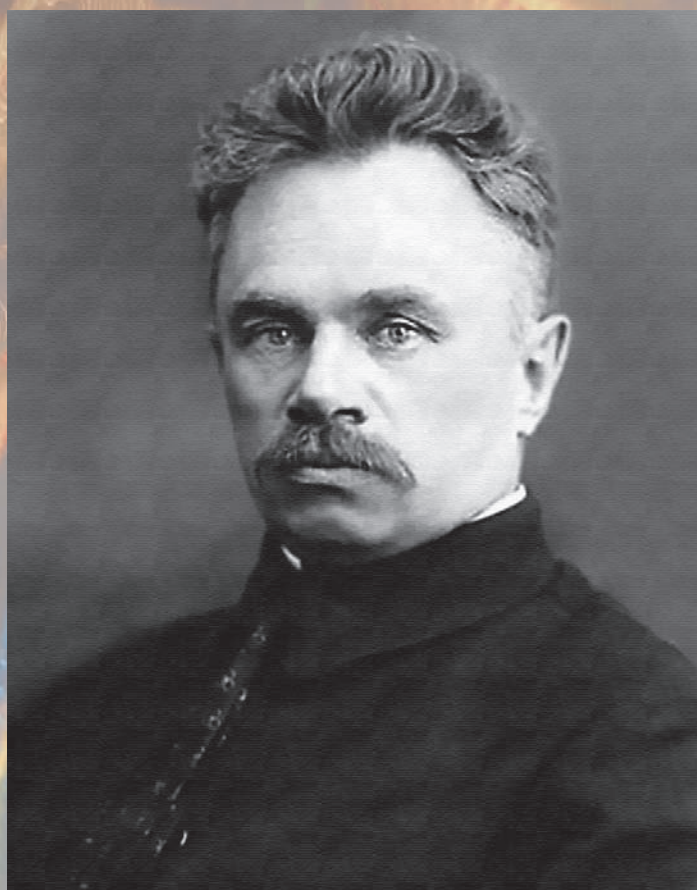
RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 32, № 2, 2022



Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов:
течение, выживаемость, летальность

Кашель при COVID-19: рациональные подходы к фармакотерапии



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

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

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

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





Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

На страницах 2-го номера журнала «Пульмонология» за 2022 г. представлены актуальные материалы, посвященные различным аспектам диагностики, течения и терапии легочных заболеваний.

Так, в передовой статье *В.В.Гайнитдиновой, С.Н.Авдеева, А.А.Поздняковой и соавт.* «Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности» представлены результаты изучения влияния бронхиальной астмы и других сопутствующих заболеваний на исходы, связанные с COVID-19, и определение предикторов летальности у пожилых пациентов. Установлена обратная зависимость времени дожития больных COVID-19 от количества имеющихся факторов риска летальности.

По результатам исследования *А.В.Медведева, Е.И.Шмелева, А.С.Зайцевой* «Гиперчувствительный пневмонит, сочетающийся с артериальной гипертензией: клинические, рентгенологические, функциональные особенности» и оценки влияния друг на друга гиперчувствительного пневмонита и артериальной гипертензии выявлены снижение функционального статуса, большая интенсивность респираторной симптоматики, существенно более низкая толерантность к физической нагрузке, оцененная по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ), а также вентиляционные нарушения, дилатация полостей сердца и увеличение степени риска фатальных сосудистых осложнений. Целью работы *С.Ю.Чикиной, К.С.Атамана, Н.В.Трушенко и соавт.* «Сравнение 6-минутного теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких» явилось сопоставление результатов 30-секундного теста (30-СТ) «Сесть и встать» и 6-МШТ у больных интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) с рестриктивными нарушениями легочной функции. Установлена меньшая информативность 30-СТ «Сесть и встать» при выявлении ограничений физической нагрузки и десатурации на ее фоне у больных с фиброзирующими ИЗЛ и рестриктивными нарушениями легочной вентиляции по сравнению с таковыми при выполнении 6-МШТ.

По данным российских Национальных рекомендаций по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в качестве противокашлевых средств наиболее целесообразно применение супрессантов кашля с неопиоидергическими механизмами действия (бутамират, леводропропизин). Такое заключение сделано авторами обзора *Оковитого С.В., Суханова Д.С., Зайцева А.А.* «Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии» по результатам анализа данных литературных источников и известных механизмов патогенеза кашля.

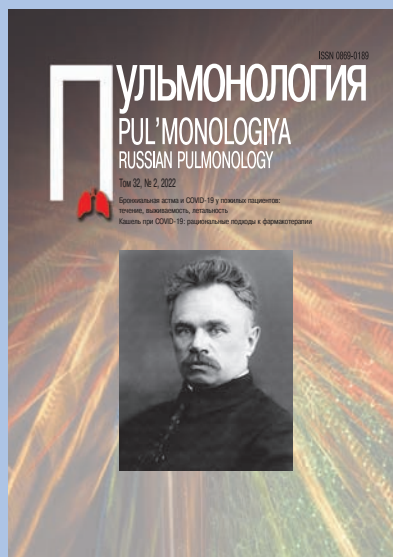
В работе *Авдеева С.Н., Трушенко Н.В., Чикиной С.Ю. и соавт.* «Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких» рассматриваются дополнительные возможности фармакотерапии с использованием мукоативного препарата эрдостеина в качестве поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), направленной на профилактику обострений основного заболевания. Продемонстрировано, что на фоне терапии указанным препаратом снижается частота обострений ХОБЛ и существенно расширяются возможности ее лечения.

В рубрике «Заметки из практики» опубликована статья *М.А.Рябовой, В.П.Молодцова, Г.В.Портнова и соавт.* «Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией». По данным представленных клинических наблюдений продемонстрирован полиморфизм клинической и рентгенологической симптоматики поражения папилломатозным процессом трахеобронхиальной системы и легких. Подобные проявления могут рассматриваться в качестве различных стадий прогрессирования папилломатозного поражения верхних и нижних дыхательных путей.

Надеемся, что представленные статьи, посвященные различным аспектам течения и терапии респираторных заболеваний, будут полезны специалистам в их ежедневной практике.

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев



Дмитрий Дмитриевич Плетнев
(1871–1941). Фотопортрет
Описание см. на стр. 269



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

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

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

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

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

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучуева Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 29.04.2022

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, 2022

Содержание

Передовая статья

Гайитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.В.,
Гнеушева Т.Ю.

Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов:
особенности течения, выживаемость, предикторы летальности 151

Оригинальные исследования

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю.,
Куницкая Ю.Е., Лавренчук Э.Н.

Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина
у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих
в Республике Крым. 162

Медведев А.В., Абукиров А.Ф., Зайцева А.С., Мазаева Л.А., Макарьянц Н.Н.,
Шмелева Н.М., Шмелев Е.И.

Гиперчувствительный пневмонит, сочетающийся с артериальной гипертензией:
клинические, рентгенологические и функциональные особенности. 171

Барбарук Ю.В.

«Табачная эпидемия» на северо-востоке России 181

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В.

Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной
с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные
вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией 189

Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких
по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия) 199

Чикина С.Ю., Атаман К.С., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н.

Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать»
у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких. 208

Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г.

Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной
недостаточностью и легочной гипертензией 216

Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А.

Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе
до и после трансплантации легких 226

Обзоры

Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А.

Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19):
рациональные подходы к фармакотерапии 232

Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Калагов Т.Э.

Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции
у реципиентов солидных органов 239

Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л.

Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной
системы 244

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А.

Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений
хронической обструктивной болезни легких. 253

Заметки из практики

Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В., Акопов А.Л.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких
и малигнизацией 261

Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И.

Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов
с муковисцидозом. 270

Вилков И.И., Блинова М.М.

Сепсис: полиорганная недостаточность у больного сахарным диабетом. 281

Юбилей

Наталья Леонидовна Шапорова. К 60-летию со дня рождения. 285

Contents

Editorial

Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.Ye., Baytmerova I.V., Gneusheva T.Yu.

Asthma and COVID-19 in the elderly: features of the course, survival, predictors of mortality..... 151

Original studies

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshekin A.V., Nikolaeva A.P., Zyablitskaya E.Yu., Kunitskaya J.E., Lavrenchuk E.N.

Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea..... 162

Medvedev A.V., Abubikirov A.F., Zaitseva A.S., Mazaeva L.A., Makaryants N.N., Shmelev E.I., Shmeleva N.M.

Hypersensitivity pneumonitis combined with arterial hypertension: clinical, radiological, functional features..... 171

Barbaruk Y.V.

Features of tobacco epidemic in the North-East of Russia..... 181

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V.

Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure..... 189

Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A.

Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia)..... 199

Chikina S.Yu., Ataman K.S., Trushenko N.V., Avdeev S.N.

A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases..... 208

Truong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G.

Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension..... 216

Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A.

Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation..... 226

Reviews

Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaicev A.A.

Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy..... 232

Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Kallagov T.E.

Approaches to vaccination against new coronavirus infection in solid organ recipients..... 239

Bazdyrev E.D., Gofman L.S., Barbarash O.L.

Frailty syndrome in patients with respiratory diseases..... 244

Clinical pharmacology

Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A.

The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease..... 253

Clinical cases

Ryabova M.A., Molodtsova V.P., Portnov G.V., Akopov A.L.

Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation..... 261

Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I.

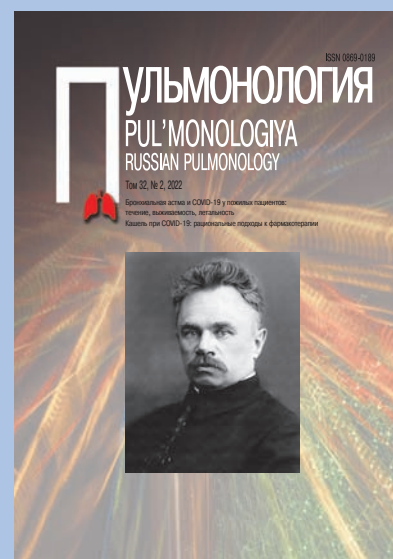
Clinical cases of *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis..... 270

Vilkov I.I., Blinova M.M.

Sepsis: multiple organ dysfunction syndrome in patient with diabetes mellitus..... 281

Anniversaries

Natalia L. Shaporova. To the 60th birthday..... 285



Dmitry Dmitrievich Pletnev (1871–1941).
Photo portrait
Description, p. 269



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. Odinnadstaya 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 29.04.2022

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, 2022

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 исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

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

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

Миравиллс 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)

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, член-корр. РАН, 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)

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

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

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

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

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

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

Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности

В.В.Гайнитдинова¹✉, С.Н.Авдеев^{1,2}, А.А.Позднякова¹, А.Е.Власенко³, И.В.Байтимерова⁴, Т.Ю.Гнеушева¹

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

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

³ Филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»: 654005, Россия, Новокузнецк, просп. Строителей, 5

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 5 города Уфа»: 450005, Россия, Республики Башкортостан, Уфа, ул. Пархоменко, 93

Резюме

Бронхиальная астма (БА) встречается у 0,9–17 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, однако остается неясным, является ли БА фактором риска развития и тяжести COVID-19. По-видимому, пациенты с БА более восприимчивы к заражению COVID-19, но тяжелое прогрессирование заболевания связано не с использованием лекарств, включая биопрепараты от БА, а скорее с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями. **Целью** исследования явились оценка клинического течения инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов с БА, а также изучение влияния БА и сопутствующих заболеваний на исходы, связанные с COVID-19, и определение предикторов летальности. **Материалы и методы.** В исследование включены пожилые (старше 60 лет) пациенты с БА ($n = 131$: 59 мужчин, 72 женщины; средний возраст – 74 (67; 80) года), госпитализированные по поводу COVID-19 (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, 2020). Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (по результатам полимеразной цепной реакции) и / или рентгенологически. У всех пациентов в анамнезе документально подтвержден диагноз БА в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2020). **Результаты.** В стационаре из 131 пациента умерли 30 (22,9 %), после выписки из стационара (в течение 90 дней) – 15 (14,9 %). По сравнению с выздоровевшими у умерших больных перед летальным исходом статистически значимо отмечались более высокие индекс Чарлсона, частота дыхания, степень поражения легких по данным компьютерной томографии, абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов и показатель соотношения нейтрофилы / лимфоциты, уровни С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации и лактатдегидрогеназы, более низкие показатели абсолютного числа эозинофилов, общего белка, пульсоксиметрии (SpO_2) и альтернативного индекса оксигенации (показатель соотношения SpO_2 и фракции вдыхаемого кислорода); они также чаще принимали глюкокортикостероиды в течение 1 года, у них чаще отмечался неатопический вариант БА. По данным многофакторного и ROC-анализа выявлены наиболее значимые предикторы госпитальной летальности и их пороговые значения – индекс коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$, уровень общего белка ≤ 60 г / л, уровень эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл. **Заключение.** Наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности у пожилых больных с тяжелой формой COVID-19 на фоне БА являются коморбидность по Чарлсону, показатель соотношения нейтрофилы / лимфоциты; более низкие уровни эозинофилов и общего белка. Время дожития пациентов имеет обратную зависимость от количества имеющихся факторов риска летальности.

Ключевые слова: бронхиальная астма пожилых, COVID-19, фенотип, коморбидность, предикторы госпитальной летальности, выживаемость.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 151–161. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161

Asthma and COVID-19 in the elderly: course, survival, predictors of mortality

Viliya V. Gaynitdinova¹✉, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Anna A. Pozdnyakova¹, Anna Ye. Vlasenko³, Irina V. Baytимерова⁴, Tatiana Yu. Gneusheva¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

³ Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education: prosp. Stroiteley 5, Novokuznetsk, 654005, Russia

⁴ Bashkortostan Republic Healthcare State Budgetary Institution “Ufa City Clinical Hospital No.5”: ul. Parkhomenko 93, Bashkortostan Republic, Ufa, 450005, Russia

Abstract

Bronchial asthma occurs in 0.9 – 17% of patients hospitalized with COVID-19. However, it is not clear whether asthma is a risk factor for the development and severity of COVID-19. Studies have shown that patients with asthma appear to be more susceptible to COVID-19 infection, but severe disease progression is not related to medication use, including asthma biologics, but rather to older age and comorbidities. **Aim.** To evaluate the clinical course of SARS-CoV-2 infection in elderly patients with asthma, to examine the effect of asthma and comorbidities on COVID-19-related outcomes, and to determine predictors of mortality. **Methods.** Elderly patients [WHO, 2020] (> 60 years, $n = 131$, median age 74 (67; 80) years; 59 men, 72 women) with asthma hospitalized for COVID-19 were included in the study. COVID-19 was confirmed by laboratory tests (PCR smear) and/or clinical and radiological examinations. All patients had a history of a documented diagnosis of asthma (GINA, 2020). **Results.** Out of 131 patients, 30 (22.9%) died in the hospital, and 15 (14.9%) died after discharge from the hospital (within 90 days). The group of patients with lethal outcome showed the following differences from those who recovered: values of Charlson index, respiration rate, degree of lung damage on CT scan, absolute number of leukocytes, neutrophils and neutrophils-to-lymphocytes ratio, C-reactive protein on the 5th day of hospitalization, and LDH were statistically significantly higher, while absolute number of eosinophils, total protein content, SpO_2 and SpO_2/FiO_2 levels were lower; steroid intake during the year and non-atopic asthma were more common. Multivariate and ROC analysis revealed the most significant predictors of hospital mortality and their thresholds: Charlson comorbidity index ≥ 6 points, neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 4.5 , total protein ≤ 60 g/l, eosinophil level ≤ 100 cells/ μ L. **Conclusion.** The most significant predictors of hospital mortality in elderly patients with severe COVID-19 against asthma are Charlson comorbidity, neutrophil/lymphocyte ratio; lower eosinophil and total protein levels. Survival time of patients has an inverse correlation with the number of mortality risk factors present.

Key words: asthma in the elderly, COVID-19, phenotype, comorbidity, predictors of hospital mortality, survival.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.Ye., Baytimerova I.V., Gneusheva T.Yu. Asthma and COVID-19 in the elderly: features of the course, survival, predictors of mortality. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 151–161 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161

В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [1–3]. По данным исследований, бронхиальная астма (БА) встречается у 0,9–17 % пациентов, госпитализированных с COVID-19 [4]. Однако не совсем ясно, является ли БА фактором риска развития и тяжести COVID-19. Представлены достаточно противоречивые результаты, указывающие на многочисленные факторы, которые могут играть роль в восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с БА [5–10], – тяжесть самой БА и ее фенотип (аллергический или неаллергический), лечение БА (глюкокортикостероидами (ГКС) или без таковых), сопутствующие заболевания [11–14]. Предшествующая БА может повлиять на клинические исходы инфекции COVID-19, поскольку респираторные вирусы в целом увеличивают риск обострения БА и смерти [1–3].

По данным ученых из Великобритании показано, что БА является фактором риска при COVID-19 тяжелой степени; однако по результатам другого исследования, проведенного в США, связи между БА и тяжелым течением заболевания не выявлено, при этом до сих пор остается неясным, является ли БА фактором риска для плохого прогноза [15].

По результатам крупного популяционного когортного исследования продемонстрировано, что у взрослых, страдающих БА, установлен более высокий риск тяжелого течения COVID-19, обусловленный повышенным риском у пациентов с неаллергической БА. Напротив, риск тяжелой формы COVID-19 не был значительно повышен у пациентов с аллергической БА [16]. Также есть предположение, что у пациентов с БА демографические факторы и использование ингаляционных ГКС оказывают влияние на восприим-

чивость к инфекции SARS-CoV-2 или тяжесть течения COVID-19 [17].

Возраст также является важным фактором, оказывающим влияние на оценку риска заражения COVID-19 в тяжелой форме. Показано, что пациенты с БА и COVID-19 были старше и относились к группе повышенного риска из-за сопутствующих факторов [7, 18].

По результатам крупномасштабных исследований подтвердились предыдущие выводы о риске развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА. При том, что пациенты с БА, по-видимому, немного более восприимчивы к заражению COVID-19, тяжелое прогрессирование заболевания связано не с использованием лекарств, а с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями [3].

Этим сложным взаимодействием между многочисленными вовлеченными факторами обусловлена потребность в крупномасштабных исследованиях, которые позволят скорректировать факторы, влияющие на ситуацию, что позволит оценить истинное влияние БА на восприимчивость и исход COVID-19. На этом фоне крайне важно охарактеризовать клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов с БА.

Целью исследования явилась оценка влияния БА, сопутствующих заболеваний, связанных с БА, и лечения на исходы у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное исследование были включены пожилые (старше 60 лет) пациенты с БА ($n = 131$: 59 мужчин, 72 женщины; медиана (Me) возраста – 74 (67; 80) года), госпитализированные по поводу COVID-19

(рекомендации Всемирной организации здравоохранения, 2020).

Из 131 пациента в стационаре умерли 30 (22,9 %), после выписки из стационара (в ранний постгоспитальный период) — 15 (14,9 %).

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

У всех пациентов в анамнезе отмечен документально подтвержденный диагноз БА, соответствующий критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2020).

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), альтернативный индекс оксигенации (показатель соотношения уровня насыщения крови кислородом (SpO_2) и фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2)), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий и биохимический анализы крови, уровень D-димера и С-реактивного белка (СРБ) в 1-й и 5-й дни наблюдения, коагулограмма) и инструментального (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) исследований, индекс коморбидности Чарлсона. Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением уровня SpO_2 .

Дыхательная недостаточность определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO_2). Рассчитывался также индекс курения (количество выкуриваемых сигарет в день $\times$ на количество лет курения) / 20 (пачко-лет).

Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ (масса тела, кг / рост, м²). Индекс оксигенации $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$ рассчитывался по следующей формуле: $\text{SpO}_2 / 21 + 3 \times$ скорость потока кислорода [19]. Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300C.

При поступлении выполнялась КТ легких на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, Япония), толщина среза — 1 мм, *pitch* — 1,5.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). При проверке данных на соответствие нормальному закону распределения (применялись критерии Шапиро—Уилкса) показано, что распределение большинства рассматриваемых показателей отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой (*Me*) и интерквартильным размахом. Сравнение количественных

показателей у выживших и умерших проводилось с помощью критерия Манна—Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применялся точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывались однофакторная и многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса [20]. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (*J*). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана—Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста (*log-Rank*). Для поиска связей между количественными показателями использовался ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что по шкале Чарлсона коморбидность у обследуемых составила 5 (3; 7) баллов. У 79 % пациентов БА была представлена неатопическим фенотипом, atopический фенотип зарегистрирован в 21 % случаев, фенотип БА с ожирением — в 22 % случаев, фенотип БА с поздним дебютом — в 40,4 % случаев. Частые обострения отмечались у 22 (17 %) пациентов. Сопутствующие atopические заболевания (хронический риносинусит, сезонный поллиноз, крапивница) регистрировались в 21 % случаев. У 39 (29,8 %) пациентов регистрировалась легкая, у 70 (53,4 %) — средняя, у 22 (16,8 %) — тяжелая степень БА.

Среди сопутствующих заболеваний превалировала ишемическая болезнь сердца — у 51 (38,9 %) больного, у 20 (15,2 %) из них — с фибрилляцией предсердий; гипертоническая болезнь отмечена у 44 (33,6 %), хроническая сердечная (систолическая) недостаточность — у 33 (25,1 %), СД 2-го типа — у 26 (20 %) пациентов.

У 74 (56,5 %) пациентов по данным КТ установлено поражение легких средней (25–49 %) степени, у 33 (25,2 %) — тяжелое (50–75 %), у 5 (3,8 %) — крайне тяжелое (> 75 %).

В зависимости от исхода проведено сравнение клинико-лабораторных показателей (выжившие / умершие в стационаре). Пациенты обеих групп исследования были сопоставимы по возрасту ($p = 0,17$), гендерному составу ($p = 0,08$), ИМТ ($p = 0,09$) и большинству других показателей (табл. 1).

В результате исследования выявлены показатели, статистически значимо различающиеся между выжившими и умершими (табл. 2).

В группе пациентов с летальным исходом по сравнению с выздоровевшими отмечены более высокие индекс Чарлсона ($p < 0,001$), частота дыхательных движений (ЧДД) ($p = 0,04$), степень поражения легких по КТ ($p = 0,02$), уровень абсолютного числа лейкоцитов ($p = 0,02$), нейтрофилов ($p = 0,01$) и показатель соотношения нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0,02$), рис. 1.

Отдельно стоит отметить показатели, более высокий уровень которых ассоциирован с благоприятным

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19; Ме (размах Ме)

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of elderly patients with asthma and severe COVID-19; Me (Me interval)

Показатели*	Всего (n = 116)	Группы пациентов в зависимости от исхода		p**
		выжившие (n = 86)	умерли в стационаре (n = 30)	
Возраст, годы	74 (67; 80)	73 (67; 79)	74 (69; 83)	0,17
Мужской пол, n (%)	50 (43) (34–52)	33 (38) (29–49)	17 (57) (39–73)	0,08
Курение, n (%)	17 (15) (9–22)	12 (14) (8–23)	5 (17) (7–34)	0,77
ИМТ, кг / м ²	27,8 (25; 30,2)	27,3 (25,0; 29,7)	29,2 (26,0; 32,0)	0,09
Температура, °C	37,2 (36,8; 37,6)	37,2 (36,8; 37,5)	37,4 (36,9; 37,8)	0,18
Частота сердечных сокращений в минуту	88 (78; 96)	86 (78; 96)	90 (79; 96)	0,62
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	0,9 (0,6; 1,3)	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,6; 1,1)	0,17
Фибриноген, г / л	6,7 (5,3; 8,2)	6,8 (4,8; 8,4)	6,6 (5,6; 7,8)	0,69
Уровень СРБ при поступлении, мг / л	43,9 (13,6; 82,2)	41,7 (11,9; 71,4)	56,3 (25,0; 111,6)	0,09
Креатинин, мкмоль / л	89,1 (78,4; 103,6)	87,1 (78,0; 100,0)	97,9 (82,0; 110,9)	0,06
Билирубин, мкмоль / л	8,6 (6,9; 11,6)	8,6 (6,8; 11,5)	8,6 (6,9; 11,7)	0,71
Уровень трансаминаз, Ед. / л:				
• аланинаминотрансфераза	27 (18; 39,5)	27 (18; 40)	23 (17; 38)	0,71
• аспартатаминотрансфераза	32 (24; 43,5)	32 (24; 43)	34 (23; 48)	0,84
D-димер, мкг / мл	0,8 (0,5; 1,1)	0,6 (0,4; 1,1)	1,00 (0,7; 1,1)	0,06
ХОБЛ, n (%)	22 (19) (13–27)	16 (19) (12–28)	6 (20) (10–37)	0,87
Гипертоническая болезнь	24 (21) (14–29)	16 (19) (12–28)	8 (27) (14–44)	0,35
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	32 (28) (20–36)	20 (23) (16–33)	12 (40) (25–58)	0,08
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	18 (16) (10–23)	10 (12) (6–20)	8 (27) (14–44)	0,08
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	9 (8) (4–14)	8 (9) (5–17)	1 (3) (1–17)	0,44
Сахарный диабет, n (%)	19 (16) (11–24)	11 (13) (7–21)	8 (27) (14–44)	0,09

Примечание: Ме – медиана; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – для количественных переменных представлены медиана и интерквартильный размах (Q1; Q3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (%) частоты и их 95%-ный доверительный интервал; ** – применялись критерий Крускала–Уоллиса (для количественных показателей) и критерий χ^2 (для качественных показателей).

Note: *, for quantitative variables, the median and interquartile range (Q1; Q3) are presented; for qualitative traits, absolute and relative (%) frequencies and their 95% confidence interval are given; **, the Kruskal – Wallis test (for quantitative indicators) and the χ^2 test (for qualitative indicators) were used.

исходом (выздоровлением), рис. 2. Абсолютное число эозинофилов было статистически значимо выше в группе выживших по сравнению с таковым в группе умерших пациентов – 40 (10; 100) кл. / мкл vs 14 (9; 30) кл. / мкл ($p = 0,001$).

В частности, можно выделить такой показатель, как уровень эозинофилов > 100 кл. / мкл, который наблюдался в группе выживших в 21 (24 %) случаев, и совсем не отмечен у лиц с летальным исходом ($p = 0,002$ по Фишеру) при сравнении выживших и умерших во время госпитализации. Также в группе выживших по сравнению с пациентами с летальным исходом отмечен статистически значимо более высокий уровень сатурации ($p = 0,02$).

К показателям, ассоциированным с повышенным риском летального исхода на госпитальном этапе, относятся более высокий, чем у выздоровевших, уровень СРБ на 5-е сутки госпитализации ($p = 0,003$) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,002$), а также пониженное содержание общего белка ($p = 0,03$) и бо-

лее низкое соотношение SpO_2 / FiO_2 ($p < 0,001$) (см. рис. 2). Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще отмечался прием ГКС в течение 1 года (10 (33 %) случаев vs 8 (9 %) случаев в группе выживших; $p = 0,02$) и неатопический вариант БА (29 (97 %) случаев vs 62 (72 %) случаев в группе выживших; $p = 0,02$).

Также стоит отметить, что большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны между собой. Наиболее сильные корреляции приведены на рис. 2. При оценке предикторов летальности необходимо учитывать это и проводить многопараметрическую корректировку на взаимосвязи.

Для оценки данных показателей как предикторов летального исхода на госпитальном этапе применялась модель пропорциональных рисков Кокса, а именно – были рассчитаны относительные риски, период наблюдения составил 28 дней. Рассматривались как однофакторная модель для каждого отдельного показателя, так и полная, многофакторная модель, скорректированная

Таблица 2

Показатели, уровень которых статистически значимо различается в группах исследования; Me (размах Me)

Table 2

Parameters that showed statistically significant difference between the study groups; Me (Me interval)

Показатели*	Всего (n = 116)	Группы пациентов в зависимости от исхода		p**
		выжившие (n = 86)	умерли в стационаре (n = 30)	
Оценка по шкале Чарлсон, баллы	4,5 (3; 6)	4 (3; 5)	7 (5; 8)	< 0,001
ЧДД в минуту	24 (22; 25)	23 (22; 24)	24 (22; 26)	0,02
КТ, %	30 (25; 50)	29 (25; 45)	35 (29; 75)	0,006
SpO ₂ , %	92 (89; 94)	92 (90; 94)	90 (85; 93)	0,005
SpO ₂ / FiO ₂	219 (172; 255)	233 (190; 258)	163 (136; 226)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	6 (4,5; 9)	5,6 (4,3; 8,4)	8,7 (5,4; 10,8)	0,008
Нейтрофилы, × 10 ⁹ / л	4,1 (2,8; 7,2)	3,8 (2,7; 6,2)	7,1 (3,8; 8,6)	0,004
Нейтрофилы / лимфоциты	4,3 (2,4; 7,2)	3,9 (2,1; 6,1)	7,2 (3,2; 12,5)	0,01
Эозинофилы, кл. / мкл	25,5 (10; 100)	40 (10; 100)	14 (9; 30)	< 0,001
СРБ на 5-й день, мг / л	12,3 (3,2; 25,7)	8,2 (2,8; 22,3)	20,2 (13,2; 62,5)	0,001
Общий белок, г / л	64,2 (57,7; 70,1)	66,2 (59,6; 71,7)	59,0 (49,6; 67,7)	0,009
ЛДГ, ед. / л	516 (389; 711)	454 (381; 618)	670,0 (500; 1157)	0,001
Неатопическая БА, n (%)	91 (78,4) (62–93)	62 (72) (62–80)	29 (97) (83–99)	0,02
Атопическая БА, n (%)	24 (28) (20–38)	1 (3) (1–17)	3 (20) (7–45)	0,02
Назначение оральных ГКС в год, n (%)	18 (16) (10–23)	8 (9) (5–17)	10 (33) (19–51)	0,006
БА IV–V степени, n (%)	10 (9) (5–15)	4 (5) (2–11)	6 (20) (10–37)	0,02
cXCH, n (%)	32 (37,2) (19–54)	18 (21) (14–31)	14 (47) (30–64)	0,009

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; БА – бронхиальная астма; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГКС – глюкокортикостероиды; cXCH – систолическая хроническая сердечная недостаточность; * – для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q1; Q3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (%) частоты и их 95%-ный доверительный интервал; ** – применялись критерий Крускала–Уоллиса (для количественных показателей) и критерий χ^2 (для качественных показателей).

Note: *, for quantitative variables, the median and interquartile range (Q1; Q3) are presented; for qualitative traits, absolute and relative (%) frequencies and their 95% confidence interval are given; **, the Kruskal – Wallis test (for quantitative indicators) and the χ^2 test (for qualitative indicators) were used.

по всем показателям, выявленные как статистически значимые в результате однофакторного анализа (индекс коморбидности Чарлсона, ЧДД, процент поражения легких по КТ, уровень сатурации, индекс SpO₂ / FiO₂, абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, количество эозинофилов, СРБ на 5-е сутки, общий белок, ЛДГ, наличие БА IV–V степени, атопическая БА, прием оральных ГКС в течение последнего года, наличие хронической сердечной недостаточности).

Каждый из рассматриваемых показателей по отдельности является статистически значимым предиктором летального исхода на этапе госпитализации пациентов, рис. 3 (однофакторный анализ). Однако по данным многофакторного анализа показано, что наиболее значимыми являются 4 из них – индекс коморбидности Чарлсона, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, количество эозинофилов и общий белок. С высоким риском летального исхода ассоциированы более высокие значения по шкале Чарлсона и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (относительный риск (ОР) > 1) и более низкие уровни эозинофилов и общего белка (ОР < 1) (см. рис. 3) (многофакторная модель).

Площадь под ROC-кривой составила 0,83 (0,75–0,92) ($p < 0,001$) для индекса коморбидности Чарлсона, 0,66 (0,54–0,78) ($p = 0,009$) – для соотношений нейт-

рофилов и лимфоцитов, 0,66 (0,54–0,79) ($p = 0,009$) для общего белка и 0,74 (0,65–0,84) ($p < 0,001$) – для эозинофилов. Для определения порогового значения показателей (ниже / выше которого риск летального исхода выше) был рассчитан индекс Юдена. Пороговое значение шкалы Чарлсона составило 6 баллов включительно ($J = 0,55$). При показателе ≥ 6 баллов по шкале Чарлсона летальность составила 58 (42–72) % (8 из 78 больных) vs 10 (5–19) % (22 из 38 пациентов) – при значении индекса коморбидности < 6 баллов ($\chi^2 = 30,2$; $p < 0,001$).

Пороговое значение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов составило 4,5 включительно ($J = 0,37$). При значении данного показателя > 4,5 уровень летальности составил 35 (23–48) % (19 из 55 пациентов) vs 18 (10–29) % (11 из 61 больных) – при таковом показателе < 4,5 ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

С риском летального исхода ассоциирован пониженный уровень общего белка, а именно – 60 г / л включительно ($J = 0,34$). При значении данного показателя < 60 г / л летальность составила 41 % (16 из 39 больных), а при уровне общего белка > 60 г / л – 18 (11–28) % (14 из 77 пациентов), различия статистически значимы ($\chi^2 = 7,0$; $p = 0,008$).

Для абсолютного числа эозинофилов в качестве порогового уровня был принят диапазон значений, в котором ни одного случая смерти (100%-ный

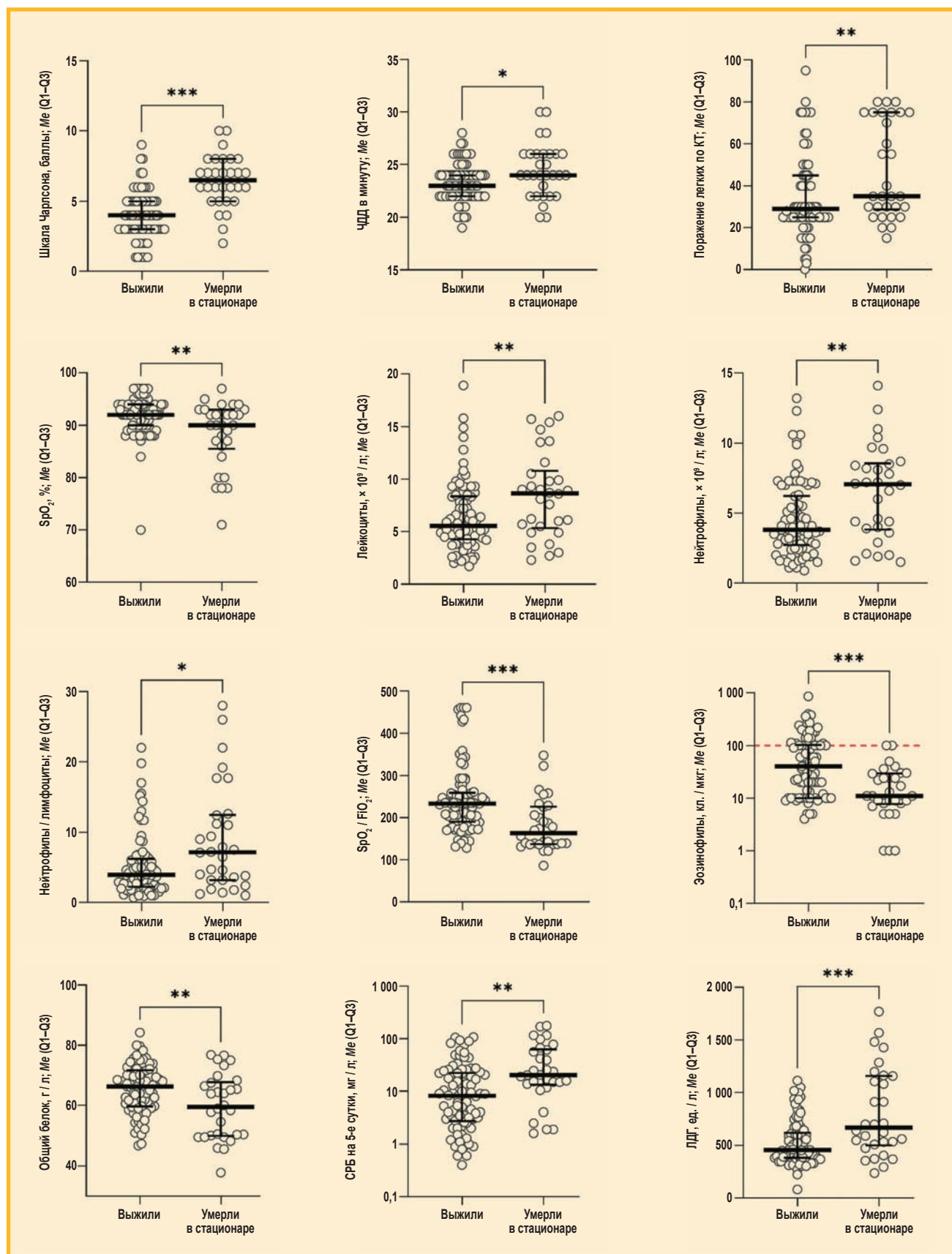


Рис. 1. Распределение показателей в группах исследования, ассоциированных с летальным исходом во время госпитализации
Примечание: Me – медиана; ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; * – $p \leq 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; применялся тест Манна–Уитни.

Figure 1. Distribution of parameters associated with in-hospital mortality in the study groups

Note: *, $p \leq 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$; Mann – Whitney test was used.

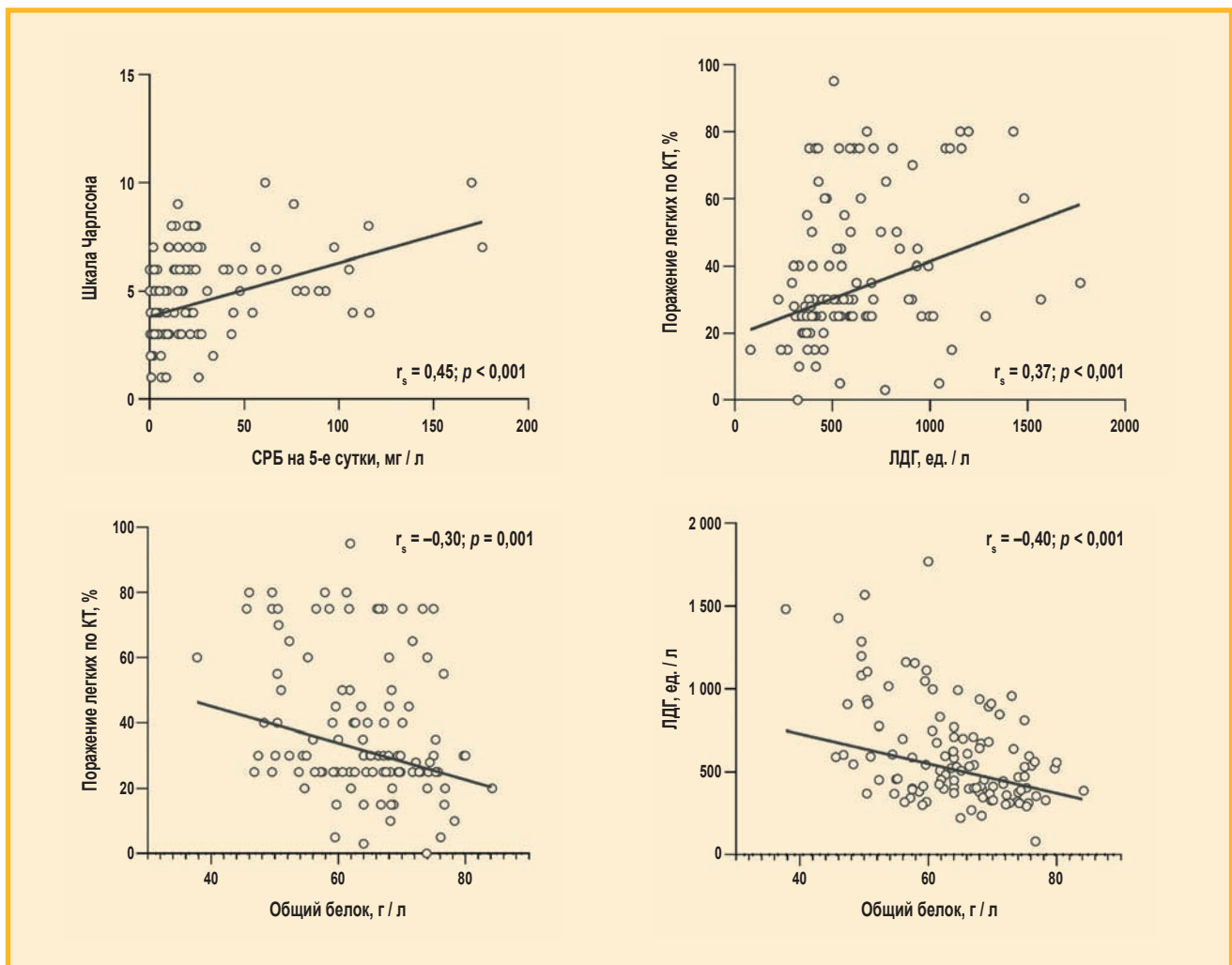


Рис. 2. Корреляции между отдельными показателями

Примечание: КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; r_s – ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Figure 2. Correlations between individual parameters

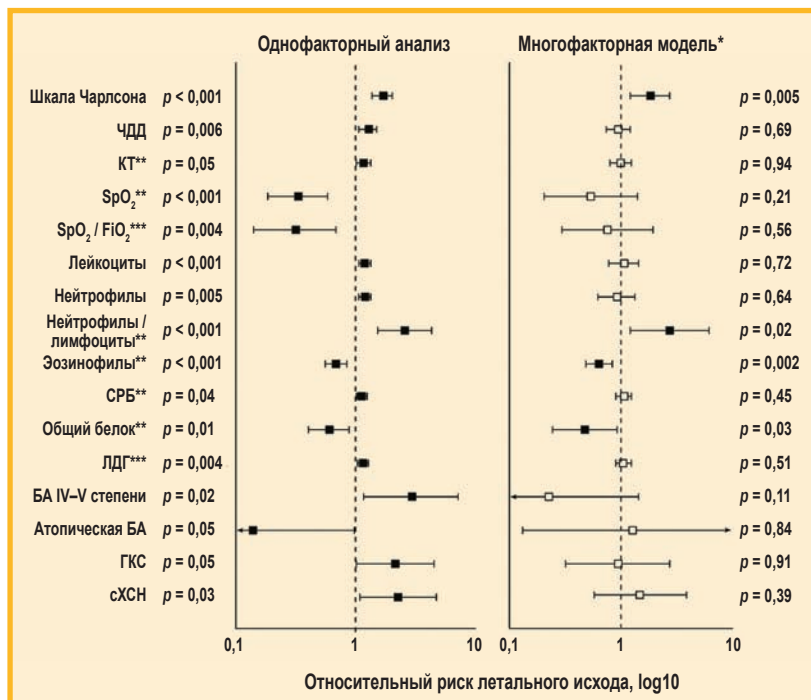


Рис. 3. Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на госпитальном этапе (приведены относительные риски и их 95%-ный доверительный интервал; относительный риск рассчитан на единицу измерения, если не указано другое)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO_2 – сатурация крови кислородом; FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГКС – глюкокортикостероиды; сХСН – систолическая хроническая сердечная недостаточность; * – многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода, в результате однофакторного анализа; ** – относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения; *** – относительный риск рассчитан на 100 единиц измерения.

Figure 3. Factors associated with high risk of in-hospital mortality, hazard ratio and its 95% confidence interval. Relative risk is calculated per unit, unless otherwise noted

Note: *, the multifactorial model includes all parameters identified as predictors of mortality in the single-factor analysis; **, relative risk calculated per 10 units; ***, relative risk calculated per 100 units

протективный уровень) не зафиксировано, а именно — ≥ 100 кл. / мкл (не включительно). При уровне эозинофилов > 100 кл. / мкл уровень летальности составлял 32 (23–41) % (30 из 95), в то время как при количестве эозинофилов > 100 кл. / мкл ни одного случая летального исхода (0 из 21) не зарегистрировано, различия статистически значимы ($\chi^2 = 8,9$, 0,003).

Me времени дожития при показателе по шкале Чарлсона ≥ 6 баллов составляла 17 (12–22) дней vs 26 (22–28) дней — при таковом значении < 6 баллов ($\log\text{-Rank} = 29,6$; $p < 0,001$).

При показателе соотношения нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$ Me времени дожития составляла 22 (20–24) дня vs 26 (20–28) дней — в группе пациентов, у которых данный фактор риска не отмечен ($\log\text{-Rank} = 29,6$; $p < 0,001$).

При уровне общего белка 60 г / л Me времени дожития составляла 18 (17–19) дней, без указанного фактора риска — 23 (22–24) дня ($\log\text{-Rank} = 4,6$; $p = 0,03$).

Me времени дожития при уровне эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл составила 22 (18–25) дня, при уровне эозинофилов > 100 кл. / мкл — ≥ 28 дней ($\log\text{-Rank} = 12,2$; $p < 0,001$).

Наименьшее время дожития отмечено у пациентов при всех 4 факторах риска — 7 (1–12) дней ($\log\text{-Rank} = 31,8$; $p < 0,001$ по сравнению с таковым показателем при 1–3 факторах риска, $\log\text{-Rank} = 12,1$; $p = 0,001$ по сравнению с пациентами без факторов риска). При 1–3 факторах риска отмечен более высокий показатель времени дожития по сравнению с таковым при максимальном риске ($\log\text{-Rank} = 31,8$; $p = 0,05$), но ниже по сравнению с таковым при отсутствии факторов риска ($\log\text{-Rank} = 3,7$; $p = 0,05$) — 22 (20–24) дня. Среди лиц без факторов риска ни одного летального исхода не установлено, время дожития составило ≥ 28 дней (рис. 4).

Обсуждение

Проанализированы особенности течения COVID-19 у пожилых больных БА. Показано, что у пожилых больных COVID-19 чаще всего отмечались БА средней степени, неатопический фенотип, высокая коморбидность. Среди сопутствующих заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность (систолическая), СД 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

У пациентов с летальным исходом по сравнению с выздоровевшими отмечались статистически значимо более высокие показатели индекса Чарлсона, выраженности одышки, степени поражения легких по КТ, абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов.

К показателям, ассоциированным с повышенным риском летального исхода на госпитальном этапе, относятся более высокий уровень СРБ на 5-е сутки госпитализации и уровень ЛДГ, пониженное содержание общего белка, более низкое соотношение $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$. Также пациенты, умершие во время госпитализации, чаще принимали ГКС в течение 1 года, у них чаще отмечался неатопический вариант БА. Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны между собой.

С благоприятным исходом ассоциировано более высокое содержание абсолютного количества эозинофилов.

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса показано, что наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности являются индекс коморбидности Чарлсона, показатели соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, количества эозинофилов и общего белка. С высоким риском летального исхода ассоциированы более вы-

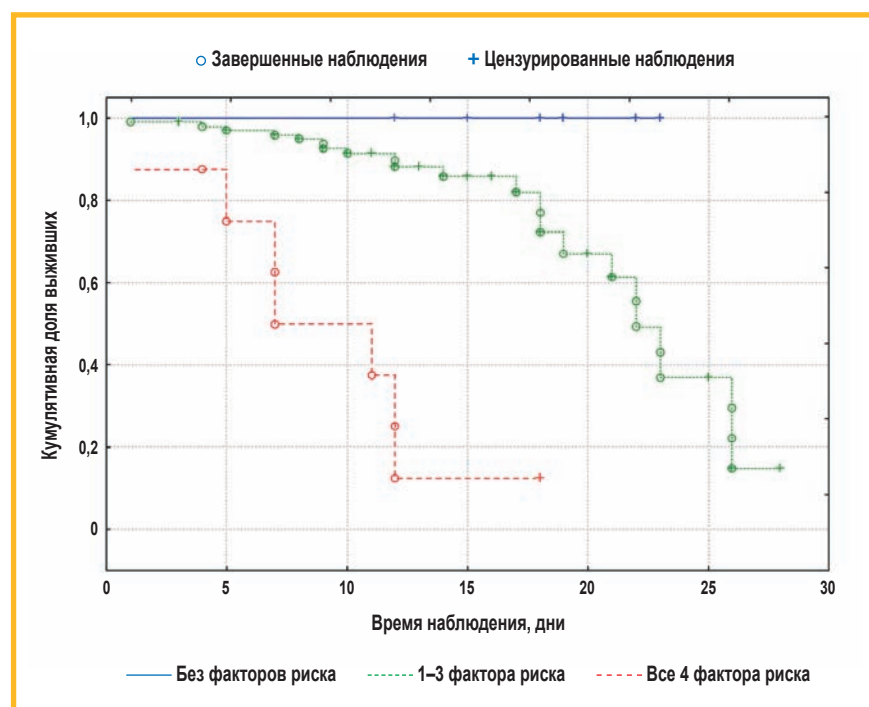


Рис. 4. Выживаемость пациентов с COVID-19 и бронхиальной астмой в зависимости от наличия / отсутствия 4 факторов риска (значения индекса коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$; общий белок ≤ 60 г / л; абсолютное количество эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл)

Figure 4. Survival curves for patients with COVID-19 and asthma depending on the presence/absence of 4 risk factors (Charlson comorbidity index values ≥ 6 , neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 4.5 , total protein ≤ 60 g/L, absolute eosinophil count ≤ 100 cells/ μL)

сокие показатели шкалы Чарлсона, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов и более низкие показатели количества эозинофилов и уровня общего белка. При ROC-анализе выявлены их пороговые значения, когда статистически значимо снижается *Me* времени дожития.

По данным анализа продолжительности жизни пациентов без указанных факторов риска показано, что при 1–3 факторах риска и при всех 4 факторах риска (индекс коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$, общий белок ≤ 60 г / л, абсолютное количество эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл) наименьшее время дожития установлено у больных при всех 4 факторах риска. В группе без факторов риска не выявлено ни одного случая летального исхода, время дожития составило ≥ 28 дней.

Y.J. Choi et al. [21] и *J.L. Izquierdo et al.* [22] в 2 реальных исследованиях изучалась распространенность БА у больных COVID-19. *Y.J. Choi et al.* [21] обнаружена более высокая частота развития COVID-19 у больных БА по сравнению с таковой в популяции в целом (2,9 % vs 1,6–2,2 %).

J.L. Izquierdo et al. [22] обнаружена более высокая частота COVID-19 среди пациентов с БА по сравнению с таковой в популяции в целом (1,41 % vs 0,86 %). По данным обоих исследований показано, что предрасположенность к заражению COVID-19 у пациентов с БА выше, чем в общей популяции, особенно при тяжелой БА у лиц, получающих биологическую терапию.

J.L. Izquierdo et al. [22] показано, что пациенты с БА, не заболевшие COVID-19, были моложе и чаще страдали экземой и ринитом, тогда как больные COVID-19 были старше и с большей вероятностью имели сопутствующие заболевания, такие как гипертония и СД. По результатам исследований установлено, что у госпитализированных больных COVID-19 при поступлении в 20–51 % случаев регистрировалось как минимум 1 сопутствующее заболевание, причем наиболее часто отмечались СД (10–20 %), гипертония (10–15 %) и другие (7–40 %) сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания [23, 24].

Что касается тяжести COVID-19, *J.L. Izquierdo et al.* [22] сообщает о равной частоте госпитализаций при БА и без таковой при COVID-19 (в обоих случаях – 26 %). *Y.J. Choi et al.* [21] обнаружено, что степень тяжести COVID-19, показанная по частоте и продолжительности госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, была одинаковой у пациентов с COVID-19 при БА и без таковой. Хотя показатели смертности были выше у больных БА, сама БА и ее тяжесть не оказались значимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19, после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Риск неблагоприятных исходов при инфекциях SARS-CoV-2 с учетом имеющихся данных, по-видимому, не увеличивается при БА или других сопутствующих аллергических заболеваний [25]. И наоборот, по данным многочисленных исследований отмечено, что пожилой возраст, мужской пол, гипертония, ише-

мическая болезнь сердца и СД являются постоянными факторами риска тяжелой формы COVID-19 [24].

Эозинопения может служить прогностическим индикатором более тяжелого течения COVID-19 [26]. Сделано предположение, что у больных COVID-19, у которых уровень эозинофилов периферической крови ниже нормального ($< 0,02 \times 10^9$ / л), с большей вероятностью по данным КТ будут выявлены поражения органов грудной клетки, респираторные осложнения и потребуются более длительное пребывание в стационаре по сравнению с таковыми показателями при нормальном количестве эозинофилов, однако эту связь может нарушить использование ГКС [27].

Z. Zhu et al. также показано, что у больных БА по сравнению с пациентами без таковой выявлен значительно более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Связь оставалась значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы. Выявлена значимая связь неаллергической БА с тяжелой формой течения COVID-19, однако при atopической БА статистически значимой связи с тяжелым COVID-19 не установлено. При стратифицированном анализе по сосуществующей ХОБЛ показано, что значимая связь сохранялась в обеих группах с большей степенью выраженности у больных БА и ХОБЛ [6].

В исследовании *Y.J. Choi et al.* показано, что смертность среди больных БА составила 8,3 %, у пациентов без БА – 3,0 %. Отношение риска смертности у больных БА по сравнению с пациентами без БА составило 2,20. Отмечен повышенный риск смерти при БА и сердечной недостаточности [21].

По результатам многоцентрового когортного исследования показано, что среди инфицированных SARS-CoV-2, выявленного с помощью полимеразной цепной реакции, больные БА подвергались госпитализации и искусственной вентиляции легких с такой же частотой, что и пациенты без БА, но при этом отмечен более низкий риск смерти. Сделан вывод, что БА сама по себе не должна считаться фактором риска тяжелого течения COVID-19 [28, 29].

Среди лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у лиц с любой сопутствующей патологией отмечены худшие клинические результаты по сравнению с пациентами без таковой. Большее число сопутствующих заболеваний также коррелировало с худшими клиническими исходами [2].

По данным многофакторного анализа *J. Huang et al.* показано, что наличие сопутствующих заболеваний, лимфопении и гипоальбуминемии являлись независимыми прогностическими факторами смертности [30]. Гипоальбуминемия возникает из-за повышенного катаболизма с одновременным снижением синтеза альбумина. Снижение синтеза альбумина действительно играет значительную роль в гипоальбуминемии, особенно при тяжелом течении COVID-19 [31].

При изучении роли СРБ как прогностического маркера COVID-19 показано, что оптимальное пороговое значение СРБ ≥ 40 м г / л связано со смертностью независимо от возраста [30]. Выявлены 3 ключевых пороговых значения биомаркеров:

- ЛДГ < 365 ед. / л;
- лимфоциты > 14,7 %;
- высокочувствительный СРБ < 41,2 мг / л.

Указанные биомаркеры являлись надежным основанием для благоприятного прогноза. При повышенном показателе соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (> 9,8) В.Г. Marin et al. установлена более высокая частота развития острого респираторного дистресс-синдрома и применения вентиляции легких (как неинвазивной, так и инвазивной) [32, 33].

Заключение

Таким образом, наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности у пожилых больных COVID-19 тяжелого течения на фоне БА являются более высокие значения по шкале коморбидности Чарлсона, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, более низкие уровни эозинофилов и общего белка. Время дожития пациентов имеет обратную зависимость от количества имеющихся факторов риска летальности.

Литература / References

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
3. Eger K., Bel E.H. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020.
4. Butler M.W., O'Reilly A., Dunican E.M. et al. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 334–335. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.109.
5. Choi H.G., Wee J.H., Kim S.Y. et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean disease control and Prevention. *Allergy*. 2020; 76 (3): 921–924. DOI: 10.1111/all.14675.
6. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 327–329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.
7. Avdeev S.N., Pozdnakova A.A., Gaynitdinova V.V. et al. Asthma in older adults with severe COVID-19: clinical outcomes and predictors of mortality. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 128 (2): 213–215. DOI: 10.1016/j.anai.2021.10.016.
8. Mahdavinia M., Foster K.J., Jauregui E. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (7): 2388–2391. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.006.
9. Lieberman-Cribbin W., Rapp J., Alpert N. et al. The impact of asthma on mortality in patients with COVID-19. *Chest*. 2020; 158 (6): 2290–2291. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.575.
10. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2703–2704. DOI: 10.1111/all.14420.
11. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (20): 790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
12. Beurnier A., Jutant E.M., Jevnikar M. et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (5): 2001875. DOI: 10.1183/13993003.01875-2020.
13. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B. et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (11): 1106–1120. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
14. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
15. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
16. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 307–314. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.010.
17. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
18. Göttinger F., Santiago-García B., Noguera-Julián A. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4 (9): 653–661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
19. Coudroy R., Frat J.P., Girault C., Thille A.W. Reliability of methods to estimate the fraction of inspired oxygen in patients with acute respiratory failure breathing through non-rebreather reservoir bag oxygen mask. *Thorax*. 2020; 75 (9): 805–807. DOI: 10.1136/thorax-2020-214863.
20. Ngwa J.S., Cabral H.J., Cheng D.M. et al. A comparison of time dependent Cox regression, pooled logistic regression and cross sectional pooling with simulations and an application to the Framingham Heart Study. *BMC Med. Res. Methodol.* 2016; 16 (1): 148. DOI: 10.1186/s12874-016-0248-6.
21. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002226. DOI: 10.1183/13993003.02226-2020.
22. Izquierdo J.L., Almonacid C., González Y. et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2003142. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (1022): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Alanazi K.H., Abedi G.R., Midgley C.M. et al. Diabetes mellitus, hypertension, and death among 32 patients with MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (1): 166–168. DOI: 10.3201/eid2601.190952.
25. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
26. Lindsley A.W., Schwartz J.T., Rothenberg M.E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
27. Xie G., Ding F., Han L. et al. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*. 2021; 76 (2): 471–482. DOI: 10.1111/all.14465.
28. Aveyard P., Gao M., Lindson N. et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (8): 909–923. DOI: 10.1080/02770903.2020.1857396.
29. Ritchie A.I., Jackson D.J., Edwards M.R. et al. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 1): S55–63. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-421MG.
30. Huang J., Cheng A., Kumar R. et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2152–2158. DOI: 10.1002/jmv.26003.

31. Ambade V. Biochemical rationale for hypoalbuminemia in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1207–1209. DOI: 10.1002/jmv.26542.
32. Stringer D., Braude P., Myint P.K. et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int. J. Epidemiol.* 2021; 50 (2): 420–429. DOI: 10.1093/ije/dyab012.
33. Marin B.G., Aghagholi G., Lavine K. et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31 (1): 1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146.

Поступила: 12.10.21

Принята к печати: 17.02.22

Received: October 12, 2021

Accepted for publication: February 17, 2022

Информация об авторах / Author Information

Гайнитдинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy No.2, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

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), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 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 the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Позднякова Анна Алексеевна — врач-терапевт приемного отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: pozdniakovaaa@gmail.com

Anna A. Pozdniakova, Therapist, Admission Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18; e-mail: pozdniakovaaa@gmail.com

Власенко Анна Егоровна — к. т. н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»; тел.: (3843) 45-83-11; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Anna Ye. Vlasenko, Candidate of Engineering, Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education; tel.: (3843) 45-83-11; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Байтимерова Ирина Валерьевна — врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 5 города Уфа»; тел.: (347) 272-61-20; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Irina V. Baytimerova, Pulmonologist, Bashkortostan Republic Healthcare State Budgetary Institution “Ufa City Clinical Hospital No.5”; tel.: (347) 272-61-20; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Гнеушева Татьяна Юрьевна — 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.: (495) 708-35-76; e-mail: dr_tatjana@list.ru

Tatiana Yu. Gneusheva, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: dr_tatjana@list.ru

Участие авторов

Гайнитдинова В.В. — дизайн исследования, написание статьи и ответственность за целостность всех ее частей

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

Позднякова А.А., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи

Власенко А.Е. — статистическая обработка

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

Authors Contribution

Gainitdinova V.V. — design of the study, writing the article and responsibility for the integrity of all parts of the article

Avdeev S.N. — concept and design of the study

Pozdniakova A.A., Baytimerova I.V., Gneusheva T.Yu. — collecting, analyzing, and interpreting the obtained data, composing the article

Vlasenko A.E. — statistical analysis

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and were responsible for the integrity of all parts of the article.

Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым

И.А.Яцков¹ , В.А.Белоглазов¹, А.В.Кубышкин¹, А.П.Николаева¹, Е.Ю.Зяблицкая¹, Ю.Е.Куницкая¹, Э.Н.Лавренчук²

¹ Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко»: 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

Резюме

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) прошло уже > 2 лет, однако лечение и прогнозирование течения инфекции SARS-CoV-2 до сих пор является актуальной глобальной проблемой. В связи с этим в настоящее время одной из важнейших задач является поиск дополнительных звеньев патогенеза SARS-CoV-2. **Целью** исследования явился анализ уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и пресепсина (sCD14-ST) у пациентов с поражением легких вирусом SARS-CoV-2 различной степени тяжести, проживающих в Республике Крым. **Материалы и методы.** Обследованы госпитализированные в инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» больные ($n = 121$; возраст — 45–75 лет), у которых получен положительный результат теста на инфицирование SARS-CoV-2, проведенного методом полимеразной цепной реакции. По степени тяжести течения заболевания пациенты были распределены в 3 клинические группы (1-я — средней тяжести, 2-я — тяжелое, 3-я — лица, у которых в дальнейшем был зарегистрирован летальный исход). На момент поступления в стационар у больных проводилось исследование уровней ЛСБ, пресепсина, ферритина и С-реактивного белка в периферической крови. **Результаты.** У поступивших на стационарный этап лечения больных НКИ с поражением легких вирусом SARS-CoV-2 выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров, что отражает состояние липополисахарид-связывающих систем и системного воспаления. Наивысшие показатели ЛСБ, пресепсина и ферритина зарегистрированы у умерших (3-я группа). Установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST во 2-й ($r = 0,523$; $p < 0,05$) и 3-й ($r = 0,748$; $p < 0,05$) группах. **Заключение.** У больных с поражением легких SARS-CoV-2 при поступлении в стационар выявлено значительное повышение концентрации в крови ЛСБ и пресепсина, наибольший уровень отмечен у умерших. При тяжелом течении поражения легких вирусом SARS-CoV-2 установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST. Таким образом, пресепсин, ЛСБ и ферритин являются важными прогностическими маркерами тяжелого течения поражения легких при инфицировании SARS-CoV-2 и риска летального исхода на ранних этапах госпитального лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, пресепсин, поражение легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № ВГ14 / 2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Протокол исследования № 4 одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., Лавренчук Э.Н. Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 162–170. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea

Igor A. Yatskov¹ , Vladimir A. Beloglazov¹, Anatoly V. Kubyshkin¹, Anna P. Nikolaeva¹, Evgeniya Yu. Zyablitskaya¹, Julia E. Kunitskaya¹, Elzara N. Lavrenchuk²

¹ S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Prosp. Akademika Vernadskogo 4, Crimea Republic, Simferopol, 295007, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Crimea Republic “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”: Kievskaya ul. 69, Crimea Republic, Simferopol, 295017, Russia

Abstract

Although more than 2 years have passed since the beginning of the pandemic of the new coronavirus infection, treatment and prediction of the course of SARS-CoV-2 infection remain pressing global problems. In this regard, the search for additional links in the pathogenesis of SARS-CoV-2 is currently one of the most important tasks. **The aim.** To assess the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and presepsin (sCD14-ST) in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in Crimea. **Methods.** We examined 121 patients with a positive PCR result for SARS-CoV-2 in the age group of 45 – 75 years who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”. Patients were divided into 3 clinical groups according to the severity of SARS-CoV-2 infection: Group 1 – patients with moderate disease, Group 2 – patients with severe disease, and Group 3 – patients with fatal outcome. Peripheral blood levels of LBP, presepsin, ferritin, and C-reactive protein were determined upon admission to the infectious disease hospital. **Results.** A significant increase in all studied parameters was observed in the 1st, 2nd and 3rd clinical groups of patients with coronavirus infection. This finding corresponds to the state of lipopolysaccharide-binding systems and systemic infection in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease. The highest levels of LBP, sCD14-ST, and ferritin were registered in the 3rd clinical group. We found a direct correlation between LBP and sCD14-ST levels in the 2nd group ($r = 0.523$, $p < 0.05$) and the 3rd group ($r = 0.748$, $p < 0.05$). **Conclusion.** Patients with SARS-CoV-2 lung disease were found to have an increased blood levels of LBP and presepsin upon admission. The highest values were observed in patients with fatal outcome. Severe SARS-CoV-2 lung damage was associated with a direct correlation between levels of LBP and sCD14-ST. Presepsin, LBP, and ferritin are important prognostic markers for severe SARS-CoV-2 lung damage and risk of death in the early stages of hospital treatment.

Key words: SARS-CoV-2, C-reactive protein, lipopolysaccharide-binding protein, presepsin, lung damage.

Conflict of interest. The authors declared no conflict of interests.

Funding. The work is supported by the grant of V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.BГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study protocol (No.4) was approved by the Local Ethics Committee of V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Simferopol) on April 15, 2021. Before the study began, all patients confirmed their participation by giving the written informed voluntary consent.

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Nikolaeva A.P., Zyblytskaya E.Yu., Kunitskaya J.E., Lavrenchuk E.N. Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 162–170 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

SARS-CoV-2 представляет собой вирусную инфекцию, которая вызывает коронавирусное заболевание-2019 (COVID-19). По состоянию на 07.08.21 COVID-19 явился причиной > 4 млн смертей в мире [1]. Течение заболевания у больных разного возраста и при различных сопутствующих патологиях варьируется по степени тяжести от бессимптомного до крайне тяжелого, при котором требуется госпитализация. К факторам, отягощающим течение заболевания, относятся сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет [2]. У значительной части заболевших даже при отсутствии явных симптомов отмечаются признаки поражения легких, сердца или почек [3]. Тяжелое течение COVID-19 связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов и сдвигом в системе коагуляционного гемостаза в сторону тромбообразования, а также с эндотелиальной дисфункцией [4, 5].

В качестве важнейших эндогенных факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2, может выступать липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) грамотрицательной флоры, который является мощнейшим активатором врожденной иммунной системы.

Согласно литературным данным, ЛПС прямо или косвенно может принимать участие во всех патогенетических звеньях вирусного поражения легких, вызванного SARS-CoV-2, — увеличивать генерацию активных форм кислорода посредством никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы с последующей дезактивацией eNOS и снижать биодоступность эндотелиального NO [6], что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а также, взаимодействуя с белками сурфактантов, приводить к раннему разрушению монослоя [7, 8].

Взаимодействие комплекса «ЛПС + липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ)» с растворимой

формой CD14-рецептора (пресепсином) запускает провоспалительный каскад, вызывая дисфункцию эпителиальных и эндотелиальных клеток [9, 10]; опосредованно, через рецепторы TLR4, ЛПС приводит к активации p38MAPK, деградации белка IκBα и последующей транслокации p65 ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в ядро, что приводит к транскрипции интерлейкина (IL)-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [6]; непосредственно связываясь с S-белком вируса, усиливает активацию NF-κB в моноцитарных клетках THP-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови [11].

Повышение транслокации ЛПС на оси «кишечник-кровь» и уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем (ЛСС), к которым относятся ЛСБ, один из маркеров активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда — растворимый CD14 (пресепсин, sCD14-ST) [12], а также маркерах системного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и ферритин.

Целью исследования явился анализ состояния основных ЛСС и оценить влияние их дисбаланса на течение и прогноз течения поражения легких при инфицировании SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов, проживающих в Республике Крым.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ($n = 121$: 48 (39,67 %) мужчин, 73 (60,33 %) женщины; средний возраст — $60,8 \pm 8,4$ года) новой коронавирусной инфекцией (НКИ) с поражением легких вирусом SARS-CoV-2, госпитализированные на 7-й ± 2 дня заболевания в инфекционное отделение Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз установлен на основании Временных рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование были включены пациенты, у которых получен положительный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2, проведенного методом амплификации нуклеиновых кислот. По степени тяжести течения заболевания пациенты были распределены в 3 клинические группы (1-я — средней тяжести, 2-я — тяжелое, 3-я — лица, у которых в дальнейшем был зарегистрирован летальный исход). Группу контроля составили относительно здоровые лица ($n = 20$: 8 мужчин, 12 женщин; средний возраст — $58,4 \pm 7,2$ года), которые по возрасту и полу соответствовали пациентам исследуемых групп.

Степень тяжести классифицировалась исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версии 10.0 от 08.02.21 и 11.0 от 07.05.21).

У всех пациентов проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее определение уровней ЛСБ, пресепсина, СРБ и ферритина в периферической крови методом иммуноферментного анализа:

- содержание СРБ (мг / л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства *Cormay* (Варшава, Польша);
- содержание ферритина (мкг / л) в крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства *Cormay* (Варшава, Польша);
- содержание ЛСБ (мкг / мл) определялось в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора LBP ELISA производства *Cloud-Clone corp.* (Ухань, Хубей, Китай);
- уровень пресепсина (пг / мл) в плазме крови определялся количественным высокочувствительным

иммуноферментным методом с использованием набора *Presepsin* (sCD14-ST) ELISA производства *Cloud-Clone corp.* (Ухань, Хубей, Китай).

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных *Statistica 12* (*StatSoft Inc.*). Изначально все изучаемые показатели проверялись на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро—Уилка, за нормальное распределение принимались выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное — $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*) ($Q1$; $Q3$), где $Q1$ — 25-й, $Q3$ — 75-й процентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовался Т-критерий Уилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна—Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$. С целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна—Уитни проводилось по модульному значению уровней оценки достоверности — 95, 99 и 99,9 % ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r).

Среднетяжелая форма заболевания отмечена у 60 (49,59 %) больных из 121, тяжелая и крайне тяжелая — у 35 (28,93 %); 26 (21,49 %) случаев завершились летальным исходом.

Достоверных различий по половому признаку, возрасту и индексу массы тела между группами не выявлено ($p > 0,05$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Количественное распределение пациентов по группам представлено на рисунке.

Протокол исследования № 4 одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и выс-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of the enrolled patients

Признак	1-я группа $n = 60$	2-я группа $n = 35$	3-я группа $n = 26$	Контрольная группа $n = 20$
Пол, n (%):				
• мужской	23 (38,3)	13 (37,1)	12 (46,2)	8 (40)
• женский	37 (61,7)	22 (62,9)	14 (53,8)	12 (60)
Возраст, годы	60 (48; 66)	62 (50; 67)	62 (49; 66)	58 (49; 62)
Индекс массы тела, $кг / м^2$	29,41 (25,2; 31,88)	31,221 (27,18; 32,40)	31,18 (27,54; 33,46)	28,9 (23,2; 31,62)
Температура тела в день взятия биоматериала, $^{\circ}C$	37,5 (37,2; 38,2)	37,6 (36,8; 38,0)	38,0 (37,6; 38,2)	36,7 (36,6; 36,8)

Примечание: представлены качественные (n (%)) и количественные (Me ($Q1$; $Q3$)) признаки. Достоверных различий по показателям между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Note: the table presents qualitative (n (%)) and quantitative (Me ($Q1$; $Q3$)) characteristics. There were no significant differences between the groups ($p > 0,05$).

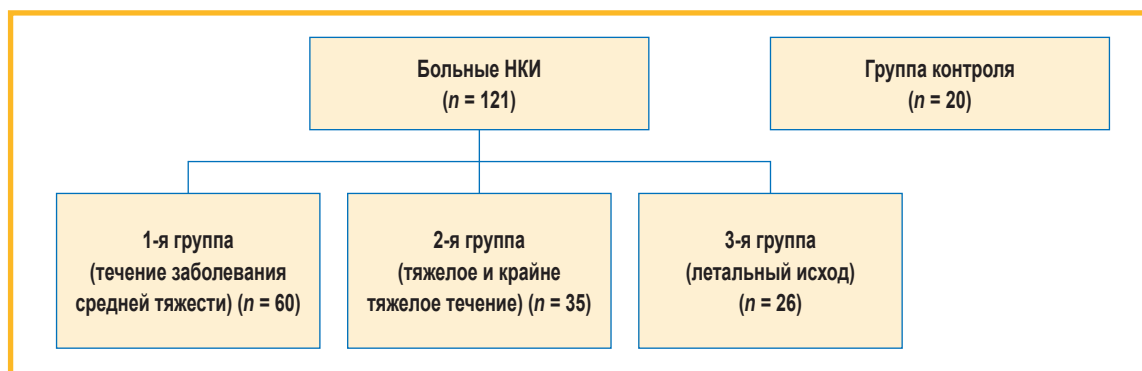


Рисунок. Количественное распределение пациентов по группам

Примечание: НКИ — новая коронавирусная инфекция.

Figure. Quantitative distribution of patients in the study groups

Таблица 2
Лабораторные показатели
Table 2
Laboratory parameters

Маркеры	1-я группа n = 60	2-я группа n = 35	3-я группа n = 26	Контрольная группа n = 20
ЛСБ, мкг / мл	29,3 (23,2; 58,1)*,*,*,#	41,1 (28,2; 60,1)*,*,*,#	73,5 (36,6; 85,0)*,*,*,#	18,6 (15,2; 20,5)
sCD14-ST, пг / мл	2 613 (1 882; 2 930)*,*,*,#	3 181 (2 799; 3420)*,*,*,#	3 670 (3 305; 4 113)*,*,*,#	218 (80; 292)
СРБ, мг/л	38,0 (18,35; 57,85)*,*,*,#	56,3 (34,9; 117,0)*,*,*,#	45,25 (27,9; 80,0)*,*,*,#	0,5 (0,3; 0,9)
Ферритин, мкг / л	223,00 (138,0; 386,0)*,*,#	241,00 (112,0; 564,0)*,*,#	493,00 (236,0; 797,0)*,*,*,#	164,00 (111,0; 218,0)

Примечание: ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; sCD14-ST – пресепсин; СРБ – С-реактивный белок; представлены количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна-Уитни; значимость отличий: * – от контрольной ($p < 0,001$); ** – от 1-й ($p < 0,05$), *** – от 2-й ($p < 0,05$), # – от 3-й ($p < 0,05$) группы.

Note: The table shows quantitative (Me [Q1; Q3]) characteristics. The differences between the groups were identified using the Mann – Whitney test; *, indicates significance of the differences ($p < 0,001$) from the control group; **, indicates significance of the differences ($p < 0,05$) from the 1st group; ***, indicates significance of the differences ($p < 0,05$) from the 2nd group; #, indicates significance of the differences ($p < 0,05$) from the 3rd group.

шего образования Российской Федерации (Симферополь) 15.04.21. Перед началом исследования все пациенты, у которых отмечена средняя тяжесть течения заболевания, подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и сбор данных. При тяжелом и критическом течении заболевания письменное добровольное информированное согласие получено от родственников или других законных представителей пациента.

Исследование уровней ЛСБ и пресепсина производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Результаты

Результаты проведенных лабораторных исследований представлены в табл. 2. У всех больных НКИ, поступивших на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров, что отражает состояние ЛСС и системного воспале-

ния у пациентов с поражением легких вирусом SARS-CoV-2.

Из табл. 2 также следует, что наивысшие показатели ЛСБ, sCD14-ST и ферритина зарегистрированы в 3-й клинической группе, в то время как наивысшее значение СРБ – 56,3 (34,9; 117,0) мг / л – отмечено у больных 2-й группы, что достоверно выше таковых в 3-й и 1-й клинических группах.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями ЛСБ и ферритина во 2-й группе ($r = 0,860$; $p < 0,05$). Также установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST во 2-й ($r = 0,523$; $p < 0,05$) и 3-й ($r = 0,748$; $p < 0,05$) группах.

Обсуждение

В случаях драматического течения НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также при развитии неуправляемого т. н. «цитокинового шторма», отсутствии ответа на проводимую терапию, приводящих в конечном итоге к летальному исходу, требуется глубокое изучение не только свойств самого вируса, но и адъювантов взаимодействия «вирус-хозяин». Потенциально одним

из таких факторов может являться ЛПС грамотрицательных бактерий. Известно, что патологические эффекты ЛПС проявляются при его чрезмерном воздействии на эффекторные клетки (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, нейтрофилы) и нарушении барьеров и механизмов его нейтрализации [13, 14].

При инфекции SARS-CoV-2 создаются все условия для проявления патологических эффектов ЛПС вследствие поражения естественных для ЛПС барьеров, каковыми являются кишечник и печень [14]. Кроме того, усиленная транслокация ЛПС через поврежденный кишечник может быть обусловлена и нерациональным применением антибактериальных препаратов, которые приводят к гибели грамотрицательной флоры кишечника.

По данным проведенных исследований установлено существенное возрастание концентрации ЛСБ на этапе поступления больных на стационарное лечение, находящееся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания. При этом наибольшая концентрация данного белка отмечена у больных 3-й группы, у которых в дальнейшем зарегистрирован летальный исход.

Известно, что ЛСБ является первым и важнейшим белком организма, который распознает ЛПС [15]. ЛСБ также называют маркером кишечной проницаемости для ЛПС, что при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 является отражением поражения кишечного гематологического барьера [16–18]. Повышение уровня ЛСБ зарегистрировано также у пациентов с COVID-19 *H. Hoel et al.* (2021). При этом наибольшие уровни ЛСБ установлены у пациентов с поражением сердца и коррелировали с уровнями *NT-pro-BN*, *IL-18* и *IL-1RA* [19].

ЛСБ относится к острофазным белкам, основная роль которого заключается в доставке связанного ЛПС к гликопротеину CD14, который является корецептором *Toll*-подобного рецептора 4-го типа (TLR4) и адаптерного белка MD2 [20].

CD14 имеет 2 формы: мембраносвязанный CD14 (mCD14) и растворимый CD14 (sCD14). mCD14 имеет высокое сродство к ЛПС и в основном экспрессируется на клеточной поверхности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клетках и незначительно — на поверхности нейтрофилов [21]. sCD14 существует в сыворотке, спинномозговой и других жидкостях организма, обеспечивая ЛПС-чувствительность таких клеток, как эпителиальные и эндотелиальные, которые, как известно, не экспрессируют CD14 [22, 23]. Растворимые формы CD14 (sCD14) могут секретироваться активированными клетками, которые высвобождают CD14 за счет протеиназа-зависимого (48 кДа) или независимого (55 кДа) шеддинга. sCD14 расщепляется катепсином D и другими протеазами в плазме [24], N-концевые фрагменты 13 кДа составляют подтип sCD14 (sCD14-ST), который недавно назван пресепсином [25]. Пресепсин высвобождается в кровоток после активации провоспалительного сигнала при контакте клеток с инфекционными агентами [26].

При изучении содержания пресепсина у больных с SARS-CoV-2 установлено, что данный биомаркер

может помочь идентифицировать пациентов, у которых возможно не только более тяжелое, затяжное течение, но и отмечается более высокий риск летального исхода [27, 28]. При прогнозировании тяжести заболевания уровень пресепсина не имел значения [29].

Полученные данные свидетельствуют о повышении уровня пресепсина в плазме крови, которое находится в прямой зависимости от тяжести течения заболевания и концентрации ЛСБ. Изменения указанных маркеров свидетельствуют о том, что при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 отмечается высокая транслокация ЛПС из кишечного компартмента в системный кровоток, приводящая к образованию тройного комплекса ЛПС + ЛСБ + CD14. Данный комплекс симультанно с вирусом воздействует на TLR4 клеток моноцитарно-фагоцитарного ряда, что приводит в конечном итоге к активации NF- κ B с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и развитием т. н. «цитокинового шторма». С другой стороны, растворимая форма CD14 рецептора и ЛСБ способствуют провоспалительному ответу эндотелия сосудов на ЛПС, хотя справедливости ради следует отметить, что высокие дозы ЛПС могут приводить к прямой активации TLR4 без CD14-рецепторов [30]. Необходимо отметить, что в эндотелиальных клетках ЛСБ способствует активации других ЛПС-связывающих рецепторов [31].

Воздействие ЛПС на эндотелиальные клетки приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая заключается в вазодилатации за счет повышения индуцибельной NO-синтазы и концентрации NO [32], увеличению сосудистой проницаемости за счет деполимеризации актина, фосфолирования сосудистого миозина, что приводит к ретракции эндотелиоцитов и каспаза-опосредованного расщепления соединительных белков [33]. ЛПС увеличивает экспрессию на эндотелиоцитах молекул клеточной адгезии E-селектина, интегратов, ICAM-1, VCAM-1 [34], изменяет свойства эндотелиального барьера в прокоагулянтную сторону за счет снижения экспрессии таких антикоагулянтных молекул, как тромбомодулин, и повышение уровня тканевого тромбопластина [35].

Отражение в данной работе также нашла мысль о том, что при повреждении кишечного барьера и транслокации микробных продуктов может усиливаться системное воспаление [36]. Несмотря на то, что корреляционные связи между повышенными уровнями ЛСБ, пресепсина и СРБ у больных клинических групп были неоднозначны, значимая функциональная взаимосвязь выявлена между ЛПС связывающими системами и уровнем ферритина. При COVID-19 повышение в крови концентрации ферритина может быть связано как с активной его секрецией гепатоцитами и макрофагами при развитии острого воспаления, так и в результате гибели данных клеток из-за пироптоза и ферроптоза [37, 38]. Печень является важнейшим барьером, элиминирующим ЛПС из портального кровотока. Поэтому вирус-ассоциированное и ЛПС-индуцированное поражение печени не может не отражаться на состоянии как ЛСС, так и на уровне ферритина в системном кровотоке.

Необходимо отметить, что современные научные данные позволяют взглянуть на выявленные в данном исследовании изменения ЛСБ и sCD14-ST не только как на факторы патогенеза острого воспаления у больных COVID-19, но и как на механизмы адаптации в условиях патологии. Так, при высокой концентрации sCD14-ST и LBP может подавляться ответ на ЛПС за счет конкурентного удаления ЛПС из mCD14 на поверхности макрофагальных клеток [39]. Известна также возможность CD14 способствовать разрешению воспаления за счет вовлечения белка-шаперона Grp78 из семейства белков теплового шока HSP70, который создает индуцибельный дефицит TLR4 за счет интернализации последнего внутрь клеток, тем самым подавляя выработку провоспалительных цитокинов [40].

Полученные данные косвенно свидетельствуют о повышенном уровне циркулирующего в системном кровотоке ЛПС, в связи с этим при тяжелом течении COVID-19 рекомендуется дополнить основную терапию препаратами, влияющими на природные барьеры для ЛПС (пробиотики, муко- и гастропротекторы), а также использовать методы элиминации ЛПС из системного кровотока.

Таким образом, углубленное изучение состояния ЛПС-связывающих систем в будущем может явиться ключом к более эффективной коррекции патогенетических механизмов развития локального и системного воспаления при тяжелом течении вирусных инфекций.

Ограничениями данной работы являлись отсутствие мониторинга за динамикой ЛСС у больных COVID-19 и изучения состояния ЛПС-рецепторов на клетках-мишенях.

Заключение

Показано, что у больных COVID-19 с поражением легких при поступлении на стационарный этап лечения выявлено значительное повышение концентрации в крови ЛСБ и пресепсина, находящихся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания. Наибольший их уровень отмечен у пациентов, которые в дальнейшем скончались. При тяжелом течении поражения легких, вызванного вирусом SARS-CoV-2, установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST. У больных COVID-19 с поражением легких всех клинических групп выявлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями ЛСБ и пресепсина, с одной стороны, и уровнем ферритина — с другой. Пресепсин, ЛСБ и ферритин являются важными прогностическими маркерами тяжелого течения поражения легких, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и риска летального исхода на ранних этапах госпитального лечения.

Литература

- Worldmeter. COVID-19 coronavirus pandemic. Last updated: August 07, 2021, 21:37 GMT. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed: August 07, 2021].
- Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (5): e1008536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008536.
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020; 222 (6): 894–898. DOI: 10.1093/infdis/jiaa349.
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
- Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111334. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
- Cañadas O., Keough K.M., Casals C. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. *Biophys J.* 2011; 100 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.11.028.
- Wang C., Xu J., Yang L. et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet.* 2018; 391 (10131): 1706–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- Конев Ю.В. Роль эндотоксина (ЛПС) в патогенезе метаболического синдрома и атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; (11): 11–22. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-lps-v-patogeneze-metabolicheskogo-sindroma-i-ateroskleroza>? [Дата обращения: 12.08.2021].
- Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42 (2): 145–151. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.01.006.
- Petrak G., Puthia M., Petrlova J. et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (12): 916–932. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa067.
- Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshev A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Hum. Physiol.* 2019; 45 (3): 337–341. DOI: 10.1134/S036211971903006X.
- Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксемии в атерогенезе. *Физиология человека.* 2019; 45 (5): 543–551. DOI: 10.1134/S0131164619050138.
- Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал.* 1988; 69 (5): 353–358. DOI: 10.17816/kazmj98450.
- Schumann R.R., Leong S.R., Flagg G.W. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990; 249 (4975): 1429–1431. DOI: 10.1126/science.2402637.
- Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125 (4): 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
- Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30083-2.
- Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H. et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern. Med.* 2021; 289 (4): 523–531. DOI: 10.1111/joim.13178.
- da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. Transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (24): 21129–21135. DOI: 10.1074/jbc.M009164200.
- Landmann R., Zimmerli W., Sansano S. et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J. Infect. Dis.* 1995; 171 (3): 639–644. DOI: 10.1093/infdis/171.3.639.

22. Triplette M., Sigel K.M., Morris A. et al. Emphysema and soluble CD14 are associated with pulmonary nodules in HIV-infected patients: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2017; 31 (12): 1715–1720. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001529.
23. Tan Y., Kagan J.C. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol. Cell*. 2014; 54 (2): 212–223. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.012.
24. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937–939. DOI: 10.1515/CCLM.2011.145.
25. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (Suppl. 2): 12–14. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.
26. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249 (4975): 1431–1433. DOI: 10.1126/science.1698311.
27. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
28. Bowman E.R., Cameron C.M.A., Avery A. et al. Levels of soluble CD14 and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 may be predictive of death in severe coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (5): 805–810. DOI: 10.1093/infdis/jiaa744.
29. Kocyigit A., Sogut O., Durmus E. et al. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients. *Sci. Prog.* 2021; 104 (2, Suppl.): 368504211026119. DOI: 10.1177/00368504211026119.
30. Lloyd-Jones K.L., Kelly M.M., Kubes P. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2008; 181 (2): 1446–1453. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1446.
31. Dunzendorfer S., Lee H.K., Soldau K., Tobias P.S. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor. *J. Immunol.* 2004; 173 (2): 1166–1170. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.1166.
32. Morikawa A., Koide N., Kato Y. et al. Augmentation of nitric oxide production by gamma interferon in a mouse vascular endothelial cell line and its modulation by tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 2000; 68 (11): 6209–6214. DOI: 10.1128/IAI.68.11.6209-6214.2000.
33. Yuan S.Y. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39 (4–5): 213–223. DOI: 10.1016/s1537-1891(03)00010-7.
34. Ulbrich H., Eriksson E.E., Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (12): 640–647. DOI: 10.1016/j.tips.2003.10.004.
35. Pawlinski R., Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5, Suppl.): S293–297. DOI: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8.
36. Brenchley J.M., Douek D.C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 149–173. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001.
37. Dahan S., Segal G., Katz I. et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (8): 494–500. Available at: https://www.researchgate.net/publication/343770457_Ferritin_as_a_Marker_of_Severity_in_COVID-19_Patients_A_Fatal_Correlation [Accessed: August 12, 2021].
38. Park E., Chung S.W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (11): 822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.
39. Zanoni I., Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3: 32. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00032.
40. Qin K., Ma S., Li H. et al. GRP78 impairs production of lipopolysaccharide-induced cytokines by interaction with CD14. *Front. Immunol.* 2017; 8: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00579.

Поступила: 17.08.21
Принята к печати: 09.02.22

References

1. Worldmeter. COVID-19 coronavirus pandemic. Last updated: August 07, 2021, 21:37 GMT. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed: August 07, 2021].
2. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (5): e1008536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008536.
3. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
4. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020; 222 (6): 894–898. DOI: 10.1093/infdis/jiaa349.
5. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
6. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111334. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
7. Cañadas O., Keough K.M., Casals C. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. *Biophys J.* 2011; 100 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.11.028.
8. Wang C., Xu J., Yang L. et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018; 391 (10131): 1706–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
9. Konev Yu.V. [The role of endotoxin (LPS) in the pathogenesis of metabolic syndrome and atherosclerosis]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; (11): 11–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-lps-v-patogeneze-metabolicheskogo-sindroma-i-ateroskleroz-a> (in Russian).
10. Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008; 42 (2): 145–151. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.01.006.
11. Petruk G., Puthia M., Petrlova J. et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (12): 916–932. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa067.
12. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshevskiy A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Hum. Physiol.* 2019; 45 (3): 337–341. DOI: 10.1134/S036211971903006X.
13. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. [Prognostic significance of indicators of systemic endotoxemia in atherosclerosis]. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 45 (5): 543–551. DOI: 10.1134/S0131164619050138 (in Russian).
14. Yakovlev M.Y. [The role of intestinal microflora and insufficiency of the liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 1988; 69 (5): 353–358. DOI: 10.17816/kazmj98450 (in Russian).
15. Schumann R.R., Leong S.R., Flagg G.W. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990; 249 (4975): 1429–1431. DOI: 10.1126/science.2402637.
16. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
17. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30083-2.
18. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
19. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H. et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern. Med.* 2021; 289 (4): 523–531. DOI: 10.1111/joim.13178.
20. da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. Transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (24): 21129–21135. DOI: 10.1074/jbc.M009164200.

21. Landmann R., Zimmerli W., Sansano S. et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J. Infect. Dis.* 1995; 171 (3): 639–644. DOI: 10.1093/infdis/171.3.639.
22. Triplette M., Sigel K.M., Morris A. et al. Emphysema and soluble CD14 are associated with pulmonary nodules in HIV-infected patients: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2017; 31 (12): 1715–1720. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001529.
23. Tan Y., Kagan J.C. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol. Cell.* 2014; 54 (2): 212–223. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.012.
24. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937–939. DOI: 10.1515/CCLM.2011.145.
25. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (Suppl. 2): 12–14. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.
26. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249 (4975): 1431–1433. DOI: 10.1126/science.1698311.
27. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
28. Bowman E.R., Cameron C.M.A., Avery A. et al. Levels of soluble CD14 and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 may be predictive of death in severe coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (5): 805–810. DOI: 10.1093/infdis/jiaa744.
29. Kocyigit A., Sogut O., Durmus E. et al. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients. *Sci. Prog.* 2021; 104 (2, Suppl.): 368504211026119. DOI: 10.1177/00368504211026119.
30. Lloyd-Jones K.L., Kelly M.M., Kubes P. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2008; 181 (2): 1446–1453. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1446.
31. Dunzendorfer S., Lee H.K., Soldau K., Tobias P.S. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor. *J. Immunol.* 2004; 173 (2): 1166–1170. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.1166.
32. Morikawa A., Koide N., Kato Y. et al. Augmentation of nitric oxide production by gamma interferon in a mouse vascular endothelial cell line and its modulation by tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 2000; 68 (11): 6209–6214. DOI: 10.1128/IAI.68.11.6209-6214.2000.
33. Yuan S.Y. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39 (4–5): 213–223. DOI: 10.1016/s1537-1891(03)00010-7.
34. Ulbrich H., Eriksson E.E., Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (12): 640–647. DOI: 10.1016/j.tips.2003.10.004.
35. Pawlinski R., Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5, Suppl.): S293–297. DOI: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8.
36. Brenchley J.M., Douek D.C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 149–173. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001.
37. Dahan S., Segal G., Katz I. et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (8): 494–500. Available at: https://www.researchgate.net/publication/343770457_Ferritin_as_a_Marker_of_Severity_in_COVID-19_Patients_A_Fatal_Correlation [Accessed: August 12, 2021].
38. Park E., Chung S.W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (11): 822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.
39. Zanon I., Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3: 32. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00032.
40. Qin K., Ma S., Li H. et al. GRP78 impairs production of lipopolysaccharide-induced cytokines by interaction with CD14. *Front. Immunol.* 2017; 8: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00579.

Received: August 17, 2021

Accepted for publication: February 09, 2022

Информация об авторах / Author Information

Яцков Игорь Анатольевич — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 709-40-15; e-mail: egermd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>)

Igor A. Yatskov, Assistant, Department of Internal Medicine No.2, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 709-40-15; e-mail: egermd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>)

Белоглазов Владимир Алексеевич — д. м. н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 733-58-81; e-mail: biloglavov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>)

Vladimir A. Beloglazov, Doctor of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine No.2, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 733-58-81; e-mail: biloglavov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>)

Кубышкин Анатолий Владимирович — д. м. н., заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 028-01-11; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>)

Anatoly V. Kubyshkin, Doctor of Medicine, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 028-01-11; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>)

Николаева Анна Павловна — д. м. н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 111-71-97; e-mail: anna-anna888@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-7209>)

Anna P. Nikolaeva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.2, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 111-71-97; e-mail: anna-anna888@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-7209>)

Зяблик Евгения Юрьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>)

Evgeniya Yu. Zyblytskaya, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Central Research Laboratory, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>)

Куницкая Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии

имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 055-07-26; e-mail: julia_kun@ukr.net (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>)
Julia E. Kunitskaya, Junior Researcher, Central Research Laboratory, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 055-07-26; e-mail: julia_kun@ukr.net (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>)

Лавренчук Эльзара Наильевна — заведующая инфекционным отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко»; тел.: (978) 585-85-02; e-mail: ordarulit21@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-5391>)
Elzara N. Lavrenchuk, Head of Infectious Diseases Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”; tel.: (978) 585-85-02; e-mail: ordarulit21@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-5391>)

Участие авторов

Яцков И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала
Белоглазов В.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста
Кубышкин А.В. — написание текста
Николаева А.П. — написание текста
Зяблицкая Е.Ю. — сбор и обработка материала, статистический анализ
Кунитская Ю.Е. — сбор и обработка материала, редактирование текста
Лавренчук Э.Н. — сбор и обработка материала.
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Yatskov I.A. — research concept and design, material collection and processing
Beloglazov V.A. — research concept and design, writing the text
Kubyshkin A.V. — writing the text
Nikolaeva A.P. — writing the text
Zyablitskaya E.Yu. — collection and processing of the material, statistical analysis
Kunitskaya Y.E. — collection and processing of the material, editing the text
Lavrenchuk E.N. — collection and processing 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, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.

Гиперчувствительный пневмонит, сочетающийся с артериальной гипертензией: клинические, рентгенологические и функциональные особенности

А.В.Медведев , А.Ф.Абубикиров, А.С.Зайцева, Л.А.Мазаева, Н.Н.Макарьянц, Н.М.Шмелева, Е.И.Шмелев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Целью исследования явилось изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперчувствительным пневмонитом (ГЧП) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), а также оценка влияния этих заболеваний друг на друга. **Материалы и методы.** В исследование вошли больные ГЧП ($n = 50$) и АГ ($n = 49$). Пациенты были разделены на 3 группы: основную ($n = 24$) составили пациенты с ГЧП, сочетанным с АГ; группу сравнения ($n = 26$) – больные ГЧП без АГ; контрольную группу ($n = 25$) составили лица с изолированной АГ. Проанализированы клинические симптомы, данные лучевых и инструментальных исследований. **Результаты.** Установлена существенно более высокая интенсивность клинических симптомов (одышка, кашель) у лиц основной группы по сравнению с таковой у больных групп сравнения и контрольной. Также у пациентов основной группы выявлена существенно более низкая толерантность к физической нагрузке, оцененная по данным 6-минутного шагового теста. Характер клинического статуса коррелировал с данными функциональных исследований. При проведении спирометрии у больных основной группы отмечена тенденция к большему снижению объемных и скоростных показателей по сравнению с таковыми у лиц сравниваемых групп. Показатели диффузионной способности легких были существенно ниже в группе больных ГЧП в сочетании с АГ по сравнению с таковыми у больных с изолированной АГ. Аналогичная тенденция наблюдалась по данным компьютерной томографии органов грудной клетки – существенно более выраженные изменения выявлены у лиц основной группы. По данным эхокардиографии установлено существенное увеличение легочной гипертензии, объемов правых отделов сердца у больных основной группы по сравнению с таковыми при АГ. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о большей интенсивности респираторной симптоматики, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений при ГЧП, ассоциированном с АГ.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, гипертоническая болезнь, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, проводилось в рамках выполнения научной темы № 0515-2019-0014 «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных, неспецифических заболеваний легких», утвержденной ученым советом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Москва).

Для цитирования: Медведев А.В., Абубикиров А.Ф., Зайцева А.С., Мазаева Л.А., Макарьянц Н.Н., Шмелева Н.М., Шмелев Е.И. Гиперчувствительный пневмонит, сочетающийся с артериальной гипертензией: клинические, рентгенологические и функциональные особенности. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 171–180. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-171-180

Hypersensitivity pneumonitis combined with arterial hypertension: clinical, radiological, functional features

Alexander V. Medvedev , Anver F. Abubikirov, Anna S. Zaitseva, Larisa A. Mazaeva, Natalia N. Makaryants, Evgeny I. Shmelev, Natalia M. Shmeleva

Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

The aim of the study was to explore the clinical, radiological, functional indicators of hypersensitivity pneumonitis (HP) in combination with arterial hypertension, to assess the effect of these diseases on each other. **Methods.** The study included 50 patients with hypersensitivity pneumonitis (HP) and 49 patients with arterial hypertension (AH). The patients were divided into three groups. The main group included 24 patients with hypersensitivity pneumonitis combined with AH. The comparison group was 26 patients with HP without AH; the control group was 25 patients with arterial hypertension alone. Clinical symptoms, radiological findings, and results of instrumental tests were analyzed. **Results.** The intensity of clinical symptoms (shortness of breath, cough) was significantly higher in the main group than in the control and comparison groups. Exercise tolerance estimated from the six-minute walk test was significantly lower in the main group. The clinical status correlated with the functional test results. Volumetric and velocity spirometry values tended to decrease more in the main group compared to the other two groups. The lung diffusion capacity was significantly lower in the group of patients with HP in combination with AH compared to the group of patients with hypertension only. A similar trend was observed when assessing the chest CT: significantly more pronounced changes were found in the main group. EchoCG showed a significant increase in pulmonary hypertension and volumes of the right heart in the main group compared to the group of patients with AH alone. **Conclusion.** The present study provides evidence of the greater intensity of respiratory symptoms, decreased functional status, ventilation disorders, dilated heart cavities, greater risk of fatal vascular complications in patients with HP associated with hypertension.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, hypertension, cardiovascular diseases.

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

Funding. The study was not sponsored. The study was carried out as part of the implementation of the scientific topic No.0515-2019-0014, "Improvement of methods of treatment of granulomatous, interstitial, nonspecific lung diseases", approved by the scientific council of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Moscow city.

For citation: Medvedev A.V., Abubikirov A.F., Zaitseva A.S., Mazaeva L.A., Makaryants N.N., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Hypersensitivity pneumonitis combined with arterial hypertension: clinical, radiological, functional features. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 171–180 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-171-180

По данным эпидемиологических исследований, в России более чем у 40 % взрослого населения отмечается повышенное артериальное давление (АД) [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) увеличивается с возрастом — у лиц старше 60 лет она достигает 70–80 % [2].

Гиперчувствительный пневмонит (ГЧП) диагностируется у 10,2 % всех госпитализированных в пульмонологическую клинику больных интерстициальными заболеваниями легких [3], а по данным зарубежных исследований — у 6,6–15,1 % [4]. Сочетание ГЧП и АГ отмечено у 14 % пациентов [5]. Влияние АГ на течение ГЧП неоднозначно и обсуждается до сих пор. Наличие у больного ГЧП АГ позволяет оценивать их влияние друг на друга и установить возможную патогенетическую связь. При гипоксемии, структурных изменениях сосудов легких, нарушении гемодинамики малого круга кровообращения у лиц с хроническим вариантом пневмонита осложняется течение АГ [6]. Возможно, системное воспаление является общим патогенетическим механизмом прогрессирования ГЧП и АГ [7], что косвенно подтверждается обнаружением в крови больных ГЧП повышенного маркера системного воспалительного ответа — С-реактивного белка, который принимает непосредственное участие в развитии оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, служит предиктором сердечно-сосудистых событий у больных АГ [8, 9].

Курение является одной из основных причин развития хронического воспаления низкой градации, приводящего к повреждению сосудистого эндотелия у больных АГ [10], однако влияние табачного дыма на течение этих заболеваний не изучалось, но отмечено, что только у 5 % курящих пациентов развивается ГЧП, т. к. сигаретный дым подавляет ответ иммунной системы на антигенное раздражение. Однако при развитии ГЧП у курильщика с большим стажем он ассоциируется с более тяжелым течением и более высокой смертностью [11]. В связи с отсутствием единого мнения о наличии причинно-следственных связей между ГЧП и АГ необходимы дополнительные исследования по изучению особенностей течения этих заболеваний.

Целью исследования явилось изучение клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных показателей больных ГЧП в сочетании с АГ.

Материалы и методы

Обследованы больные ($n = 75$: 35 мужчин, 40 женщин; возраст — 44,7–58,3 года).

Вошедшие в исследование пациенты ($n = 50$) были распределены в 3 группы:

- основная (1-я) ($n = 24$: 11 мужчин, 13 женщин; средний возраст — $49,82 \pm 2,3$ года) — больные ГЧП + АГ. Продолжительность ГЧП в среднем составляла 3,62 года. АГ II стадии согласно классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association* — NYHA) отмечена у 12 больных, III — у 12 пациентов;
- группа сравнения (2-я) ($n = 26$: 12 мужчин, 14 женщин; средний возраст — $50,64 \pm 2,40$ года) — лица с ГЧП без АГ;
- контрольная (3-я) группа ($n = 25$: 12 мужчин, 13 женщин; средний возраст — $50,37$ года) — больные изолированной АГ (II стадия АГ по NYHA диагностирована у 18, III — у 7 больных).

Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Вошедшие в исследование больные ($n = 50$) ГЧП, установленным на основании отягощенного аллергического анамнеза (наличие контакта с антигеном при выполнении профессиональной обязанности и длительности его экспозиции), респираторных симптомов (кашель, одышка), уменьшения интенсивности клинических симптомов при прекращении контакта с аллергеном, результатов функционального исследования (рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания — ФВД), снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), характерных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) (двусторонняя диффузная мелкоочечная диссеминация, симптом «матового стекла», признаки «сотового легкого»); цитологического исследования (нейтрофильный или лимфоцитарный характер) бронхоальвеолярного лаважа, а также гистологического исследования биоптата легких.

Диагноз АГ подтвержден согласно рекомендациям по диагностике Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* — ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (*European Society of Hypertension* — ESH) [12, 13]. В исследование не включались пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов (NYHA). У всех больных изучался анамнез с уточнением отягощающего аллергического воздействия, выполнялись лабораторное исследование клинического и биохимического анализов крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы, уровня липопротеидов высокой и низкой плотности, мочевины, креатинина, холестерина, С-реактивного белка), электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплек-

Таблица 1
Характеристика больных
Table 1
Characteristics of the studied patients

Показатель	1-я (ГЧП + АГ) n = 24	2-я (ГЧП без АГ) n = 26	3-я (изолированная АГ) n = 25
Возраст, годы	49,82 ± 2,3 (44,7; 56,18)	50,64 ± 2,40 (46,33; 58,3)	50,37 (46,82; 55,17)
Пол:			
• мужской	11	12	12
• женский	13	14	13
Продолжительность, годы:			
• ГЧП	3,52 (3,11; 3,94)	3,71 (3,02; 3,84)	–
• АГ	2,72 (2,13; 3,46)	–	3,36 (2,72; 3,98)
Индекс курения, пачко-лет	8,93 ± 3,71 (8,57; 10,14)	8,52 ± 5,19 (8,34; 10,73)	10,03 ± 4,82 (9,54; 11,1)
Индекс массы тела, кг / м ²	28,13 ± 2,2 (26,81; 29,3)	22,89 ± 2,5 (22,12; 25,3)	27,09 ± 0,7 (24,65; 29,4)
Оценка, баллы:			
• одышка	1,89 (1,48; 1,94)*, **	1,53 (1,36; 1,82)	0,15 (0,09; 0,22)
• кашель	0,91 (0,70; 1,03)	0,84 (0,61; 0,94)	–
• выделение мокроты	0,72 (0,60; 1,11)	0,68 (0,53; 0,92)	–

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ГЧП – гиперчувствительный пневмонит; ИК – индекс курения (соотношение числа выкуриваемых сигарет в год и числа лет); данные представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Me (k25 %; k75 %)); для расчета статистической значимости различий показателей: продолжительность ГЧП и АГ, кашель, одышка, выделение мокроты между группами использован двухсторонний U-критерий Манна–Уитни; для расчета других показателей в этих группах использован критерий Стьюдента; для расчета статистической значимости различий по половому составу использован двухсторонний точный критерий Фишера; * – отличие подгрупп больных ГЧП без АГ статистически значимо ($p < 0,05$); ** – отличие подгруппы больных ГЧП + АГ от подгруппы больных изолированной АГ статистически достоверно ($p < 0,05$).

Note: the data are presented as median (Me), 1st and 3rd quartiles (Me (k25%; k75%)). The two-sided Mann–Whitney U-test was used to calculate the statistical significance of differences between the subgroups by the following indicators: duration of hypersensitivity pneumonitis, duration of hypertension, cough, shortness of breath, sputum production. The Student's t-test was used to calculate other indicators in these subgroups. The two-sided Fisher's exact test was used to calculate the statistical significance of differences in sex composition; *, the difference between the main group and the group with hypersensitivity pneumonitis without arterial hypertension is statistically significant ($p < 0.05$); **, the difference between the subgroup of patients with hypersensitivity pneumonitis with arterial hypertension and the subgroup of patients with arterial hypertension only is statistically significant ($p < 0.05$).

са интима–медиа (ТКИМ), спирометрия, изучались показатели DL_{CO} , пульсоксиметрии, 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с подсчетом пройденной дистанции в метрах. Оценка клинических симптомов проведена по 3-балльной шкале в зависимости от степени его выраженности (1 – умеренная, 2 – средняя, 3 – выраженная). При интерпретации результатов КТ ОГК использован метод *Kazerooni* с анализом интерстициальных и ретикулярных изменений. При трактовке каждого из компонентов использовалась 5-балльная шкала оценки [14].

Для статистического анализа использовано программное обеспечение SPSS 22. Сравнение средних значений между 2 параллельными группами проводилось с помощью критерия Стьюдента.

Когда распределение параметров отличалось от нормального, при оценке статистической значимости различий, использовали U-критерий Манна–Уитни. В этих случаях результаты представлены с интерквартильным размахом 25-й и 75-й процентиля. Критическое значение уровня значимости p принималось равным $\leq 0,05$.

Результаты

Таким образом, у 58,33 % пациентов основной группы установлен контакт с шерстяными тканями и мехом, у 33,3 % – с биологически активными веществами химического происхождения (диизоцинат толуола,

стиральный порошок, щелочные растворы). Причина развития ГЧП осталась неясной у 1 больного, предположительно она была связана с длительным приемом препарата группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла.

Группу сравнения составили больные без АГ ($n = 26$: 12 мужчин, 14 женщин; средний возраст – $50,64 \pm 2,4$ года; длительность ГЧП – 3,71 года), 18 (69,23 %) из которых находилась в активном периоде профессиональной деятельности. У пациентов группы сравнения установлен контакт с химическими реагентами, красителями, смолами, полиуретаном, строительной пылью, у 30,76 % – длительный контакт с аллергенами животного происхождения (шерсть кошки, собаки, кролика).

У 17 (70,8 %) больных ГЧП + АГ не удалось проследить хронологическую связь ингаляции аллергена с развитием респираторных симптомов (кашля, одышки). Острые эпизоды заболевания отсутствовали также и у большинства больных ГЧП без АГ (у 20 (76,92 %) из 26 пациентов). При умеренной выраженности респираторных симптомов, отсутствии острых эпизодов заболевания предполагалось длительное постоянное воздействие аллергена.

Кроме факторов профессиональной агрессии, у больных ГЧП оценены другие факторы риска – избыточная масса тела и длительный стаж табакокурения традиционно рассматривались как факторы прогрессирования АГ. Отмечена тенденция к увели-

чению показателя индекса курения у лиц с ГЧП + АГ по сравнению с изолированным ГЧП, однако эти различия оказались статистически несущественными.

Отмечено умеренное повышение индекса массы тела у лиц с ГЧП + АГ и контрольной группы, нормальные показатели – при ГЧП без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У больных ГЧП + АГ выявлена меньшая продолжительность легочного заболевания (3,52 года) по сравнению с таковой (3,71 года) при ГЧП без ССЗ.

У больных ГЧП + АГ интенсивность кашля составляла 0,91 балла, одышки – 1,89 балла, выделения мокроты – 0,72 балла (выше, чем у пациентов ГЧП без АГ). Можно предположить, что при АГ увеличивается тяжесть и скорость проявления клинических признаков ГЧП. Зачастую ССЗ не оказывали влияния на повседневную двигательную активность, поэтому 11 (42,3 %) из 26 больных ГЧП без ССЗ затруднились вспомнить дату развития респираторных симптомов. Отмечено также, что при незаметном появлении симптомов и постепенном их усилении

в течение длительного времени обращение больных к врачу часто было несвоевременным. Причиной усиления симптомов считались длительный стаж табакокурения, а нежелание проконсультироваться у пульмонолога аргументировалось накапливаемой усталостью к концу рабочей недели, малой интенсивностью беспокоящих жалоб, а также практически полным исчезновением кашля и одышки в выходные дни. У больных ГЧП с АГ не наблюдалось острых эпизодов легочного заболевания, приводящих к внезапному усилению кашля и одышки. Однако своевременное обращение за медицинской помощью при ГЧП было обусловлено развитием гипертонического криза и усилением одышки на фоне эпизодов повышения АД. Необходимость проведения дополнительных функциональных и лучевых методов исследования для оценки их корреляции с клинической симптоматикой было вызвано наличием ССЗ (табл. 2).

При исследовании ФВД у больных ГЧП выявлены функциональные нарушения смешанного характера. У больных всех групп регистрировались как рестрик-

Таблица 2
Результаты обследования больных гиперчувствительным пневмонитом при наличии и отсутствии артериальной гипертензии

Table 2
Results of examination of patients with hypersensitivity pneumonitis with and without arterial hypertension

Показатель	1-я (ГЧП + АГ)	2-я (ГЧП без АГ)	3-я (изолированная АГ)
	n = 24	n = 26	n = 25
ЖЕЛ, % _{доп.}	70,42 ± 2,8 (66,1; 72,19)	72,83 ± 3,2 (68,76; 73,9)	80,21 ± 2,9 (78,4; 82,43)
ФЖЕЛ, %	72,88 ± 4,1 (68,6; 74,32)	73,17 ± 2,9 (69,1; 75,66)	81,62 ± 2,2 (78,41; 82,5)
ОФВ ₁ , %	66,71 ± 3,6 (60,9; 69,75)	71,28 ± 2,8 (65,74; 73,9)	82,39 ± 1,7 (77,1; 85,42)
МСВ ₇₅ , %	48,81 ± 4,7 (41,65; 51,3)	50,36 ± 2,2 (46,1; 54,63)	61,42 ± 2,1 (57,3; 67,35)
МСВ ₅₀ , %	51,56 ± 4,2 (40,23; 49,8)	45,25 ± 4,8 (49,08; 56,1)	63,36 ± 2,5 (60,7; 65,91)
МСВ ₂₅ , %	37,32 ± 2,9 (33,56; 42,3)	39,82 ± 4,4 (34,7; 44,16)	49,81 ± 1,1 (45,17; 51,4)
DL _{CO} , моль / мин / Pa	57,90 ± 4,6 (52,1; 63,9)**	61,30 ± 3,2 (56,76; 64,89)	82,86 ± 2,1 (80,14; 84,5)
DL _{CO} / V _A , моль / мин / Pa / L	60,52 ± 2,8 (56,5; 63,9)**	62,88 ± 4,1 (58,03; 66,43)	81,94 ± 1,7 (78,34; 83,4)
PaO ₂ , мм рт. ст.	68,85 ± 4,1 (62,1; 70,24)	70,36 ± 3,8 (67,9; 73,75)	73,64 ± 2,9 (70,4; 75,97)
ТКИМ, мм	1,089 (0,92; 1,017)	0,862 (0,814; 0,873)	0,979 (0,90; 1,054)
6-МШТ, м	402,500 ± 9,8 (387; 410)**	435,30 ± 4,4 (428,6; 476)	491,00 ± 9,6 (466,5; 519,7)
SpO ₂ при выполнении 6-МШТ, %:			
• до	94,10 ± 2,9 (93,7; 95,4)	94,50 ± 3,3 (93,8; 94,7)	95,60 ± 1,8 (94,7; 96,1)
• после	88,20 ± 3,5 (82,9; 91,3)***	90,10 ± 4,7 (84,8; 93,6)	94,20 ± 0,7 (93,3; 96,1)
Изменения по данным КТ, баллы:			
• интерстициальные	2,430 (2,15; 2,80)**	2,190 (1,97; 2,62)	0,160 (0,09; 0,28)
• ретикулярные	3,030 (2,84; 3,17)	2,690 (2,58; 2,96)	–

Примечание: ГЧП – гиперчувствительный пневмонит; АГ – артериальная гипертензия, ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МСВ₇₅₋₂₅ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 75, 50 и 25 % жизненной емкости легких от начала выдоха; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, выполненная методом одиночного выдоха; V_A – коэффициент диффузии; ТКИМ – толщина комплекса интима – медиа; PaO₂ – напряжение кислорода капиллярной крови; КТ – компьютерная томография; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – уровень насыщения гемоглобина кислородом; данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей; для расчета статистической значимости различий показателей выраженности интерстициальных и ретикулярных изменений по данным компьютерной томографии между подгруппами больных ГЧП использован U-критерий Манна–Уитни (для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента); * – отличие групп больных ГЧП без АГ статистически значимо (p < 0,05) (см. табл. 1, в табл. 2 не используется); ** – отличие больных ГЧП + АГ от больных изолированной АГ статистически достоверно (p < 0,05); *** – различие анализируемых показателей до и после 6-минутного шагового теста статистически достоверно (p < 0,05).

Note: the data are presented as median, 1st and 3rd quartiles; the Mann–Whitney U-test was used to calculate the statistical significance of differences in the severity of interstitial and reticular changes according to computed tomography between subgroups of patients with hypersensitivity pneumonitis (the Student's test was used to compare other indicators in these subgroups); *, the difference between the main group and the subgroup of patients with hypersensitivity pneumonitis without arterial hypertension is statistically significant (p < 0.05) (see table 1, not used in table 2); **, the difference between the subgroup of patients with hypersensitivity pneumonitis with arterial hypertension and the subgroup of patients with arterial hypertension only is statistically significant (p < 0.05); ***, the difference in the analyzed parameters before and after the 6-minute walk test is statistically significant (p < 0.05).

тивные изменения (снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)), так и обструктивные нарушения (уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду).

Наибольшая степень изменений отмечена у больных основной группы, у лиц группы сравнения отмечено снижение выраженности функциональных нарушений. Эти изменения отсутствовали у пациентов контрольной группы. У больных ГЧП обеих групп функциональные нарушения являлись отражением морфологических изменений — утолщения внутريدолькового и межалвеолярного интерстиция, гранулематозного воспаления легочной ткани, бронхиолита, субплевральных фиброзных уплотнений. У больных ГЧП + АГ уменьшение ЖЕЛ и ФЖЕЛ объяснялось периваскулярной инфильтрацией легочной ткани, сопровождающейся большим снижением функциональных показателей.

Выявлено, что у больных ГЧП показатели DL_{CO} и коэффициента диффузии (V_A) значительно снижены, отмечена тенденция к большему их снижению в группе больных ГЧП + АГ. Можно предположить, что нарушение микроциркуляции альвеолярно-капиллярной мембраны у больных АГ связаны со структурными изменениями сосудистой стенки и снижением ее эластических свойств, о чем косвенно свидетельствует увеличение ТКИМ.

Однако газовый состав крови по кислороду сохранялся в пределах нормы у больных как ГЧП без АГ, так и при изолированной АГ.

Наблюдалась тенденция к умеренному его снижению у больных ГЧП + АГ, но достоверных различий показателей парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) не отмечено.

Для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) всеми больными выполнялся 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). Оценивалось расстояние в метрах, пройденное больным за 6 мин, уровень насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) исходно и по завершении теста.

Ранним индикатором функциональных нарушений, опережающих скорость развития рентгенологических изменений, могут служить нагрузочные тесты [15]. 6-МШТ признан доказанным методом оценки прогноза интерстициальных заболеваний легких [16]. Расстояние, пройденное за 6 мин больными ГЧП + АГ, составило в среднем 402,5 м — меньше, чем у больных ГЧП без ССЗ (435,3 м) и изолированной АГ (491,5 м). Десатурация наблюдалась у всех больных, достоверное снижение SpO_2 отмечено у больных ГЧП при наличии АГ ($p < 0,05$). У больных контрольной группы различий показателей SpO_2 перед началом выполнения 6-МШТ и по его завершении не выявлено.

ТФН у больных ГЧП + АГ меньше таковой у больных группы ГЧП без АГ и контрольной группы (изолированной АГ).

Результаты 6-МШТ отражают отягощающее влияние интерстициального и сосудистого заболевания друг на друга — АГ у больного ГЧП является фактором, ограничивающим расстояние, пройденное за 6 мин

(т. е. при наличии ГЧП снижается функциональный статус больного АГ).

При анализе результатов КТ ОГК наблюдались рентгенологические изменения 2 видов:

- группу признаков с преимущественным интерстициальным компонентом изменений составили перифокальная инфильтрация интерстиция, инфильтрация перибронхиальных и периваскулярных пространств по типу «матового стекла». Отмечена тенденция большей интенсивности интерстициального компонента у больных ГЧП + АГ при сравнении с таковой у лиц с ГЧП без АГ и существенно более выраженного — при сравнении с таковой при изолированной АГ. Стойкое повышение АД приводило к структурным и функциональным изменениям левых отделов сердца — гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункции левого предсердия, сопровождающиеся развитием гиперволемии. Симптом «матового стекла» был обусловлен сосудистыми нарушениями — повышением васкуляризации венул и артериол малого круга кровообращения, расширением основных стволов легочных сосудов. При изолированном ГЧП симптом «матового стекла» отражал изменения интерстиция и являлся проявлением только легочного заболевания. У больных ГЧП + АГ симптом «матового стекла» развивался также за счет увеличения перфузии крови в расширенном венозном русле, т. е. при этом рентгенологическом симптоме суммировались патологические изменения легочного интерстиция и процесс заполнения альвеол экссудатом из-за застойных явлений малого круга кровообращения;
- группу признаков с преимущественно ретикулярным характером изменений составили фиброзирование центролобулярных очагов, утолщение стенок бронхов, фиброзирование межалвеолярных перегородок, признаки «сотового» легкого. Статистических различий выраженности ретикулярного компонента у пациентов основной группы и группы сравнения не отмечено.

Для анализа параметров центральной гемодинамики у всех больных выполнялась ЭхоКГ (табл. 3).

По результатам ЭхоКГ в группе пациентов с ГЧП выявлены легочная гипертензия (ЛГ) и гипертрофия правых отделов сердца [17]. У больных ГЧП + АГ изменение этих показателей было более выраженным, чем при ГЧП без АГ. Степень ЛГ и гипертрофии правого желудочка (ПЖ) коррелирует с выраженностью альвеолярной гипоксии у больных ГЧП. Отмечено, что развитие хронического легочного сердца осложняет прогноз основного заболевания [18].

Допустимо предположение, что ЛГ и гипертрофия ПЖ у больных основной группы отражают процессы ремоделирования правых отделов сердца и могут свидетельствовать о негативном влиянии АГ на течение ГЧП. При изолированной АГ структурных изменений правых отделов сердца не отмечено.

У больных всех групп отмечено сохранение глобальной сократительной способности — нормальные значения фракции выброса.

Таблица 3

Результаты эхокардиографического обследования больных гиперчувствительным пневмонитом

Table 3

Results of echocardiographic examination of patients with hypersensitivity pneumonitis

Показатель	1-я (ГЧП + АГ)	2-я (ГЧП без АГ)	3-я (изолированная АГ)
	n = 24	n = 26	n = 25
СДЛА, мм рт. ст.	31,9 ± 4,4 (30,09; 32,15)	30,29 ± 2,64 (26,9; 31,5)	19,92 ± 6,3 (17,54; 20,34)
ФВ, %	58,32 ± 8,3 (56,22; 63,92)	62,57 ± 5,9 (60,23; 63,74)	66,36 ± 3,24 (57,3; 68,44)
ТСС ПЖ, см	0,61 (0,47; 0,62)**	0,56 (0,47; 0,59)	0,44 (0,41; 0,45)
Диаметр ПЖ, см	2,64 ± 0,2 (2,60; 2,66)	2,62 ± 0,04 (2,57; 2,64)	2,28 ± 0,23 (2,25; 2,36)
ТМЖП, см	1,12 ± 0,13 (1,10; 1,14)*	0,91 ± 0,11 (0,94; 1,05)	1,10 ± 0,14 (1,08; 1,15)
ТЗС ЛЖ, см	1,14 ± 0,23 (0,99; 1,16)	1,02 ± 0,12 (0,99; 1,16)	1,07 ± 0,21 (1,04; 1,13)
КДР ЛЖ, см	5,18 ± 0,6 (4,92; 5,44)	4,99 ± 0,3 (4,78; 5,04)	5,20 ± 0,83 (4,99; 5,22)
КСР ЛЖ, см	3,29 ± 0,84 (3,23; 3,46)	3,16 ± 0,73 (3,04; 3,32)	3,24 ± 0,44 (3,11; 3,37)
ИММ ЛЖ	116,50 ± 9,5 (112,4; 127,6)	96,8 ± 6,2 (90,2; 104,6)	128,9 ± 7,1 (126,1; 133)*
ИОТ	0,401 (0,395; 0,417)	0,392 (0,385; 0,421)	0,425 (0; 418; 0,441)
ММ ЛЖ, г / м ²	219,40 ± 4,2 (207,3; 243,4)*	165,30 ± 5,6 (148; 172,3)	225,10 ± 9,1 (228,6; 252,8)

Примечание: ГЧП – гиперчувствительный пневмонит; АГ – артериальная гипертензия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек; ТСС – толщина свободной стенки; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер; ИММ – индекс массы миокарда; ИОТ – индекс относительной толщины левого желудочка; ММ – масса миокарда; для расчета статистической значимости различий толщины свободной стенки правого желудочка и индекса относительной толщины левого желудочка между подгруппами больных гиперчувствительным пневмонитом и пациентов с АГ использован U-критерий Манна–Уитни; для расчета других показателей использован критерий Стьюдента; * – отличие больных ГЧП без АГ статистически значимо ($p < 0,05$); ** – отличие больных ГЧП + АГ от лиц с изолированной АГ статистически достоверно ($p < 0,05$).

Note: The Mann–Whitney U-test was used to calculate the statistical significance of the differences in the thickness of the free wall of the right ventricle and the index of the relative thickness of the left ventricle between the subgroups of patients with hypertensive pneumonitis and patients with arterial hypertension. The Student's t-test was used to calculate other parameters. *, the difference between the main group and the subgroup of patients with hypersensitivity pneumonitis without arterial hypertension is statistically significant ($p < 0.05$); **, the difference between the subgroup of patients with hypersensitivity pneumonitis with arterial hypertension and the subgroup of patients with arterial hypertension alone is statistically significant ($p < 0.05$).

Признаки гипертрофии ЛЖ выявлены у 5 (20,83 %) больных ГЧП + АГ, у которых регистрировалось также утолщение межжелудочковой перегородки ($1,12 \pm 0,12$ см), задней стенки ЛЖ ($1,14 \pm 0,23$ см). Изменения были характерны для концентрической гипертрофии миокарда – увеличение индекса массы миокарда > 115 г / м² ($116,5 \pm 9,5$ м²) и при нормальных показателях относительной толщины ЛЖ – индекс относительной толщины (ИОТ) ЛЖ составил 0,401.

У других больных этих групп нарушения геометрии ЛЖ не наблюдалось – средние значения анализируемых показателей составляли пределы нормы. При АГ признаки гипертрофии ЛЖ встречались реже (16,0 %), характер изменений был другим. Повышение индекса массы миокарда ЛЖ до $128,9 \pm 7,1$ и ИОТ $> 0,42$ свидетельствовали об эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.

Концентрическая гипертрофия миокарда является прогностически неблагоприятным вариантом гемодинамических нарушений, часто осложняется развитием сердечной недостаточности. Она возникает вследствие двух взаимоотягивающих процессов – изменения геометрии ЛЖ из-за увеличения постнагрузки и функциональных нарушений миокарда ЛЖ из-за снижения релаксации кардиомиоцитов во время диастолы [19]. О тенденции развития диастолической дисфункции ЛЖ свидетельствовало увеличение его конечного диастолического размера – $5,36 \pm 0,9$ см у больных ГЧП + АГ и $5,21 \pm 0,8$ – при изолированной АГ. Признаков диастолической дисфункции у больных группы сравнения не отмечено.

Таким образом, у больных ГЧП + АГ регистрируются структурные изменения ЛЖ и ПЖ, приводящие к функциональным нарушениям, при этом большая интенсивность одышки и снижение ТФН по результатам 6-МШТ объясняются нарушением работы миокарда и процессами ремоделирования.

АГ III стадии диагностирована у 50 % больных основной группы и 28 % лиц с изолированной АГ. У больных ГЧП + АГ показатели систолического АД (САД) составили в среднем $153,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. – выше среднесуточных показателей АД при изолированной АГ ($145,9 \pm 6,2$ мм рт. ст.).

При сравнительном анализе результатов ЭхоКГ у больных АГ различных стадий выявлены разнонаправленные тенденции. При АГ II стадии признаков гипертрофии левых отделов сердца не отмечено, они наблюдались только при III стадии. Также установлено, что у больных АГ III стадии выраженность процессов ремоделирования сосудистой стенки и структурных изменений ЛЖ коррелирует с уровнем САД [20].

С целью выявления взаимосвязи между уровнем САД с показателями центральной гемодинамики проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Обсуждение

В результате проведенного анализа у больных ГЧП + АГ выявлена прямая положительная корреляционная зависимость между уровнем среднесуточного САД с показателями центральной гемодинамики, отражающими состояние левых отделов сердца. Средней силы

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между уровнем систолического артериального давления и показателями эхокардиографического обследования больных гиперчувствительным пневмонитом

Table 4

Correlation coefficients between systolic blood pressure and echocardiography results in patients with hypersensitivity pneumonitis

Показатель	1-я (ГЧП + АГ)		2-я (ГЧП без АГ)		3-я (изолированная АГ)	
	n = 24		n = 26		n = 25	
	значение	R	значение	R	значение	R
САД _{ср.} , мм рт. ст.	153,4		128,5		145,9	
ТМЖП, см	1,12	0,683*	0,91	0,245	1,10	0,426
ТЗС ЛЖ, см	1,12	0,754*	1,02	0,161	1,07	0,522
КДР ЛЖ, см	5,18	0,662	4,99	0,379	5,20	0,416
КСР ЛЖ, см	3,29	0,431	3,16	0,129	3,24	0,378
ИММ ЛЖ	128,9	0,397	96,8	0,254	116,5	0,312
ИОТ	0,421	0,256	0,392	0,124	0,401	0,248
ММ ЛЖ, г / м ²	225,1	0,796*	165,3	0,317	219,4	0,615
ТКИМ	1,089	0,688*	0,862	0,245	0,979	0,577
SCORE	3,63	0,432	1,64	0,125	2,52	0,347

Примечание: ГЧП – гиперчувствительный пневмонит; АГ – артериальная гипертензия; САД_{ср.} – средние значения систолического артериального давления по показаниям суточного мониторинга; R – коэффициент корреляции; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЛЖ – левый желудочек; ТЗС – толщина задней стенки; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер; ИММ – индекс массы миокарда; ИОТ – индекс относительной толщины левого желудочка; ММ – масса миокарда; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – оценка риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет; при расчете коэффициента корреляции средних значений систолического артериального давления и показателей толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и комплекса интима – медиа использован ранговый метод Спирмена; при расчете коэффициента корреляции среднего значения систолического артериального давления и других анализируемых показателей использован метод Пирсона; * – $p < 0,05$.

Note: The Spearman rank method was used to calculate the correlation coefficient of mean values of systolic blood pressure and the thickness of the interventricular septum, posterior wall of the left ventricle, and the intima-media complex; the Pearson method was used to calculate the correlation coefficient of the mean systolic blood pressure and other analyzed parameters; *, $p < 0.05$.

корреляционная связь отмечена между показателями среднесуточного САД с показателями конечного систолического размера ЛЖ, ИОТ ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ. Сильная корреляция выявлена между значениями суточного АД с показателями массы миокарда ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. В группе больных ГЧП + АГ выявленная корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$). Достоверный характер корреляционной связи у больных ГЧП с высоким уровнем АД отражает влияние АГ на формирование структурных и функциональных изменений миокарда ЛЖ. Наблюдалась корреляционная связь между уровнем АД с показателями ЭхоКГ у больных ГЧП без АГ и изолированной АГ, но эта связь слабее и менее статистически значима (коэффициент корреляции (R) $< 0,3$; $p > 0,05$). У больных всех групп обнаружена зависимость ТКИМ и уровня САД. В группе ГЧП + АГ отмечена тесная корреляционная связь, характеризующаяся высокой степенью значимости ($p < 0,05$).

ТКИМ увеличивается за счет гиперплазии гладкомышечных клеток и уплотнения субэндокардиального слоя, приводящих к уменьшению просвета сосуда. Выраженность морфологических изменений сосудистой стенки пропорциональна длительности и стадии АГ [21, 22]. Снижение эластичности сосудов, гипертрофия миокарда ЛЖ являются предикторами жизнеугрожающих сосудистых событий у больных АГ [22, 23].

Этим объясняется больший риск фатальных осложнений у больных ГЧП + АГ (индекс риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE) составил 3,63), при ГЧП без АГ и изолированной АГ влияние этих факторов риска ССЗ выражено в меньшей степени (индекс SCORE составил 1,64 и 2,52 соответственно).

Заключение

По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений у пациентов с ГЧП, ассоциированных с АГ.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ГЧП – гиперчувствительный пневмонит
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИММ – индекс массы миокарда
ИОТ – индекс относительной толщины левого желудочка
КДР – конечный диастолический размер
КСР – конечный систолический размер

КТ — компьютерная томография
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ММ — масса миокарда
 МСВ_{75–25} — мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 75, 50 и 25 % жизненной емкости легких от начала выдоха
 ОГК — органы грудной клетки
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПЖ — правый желудочек
 САД — систолическое артериальное давление
 САД_{ср.} — средние значения систолического артериального давления по показаниям суточного мониторинга
 СДЛА — систолическое давление легочной артерии
 ТЗС — толщина задней стенки
 ТЗС — толщина задней стенки
 ТКМ — толщина комплекса интима — медиа
 ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки
 ТСС — толщина свободной стенки
 ТФН — толерантность к физической нагрузке
 ФВ — фракция выброса
 ФВД — функции внешнего дыхания
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ЭхоКГ — эхокардиография
 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест
 DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 ESC (*European Society of Cardiology*) — Европейское общество кардиологов
 ESH (*European Society of Hypertension*) — Европейское общество по артериальной гипертензии
 Me (median) — медиана
 NYHA (*New York Heart Association*) — Нью-Йоркская ассоциация сердца
 PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
 R — коэффициент корреляции
 SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) — оценка риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет
 SpO₂ — уровень насыщения гемоглобина кислородом
 V_A — коэффициент диффузии

Литература

- Трошина А.А., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии. *Русский медицинский журнал*. 2015; (27): 1630–1632.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике: Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Илькович М.М., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Илькович М.М. (ред.). Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М: ГЕОТАР-Медиа; 2016: 114–140. Доступно на: <https://medknigaserv.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0001563.pdf>
- Costabel U., Bonella F., Guzman I. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2012; 33 (1): 151–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.12.004.
- Riario Sforza G.G., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin. Mol. Allergy*. 2017; 15: 6. DOI: 10.1186/s12948-017-0062-7.
- Hsieh C. Hypersensitivity pneumonitis. Updated: October 08, 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>
- Churg A., Muller N.L., Flint J., Wright J.L. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (2): 201–208. DOI: 10.1097/01.pas.0000184806.38037.3c.
- Churg A., Bilawich A., Wright J.L. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis: what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018; 142 (1): 109–119. DOI: 10.5858/arpa.2017-0173-ra.
- Selman M., Pardo A. King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513ci.
- Baldwin C.I., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers' lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 113 (2): 166–172. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00653.x.
- Bourke S.J., Carrer R., Andersen K. et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung. *Clin. Exp. Allergy*. 1989; 19 (6): 629–632. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02758.x.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (12): 131–142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
- Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (5): 99–119. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119.
- Лесняк В.Н., Ананьева Л. П., Конева О.А. и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50.
- Mascolo M.C., Truitt J.D. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between March 2001 and February 2003. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (5): 408–410. DOI: 10.1097/00063198-200309000-00012.
- Dowman L., Hill C.J., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Corhane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD006322. DOI: 10.1002/14651858.cd006322.pub3.
- Ланг Р.М., Бириг М., Деверо Р.Б. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца: Пер. с англ. под ред. Ю.А.Васюка. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 96 (4, Прил. 4): 1–27. Доступно на: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1697/1379>
- Morisset J., Johannson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International modified delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.
- Хадзегова А.Б., Юшук Е.Н., Габитова Р.Г. и др. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (12): 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-7-11.
- Максимова М.С., Мухаметшина Ф.Н., Гаврилова А.А., Тергулов Ю.Э. Оценка электрокардиографических и векторкардиографических параметров у пациентов артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка. *Дневник казанской медицинской школы*. 2019; (1 (23)): 35–41.
- Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (6): 62–68. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68.
- Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (3): 229–235. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-tolschiny-kompleksa-intima-media-sonnyh-arteriy-sosudistogo-mikrovospaleniya-i-urovnya-arterialnogo-davleniya/viewer>

23. Рябиков А.Н., Гусева В.П., Воронина Е.В. и др. Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (6): 653–664. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664.

Поступила: 13.08.20
Принята к печати: 21.09.20

References

1. Troshina A.A., Poteshkina N.G. [Arterial hypertension in comorbid pathology: issues of therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (27): 1630–1632 (in Russian).
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenko V.I. [Comorbidities in practice: Clinical guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 (in Russian).
3. Il'kovich M.M., Orlova G.P. [Exogenous allergic alveolitis]. In: Il'kovich M.M., ed. [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 114–140. Available at: <https://medknigasterv.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0001563.pdf> (in Russian).
4. Costabel U., Bonella F., Guzman I. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.* 2012; 33 (1): 151–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.12.004.
5. Riario Sforza G.G., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin. Mol. Allergy*. 2017; 15: 6. DOI: 10.1186/s12948-017-0062-7.
6. Hsieh C. Hypersensitivity pneumonitis. Updated: October 08, 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/299174-overview>
7. Churg A., Muller N.L., Flint J., Wright J.L. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (2): 201–208. DOI: 10.1097/01.pas.0000184806.38037.3c.
8. Churg A., Bilawich A., Wright J.L. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis: what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018; 142 (1): 109–119. DOI: 10.5858/arpa.2017-0173-ra.
9. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513ci.
10. Baldwin C.I., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers' lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 113 (2): 166–172. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00653.x.
11. Bourke S.J., Carrer R., Andersen K. et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung. *Clin. Exp. Allergy*. 1989; 19 (6): 629–632. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02758.x.
12. Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. [Russian Society of Cardiology position paper on 2018 guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018; (12): 131–142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 (in Russian).
13. Reznik E.V., Nikitin I.G. [New ACC/ANA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018; 17 (5): 99–119. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119 (in Russian).
14. Lesnyak V.N., Anan'eva L. P., Koneva O.A. et al. [Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50 (in Russian).
15. Mascolo M.C., Truitt J.D. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between March 2001 and February 2003. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (5): 408–410. DOI: 10.1097/00063198-200309000-00012.
16. Dowman L., Hill C.J., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD006322. DOI: 10.1002/14651858.cd006322.pub3.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. [Recommendations for chamber quantification]: Translation from English by Vasyuk Yu.A., ed. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2012; 96 (4, Suppl. 4): 1–27. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1697/1379> (in Russian).
18. Morisset J., Johansson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International modified delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.
19. Khadzegova A.B., Yushchuk E.N., Gabitova R.G. et al. [Assessment of the left ventricle systolic function with ultrasound 2D-strain technology in arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016; (12): 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-7-11 (in Russian).
20. Maximova M.S., Mukhametshina F.N., Gavrilova A.A., Teregulov Yu.E. [Assessment of electrocardiographic and vectorcardiographic parameters in patients with arterial hypertension in various types of left ventricular remodeling]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2019; (1 (23)): 35–41 (in Russian).
21. Gorshkov A.Yu., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. [Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (6): 62–68. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68 (in Russian).
22. Shavrin A.P., Khovaeva Ya.B., Golovskoy B.V. [Relationship between carotid intima-media complex thickness, vascular microinflammation, and blood pressure level]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011; 17 (3): 229–235. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-tolschiny-kompleksa-intima-media-sonnyh-arteriy-sosud-istogo-mikrovospaleniya-i-urovnya-arterialnogo-davleniya/viewer> (in Russian).
23. Ryabikov A.N., Guseva V.P., Voronina E.V. et al. [An association between echocardiographic left ventricle longitudinal strain and hypertension in general population depending on blood pressure control]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25 (6): 653–664. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664 (in Russian).

Received: August 13, 2020

Accepted for publication: September 21, 2020

Информация об авторах / Author Information

Медведев Александр Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: alexmedved_1@mail.ru

Alexander V. Medvedev, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: alexmedved_1@mail.ru

Абубикиров Анвер Фатикович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: abubik_1@mail.ru

Anver F. Abubikirov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: abubik_1@mail.ru

ment, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: abubik_1@mail.ru

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

Anna S. Zaitseva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru

Мазаева Лариса Алексеевна — к. м. н., 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: lara.mazaeva@yandex.ru

Larisa A. Mazaeva, Candidate of Medicine, Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н. ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Natalia N. Makaryants, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных

методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/000-002-1908-5601>)

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/000-002-1908-5601>)

Шмелева Наталья Михайловна — 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: eishmelev@mail.ru

Natalia M. Shmeleva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Участие авторов

Медведев А.В., Абукиров А.Ф., Мазеева Л.А., Шмелева Н.М. — сбор и обработка материала, написание текста (50 %)

Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И. — написание и редактирование текста (50 %)

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

Authors Contribution

Medvedev A.V., Abubikirov A.F., Mazaeva L.A., Shmeleva N.M. — collection and processing of the material, writing the text (50%)

Zaitseva A.S., Makaryants N.N., Shmelev E.I. — writing and editing the text (50%)

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

«Табачная эпидемия» на северо-востоке России

Ю.В.Барбарук

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук: 685000, Россия, Магадан, просп. Карла Маркса, 24

Резюме

В Российской Федерации с 2004 г. предпринимаются все более активные шаги по уменьшению потребления табака, но при замерах эпидемиологической ситуации указывается на снижение эффективности антитабачных мер в ряде регионов страны. Магаданская область является одним из наиболее неблагополучных регионов России в отношении эпидемиологии табакокурения (ТК), на ее примере демонстрируются пробелы в государственной антитабачной политике. **Целью** исследования явился анализ эпидемиологии ТК в Магаданской области. **Материал и методы.** Проведен массовый опрос населения региона в возрасте от 15 лет ($n = 341$), направленный на получение общих сведений о респонденте, информации о потреблении табака, прекращении ТК, пассивном ТК, экономике, роли средств массовой информации, знаниях, отношении и восприятии аспектов, связанных с потреблением табака. Тип выборки — квотная по полу, возрасту и географическому распределению населения. **Результаты.** Показано, что 42 % населения региона старше 15 лет регулярно курят табачные изделия. Между 13 и 22 годами табачная зависимость формируется примерно у 90 % курильщиков. Модальные значения потребления — 10 или 20 сигарет в сутки. Средние траты на ТК составляют около 42 тыс. руб. в год на 1 курильщика. До $1/3$ курильщиков безуспешно пытались избавиться от зависимости в течение последнего года, около 80 % хотели бы сделать это в будущем. При этом отмечается низкий уровень осведомленности потребителей табака о способах лечения табачной зависимости. **Заключение.** Установлено, что при относительно низких издержках на потребление табака в регионах с высоким уровнем доходов населения купируется эффект от наиболее результативного метода борьбы с ТК — повышения акцизов на табачные изделия.

Ключевые слова: табачная эпидемия, зависимость, отказ от курения, население, общественное здоровье, потребление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Барбарук Ю.В. «Табачная эпидемия» на северо-востоке России. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 181–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-181-188

“Tobacco epidemic” in the North-East of Russia

Yuriy V. Barbaruk

Federal State Budgetary Institution of Science Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences: prosp. Karla Marxa 24, Magadan, 685000, Russia

Abstract

Since 2004, the Russian Federation has been taking more and more active steps to reduce tobacco consumption, but the epidemiological situation still indicates a low effectiveness of tobacco control measures in several regions of the country. Magadan Region is one of the worst in Russia on the epidemiology of tobacco; its example can show gaps in the state's tobacco control policy and help work out measures to improve the situation. **Aim.** Analysis of the tobacco epidemiology in Magadan Region. **Methods.** A wide survey of the population of the region aged over 15 was performed. A total of 341 people were involved in the survey. The collected data included general information about the respondent, information on tobacco use, tobacco cessation, secondhand smoke, the economy, the media, knowledge, attitudes and perceptions related to tobacco use. The type of the sample was quota based on gender, age and geographical distribution of the population. **Results.** The study showed that 42% of the population of the region over 15 years old used tobacco regularly. About 90% of the respondents became addicted between 13 and 22 years. The modal consumption values are 10 or 20 cigarettes per day. The average spending on tobacco is about 42 thousand Rubles per year per smoker. Up to a $1/3$ of smokers have tried but failed to give up their addiction over the previous year. At the same time, an extremely poor knowledge of the methods of anti-smoking therapy was observed. About 80% of the tobacco users would like to quit smoking in the future. **Conclusion.** The relatively small costs of tobacco expenses in regions with a high level of income hinder the most effective method of tobacco control — raising taxes on tobacco products.

Key words: tobacco epidemic, addiction, smoking cessation, population, public health, consumption.

Conflict of interest. The author declared no conflict of interest.

Funding. The study was performed without any sponsorship.

Voluntary informed consent was not issued (retrospective study).

For citation: Barbaruk Y.V. Features of tobacco epidemic in the North-East of Russia. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 181–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-181-188

В мае 2003 г. на 56-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения впервые в истории были созданы международные стандарты и руководящие принципы борьбы с потреблением табака, принявшие форму Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против табака (РКБТ).

Конвенция стала ответом на процессы глобализации в табачной индустрии, что вызвало к жизни представление о «табачной эпидемии» как о глобальном процессе. К этому времени во многих государствах уже на протяжении нескольких десятилетий проводилась самостоятельная антитабачная политика [1, 2].

В результате этих действий центр потребления табака сместился в развивающиеся страны с преимущественно невысокими показателями индекса развития человеческого потенциала, усугубляя в них инфраструктурную нагрузку на систему общественного здравоохранения [3]. В то же время в развитых странах в настоящий момент «табачная эпидемия» пошла на спад, здесь даже обсуждается возможность полного запрета продаж табачных изделий [4]. Российская Федерация включилась в активную антитабачную кампанию в 2004 г., а 11.05.08 ратифицированы положения РКБТ. К настоящему времени в России удалось добиться значимых результатов, при которых потребление табачных изделий неуклонно снижается [5].

Однако население России по-прежнему остается одним из наиболее «курящих» в мире [6], а эпидемиологическая ситуация в различных ее регионах может коренным образом различаться в связи с социокультурными аспектами потребления табака и по социально-экономическим причинам, изучать которые требуется отдельно.

В данной работе внимание акцентируется на процессе глобальной «табачной эпидемии» в Магаданской области. Такой пример может явиться референтным по отношению к другим северным и дальневосточным регионам Российской Федерации. Здесь складывается парадоксальная ситуация: в суровых эколого-климатических условиях создаются повышенные нагрузки на функциональные системы организма, при этом следует придерживаться здорового образа жизни, однако в ходе опросов населения фиксируются рекордные значения по доле потребителей табака среди взрослого населения.

Целью исследования явился анализ эпидемиологии табакокурения (ТК) в Магаданской области.

Материалы и методы

С целью выяснения особенностей развития табачной эпидемии в Магаданской области в ноябре 2018 — мае 2019 гг. проведен опрос жителей региона старше 15 лет. В рамках обследования использовалась расширенная методология, близкая к Глобальной стандартизированной методологии ВОЗ (*Global Adult Tobacco Survey* (GATS)) [7, 8] с учетом региональных особенностей (исключены неактуальные для региона вопросы).

Необходимо отметить, что в Магаданской области, а также в других отдаленных регионах России обследование GATS никогда не проводилось по причине малочисленности населения и дороговизны исследовательских процедур. В опросник включались общие сведения о респонденте, информация о потреблении табака, прекращении ТК, пассивном ТК, экономике, роли средств массовой информации, знаниях, отношении и восприятии аспектов, связанных с потреблением табака. Выборка сформирована на основе квот (квотный отбор), исходя из данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о половозрастном составе населения региона по состоянию на 2016 г. Структура выборки соот-

Таблица 1
Распределение выборки респондентов по полу и возрасту

Table 1
Distribution of respondents in the sample by gender and age

Мужчины, %	Женщины, %	Возраст, годы
8,2	14,4	55–65
8,8	9,9	45–54
12	11,4	35–44
11,7	10,8	25–34
6,4	6,4	15–24

ветствует таковой генеральной совокупности по полу и возрасту (табл. 1). В квотной выборке учитывалось географическое распределение населения в регионе (70 % — городские жители, 30 % — население поселков городского типа; сельское население малочисленно). Всего в опросе приняли участие респонденты ($n = 341$) из 4 городских округов Магаданской области, включая административный центр. Опрос проводился анонимно в очной форме в учебных заведениях, трудовых коллективах, общественных организациях и поквартально (неработающие пенсионеры).

Результаты

Установлено, что 42 % респондентов в настоящее время регулярно курят табачные изделия. В выборке оказались 133 курильщика, 77 (18 %) респондентов уже бросили курить, остальные 40 % ранее не курили регулярно. Наиболее ранний возраст начала регулярного ТК — 5 лет, наиболее поздний — 40 лет. Распределение по возрасту начала ТК является ненормальным, трехвершинным. Пики приходятся на 15, 20 лет и 22 года (рис. 1) с преобладанием первого значения. В промежутке между 13 и 22 годами табачная зависимость формируется у около 90 % курильщиков. После 26 лет начало практики регулярного ТК является уже исключением. То же можно сказать и о лицах до 12 лет включительно. Среди мужчин доля курильщиков составила 52,5 %, среди женщин — 33,1 %.

Дневное потребление сигарет респондентами имеет выраженное четырехвершинное распределение с преобладанием значений объемом 10 и 20 сигарет в день (рис. 2).

Большинство отказавшихся от табака респондентов сделали это за последние 4 года, что видно на рис. 3.

Выявлено, что 67,9 % потребителей табака в течение последнего года не пробовали отказаться от ТК. Самым популярным способом отказа от ТК является заместительная терапия, ее использовали 35 % пытавшихся отказаться от курения респондентов (13,7 % общего числа курильщиков в выборке); 25,3 % попыток отказа от табака были связаны с воздержанием от ТК (9,7 % курильщиков) (рис. 4).

Среди курящих респондентов 45,9 % намерены отказаться от ТК, но откладывают решение на не-



Рис. 1. Распределение ответов на вопрос: «В каком возрасте вы начали курить?»

Figure 1. Distribution of answers to the question: "At what age did you start tobacco smoking?"

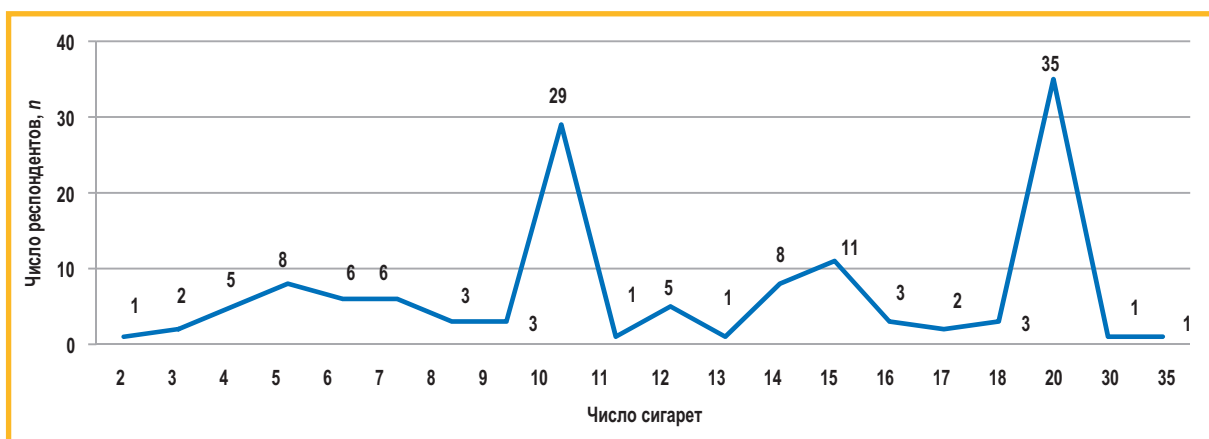


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос: «В среднем сколько сигарет, сигарилл, трубок, сигар Вы выкуриваете в день?»

Figure 2. Distribution of answers to the question: "On average, how many cigarettes, cigarillos, pipes, cigars do you smoke per day?"

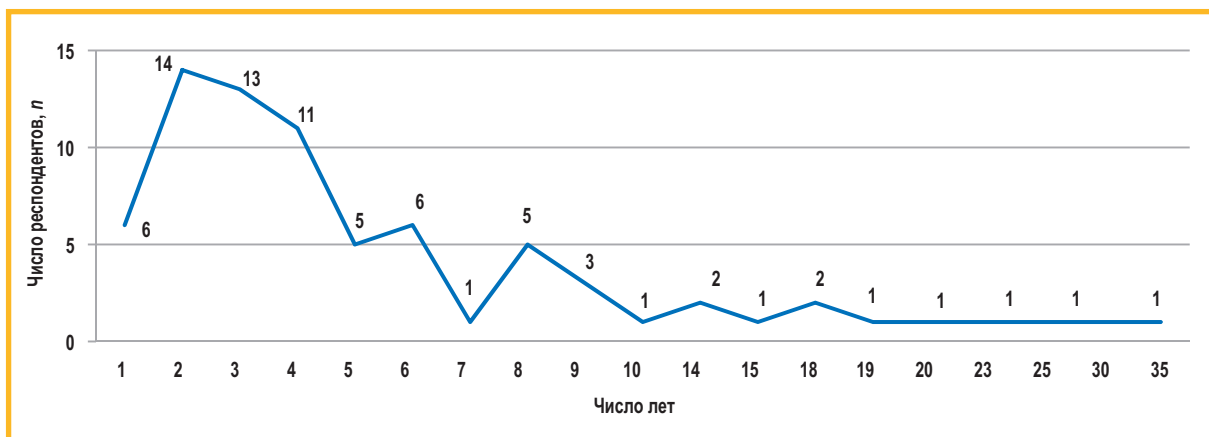


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос: «Как давно Вы бросили курить?»

Figure 3. Distribution of answers to the question: "How long ago did you give up smoking?"

определенную перспективу, 20,7 % продолжают надеяться отказаться от ТК в течение ближайшего года, еще 14,8 % уверены, что бросят курить уже в течение следующего месяца. При этом 18,5 % курильщиков вообще не намерены когда-либо отказываться от ТК (рис. 5).

В совокупности в первый час после утреннего пробуждения курят 69,7 % опрошенных. Наиболее популярный ответ (37,8 % респондентов) — «от 5 до 30 мин» (рис. 6).

Предупреждающие изображения о вреде табака не заставили бы задуматься об отказе от ТК 51,8 % курящих респондентов, 38 % ответили утвердительно, 10,2 % затруднились с ответом. Отдельные курильщики в ходе опроса отмечали, что заклеивают графические предупреждения на упаковках с табаком,



Рис. 4. Распределение ответов на вопрос: «Пробовали ли Вы в течение прошедшего года какой-либо из способов отказать от курения?»; %

Figure 4. Distribution of answers to the question: “Did you try any of the methods of smoking cessation during the previous year?”; %

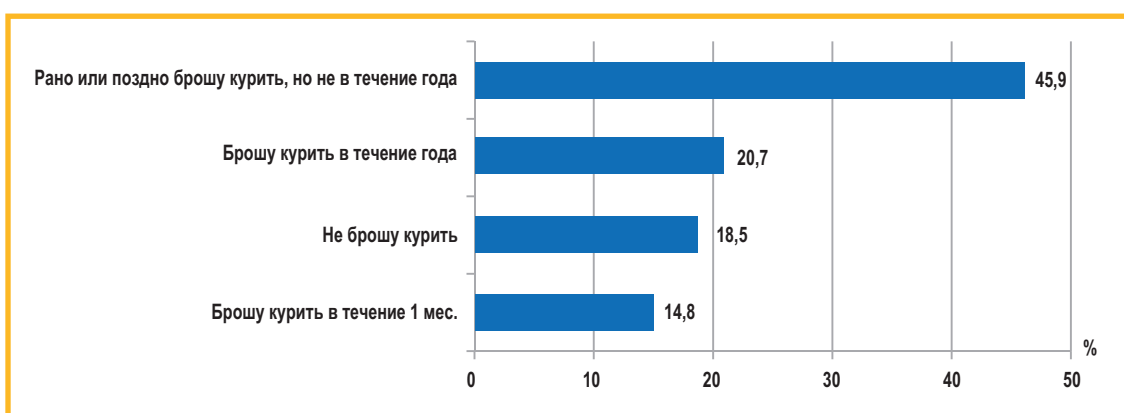


Рис. 5. Распределение ответов на вопрос: «Какое из утверждений наилучшим образом описывает Ваши мысли об отказе от курения?»; %

Figure 5. Distribution of answers to the question: “Which of the following statements would describe your thoughts of giving up smoking best?”; %

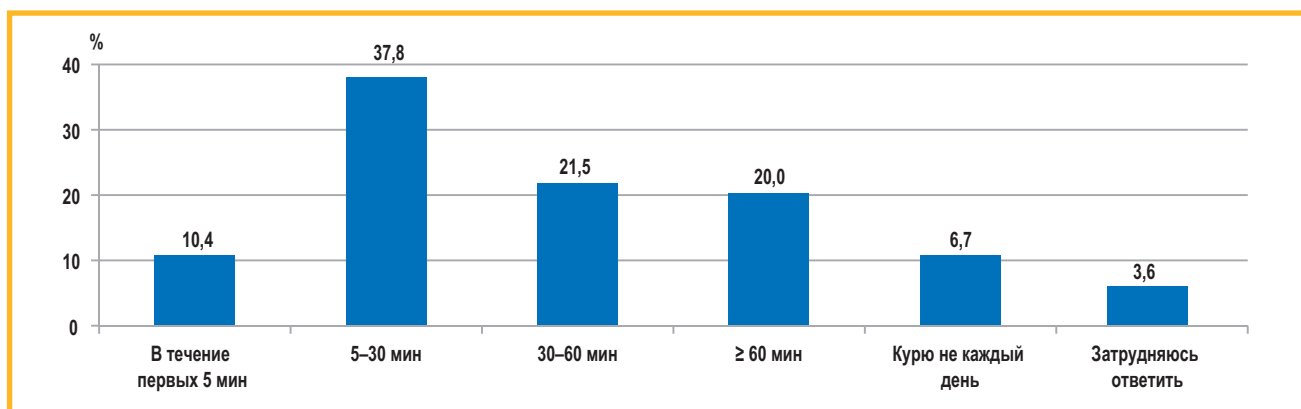


Рис. 6. Распределение ответов на вопрос: «Если Вы курите ежедневно, то как скоро закуриваете после того, как просыпаетесь?»; %

Figure 6. Distribution of answers to the question: “If you smoke every day, how soon does your first cigarette come after you wake up?”; %

т. к. испытывают неприятные эмоции или считают, что такие изображения «программируют» потребителя на различные заболевания.

Респонденты почти в 50 % случаев отметили, что ТК дома у них строго запрещено, в 28,3 % случаев существуют определенные исключения или правила относительно ТК дома (рис. 7). Респондентам, ко-

торые ответили, что в их жилом помещении курят, задавался также вопрос о том, во всех ли комнатах разрешено курить. В 92 % случаев отмечено, что для ТК отведены специальные места.

Только 50 % респондентов отмечено, что в их квартире / доме никогда не курят, что в целом соотносится с ответами на предыдущий вопрос, но 27 % респон-

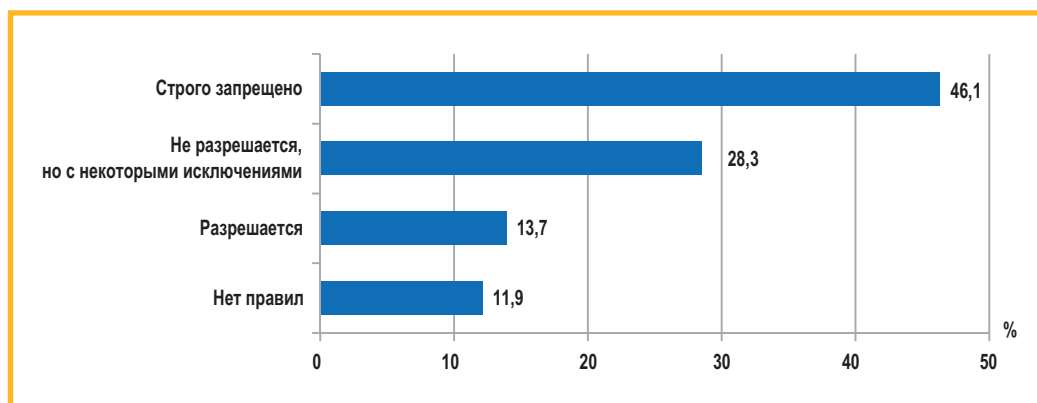


Рис. 7. Распределение ответов на вопрос: «Какое из утверждений наилучшим образом описывает правила относительно курения у Вас дома?»; %

Figure 7. Distribution of answers to the question: “Which statement would describe the rules regarding smoking in your home best?”; %

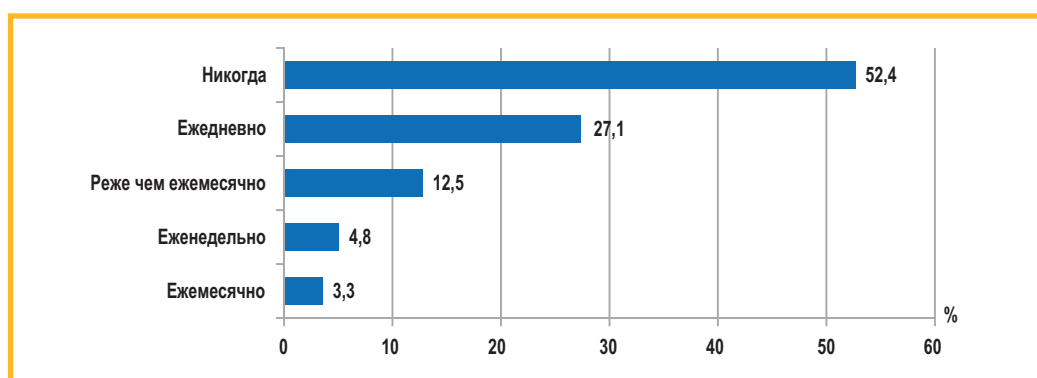


Рис. 8. Распределение ответов на вопрос: «Как часто Вы или кто-либо (гости / члены семьи) курят в квартире / доме, где вы живете?»; %

Figure 8. Distribution of answers to the question: “How often do you or someone else (guests/household members) smoke in the apartment/house where you live?”; %

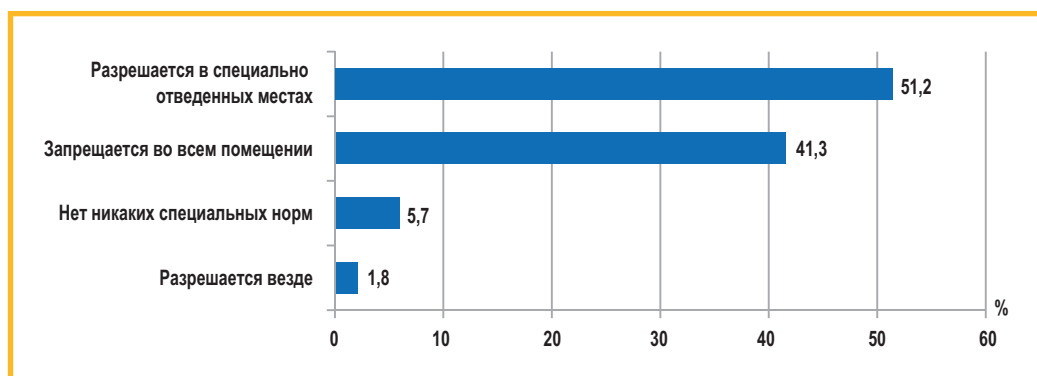


Рис. 9. Распределение ответов на вопрос: «Какое из утверждений лучше всего описывает правила курения в помещении у Вас на работе / учебе?»; %

Figure 9. Distribution of answers to the question: “Which of the statements would describe the rules of smoking indoors at your work/school best?”; %

дентов либо сами ежедневно курят на своей жилплощади, либо это делает кто-то из их родственников или гостей (рис. 8).

Только 41,3 % респондентов отметили, что ТК в местах расположения их работы или учебы (очная форма обучения) запрещено, 7,5 % респондентов сталкиваются с ситуацией, при которой никаких специальных правил ТК на работе / учебе не существует (рис. 9).

Потребители табачной продукции в регионе в среднем тратят около 810 руб. в неделю на табачные изделия, т. е. > 42 000 руб. в год (рассчитано на основе стоимости наиболее популярных по результатам опроса марок сигарет). Эта цифра не позволяет хорошо описать среднестатистического потребителя табака, т. к. распределение по количеству потребляемых сигарет в день не является нормальным, но позволяет рассчитать общие расходы на табак для всей генеральной

Таблица 2
Данные опроса населения Магаданской области о проблемах табакокурения
Table 2
Data from a survey of Magadan region population about the problems related to tobacco smoking

	Да	Нет	Затрудняюсь ответить
Вопросы для потребителей табака			
Показывались ли Вы любому медицинскому работнику (врачу) в течение последнего года?	78,8	20,4	0,8
Если показывались, советовал ли Вам профессиональный медицинский работник отказаться от ТК?	52,8	40,6	6,6
За последний месяц замечали ли Вы предупреждения о вреде ТК для здоровья на пачках сигарет?	95,6	2,9	1,5
Эти предупреждающие надписи заставили бы Вас задуматься о том, чтобы отказаться от ТК?	38,0	51,8	10,2
На употребляемых Вами сигаретах есть какие-либо пометки, указывающие на пониженную концентрацию вредных веществ?	54,5	26,1	19,4
Вопросы для всех участников опроса			
В течение прошедшего месяца курил ли кто-нибудь в помещении, где Вы работаете / учитесь?	19,9	67,5	12,6
Считаете ли Вы, что вдыхание табачного дыма вызывает серьезные заболевания у некурящих?	65,8	12,6	21,6
Считаете ли Вы, что ТК чревато серьезными заболеваниями?	83,2	6	10,8
За последний месяц замечали ли Вы информацию в СМИ относительно вреда от ТК?	52,1	31,5	16,4
Могут ли те или иные виды сигарет быть менее вредными по сравнению с другими, или же все сигареты являются одинаково вредными?	12,3	73,9	13,8
Полагаете ли Вы, что курение сигарет способствует развитию привыкания?	86	4	9,9

Примечание: ТК – табакокурение; СМИ – средства массовой информации.

совокупности, в которую входят примерно 110 000 человек. При наличии примерно 42 600 курильщиков в генеральной совокупности (42 % населения старше 15 лет) затраты на табачные изделия в регионе составляют около 1,8 млрд руб. в год.

В табл. 2 дополнительно представлены результаты опроса, касающиеся информированности населения о вреде табака, пассивном ТК и взаимодействиях курильщиков с медицинскими работниками. Как показал опрос, потребители табака в целом немного лучше осведомлены о последствиях ТК для здоровья, чем некурящие респонденты.

Обсуждение

Полученные в ходе опроса данные позволяют говорить о том, что эпидемиология ТК в регионе является одной из наиболее неблагоприятных в стране, что согласуется с результатами всероссийского исследования Росстата (2018) о доле ежедневно курящих взрослых [9]. Эпидемиологическая ситуация характеризуется также средним объемом ежедневно выкуриваемых сигарет. Наиболее часто встречавшиеся значения, вероятно, были округлены респондентами (10 и 20 сигарет в день), т. к. количество сигарет фиксировалось по субъективным ощущениям участников опроса. Два других популярных ответа – 5 и 15 сигарет в день (см. рис. 2). Доля потребителей нетрадиционных табачных продуктов при этом пока очень мала.

Бывшие и нынешние курильщики приобщились к ТК преимущественно в возрасте 13–22 лет. В связи с этим практическая значимость увеличения возрастного ценза на покупку табачных изделий уже была подтверждена в США и ряде других стран [10], 50 %

бросивших к моменту опроса курить респондентов сделали это только в течение последних 3 лет, что может указывать на высокую распространенность рецидивов ТК.

Обращает на себя внимание, что только 18,5 % курильщиков делают осознанный выбор в пользу потребления табака, в то время как остальные хотели бы в перспективе отказаться от него. О вреде ТК хорошо осведомлены как курящие, так и некурящие респонденты. При этом курильщики осведомлены также о разнообразных маркетинговых уловках производителей табака. Меры по информированию населения о вреде табака в России, как и в других странах, проводятся в рамках РКБТ, что позволяет сравнивать эффективность их реализации в различных условиях [11, 12]. По большинству аспектов информированность респондентов о вреде табака оказалась высокой. Так, ¾ респондентов уверены, что не может идти речи о том, что какие-либо виды сигарет менее вредны, чем другие. В то же время потребители табака продолжают дифференцировать сигареты по степени «крепости» и концентрации вредных веществ, несмотря на то, что производители уже > 10 лет не маркируют изделия подобным образом (запрещено действующим в РФ Техническим регламентом на табачную продукцию). Это можно объяснить как инерцией населения в восприятии отдельных табачных брендов и их суббрендов как более или менее «крепких», так и недостаточностью государственных мер по противодействию маркетинговой дифференциации продукции производителями табака [13, 14].

Информацию о влиянии ТК на здоровье эффективно доносят до населения средства массовой информации и предупреждающие изображения на пачках сигарет [15–17], но осведомленность о современных

способах лечения никотиновой зависимости остается низкой (см. рис. 4).

По результатам зарубежных исследований показано, что без активной государственной поддержки по обеспечению доступности фармакотерапии никотиновой зависимости в рамках системы первичной медико-санитарной помощи трудно добиться действенных результатов по уменьшению доли потребителей табака среди населения [18, 19]. У $\geq 1/3$ курильщиков отмечается достаточно крепкая мотивация для того, чтобы осуществить попытку избавления от табачной зависимости в течение ближайшего года или даже месяца (см. рис. 5), а около 32 % активных курильщиков в течение 1 года делали попытки отказа от табака, однако безрезультатно.

Среди взрослого населения Магаданской области доля курильщиков занимает лидирующие позиции по России, при этом широко распространено также пассивное ТК. Если 83,2 % респондентов уверены в том, что ТК вызывает серьезные заболевания (6 % респондентов отрицают вред), то так же однозначно во вреде пассивного ТК уверены уже только 65,8 % респондентов (отрицают вред 12,6 %).

Заключение

В Магаданской области, как и в ряде других северных и дальневосточных регионов страны, продемонстрирован почти вдвое более высокий уровень ТК среди населения, чем по стране в целом. Среди лиц старше 15 лет регулярно курят 42 % жителей. Высокая доля курильщиков среди населения закономерно влечет за собой не только высокую распространенность пассивного ТК, но и правовой нигилизм в отношении антитабачных мер [20]. ТК в жилом помещении, на рабочих местах и в учебных заведениях остается распространенной практикой, в которой регулярно задействованы около 50 % взрослого населения региона в статусе активных или пассивных курильщиков. В отличие от центральных регионов страны, здесь не отмечено существенных результатов по сокращению доли курильщиков среди населения [21].

Население региона хорошо информировано о рисках вреда здоровью, связанных непосредственно с ТК, но этого нельзя сказать о пассивном ТК и тем более — об эффективных методах лечения никотиновой зависимости. Курильщики используют малоэффективные методы, игнорируя психотерапию и фармакотерапию. В результате $\leq 1/3$ активных курильщиков в течение 1 года пытались отказаться от ТК и за этот же период совершили рецидив.

На основе информации респондентов о наиболее часто потребляемых табачных изделиях удалось выяснить, что только прямой совокупный ущерб от потребления табака для бюджетов домохозяйств в регионе составляет около 1,8 млрд руб. в год (в среднем — 42 тыс. руб. в год на 1 курильщика). Это значение соизмеримо со средней заработной платой в регионе за 1 мес., однако для косвенных экономических и медико-социальных потерь от ТК в регионе требуются дополнительные расчеты.

Данное исследование не было направлено на выяснение причин, по которым Магаданская область отстает от центральных регионов страны по внедрению положений Федерального закона от 23.02.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», однако при этом можно предположить, что важнейшими факторами высокой распространенности ТК в регионе, помимо социокультурных причин, являются относительная доступность табака в связи с высоким средним уровнем заработной платы относительно среднероссийских показателей [5] и недостаточность профилактических мер со стороны региональных властей.

Литература

1. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Влияние государственной политики по борьбе против табака на заболеваемость хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 519–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-519-524.
2. Navjoyt L. What will it take to stop the tobacco epidemic? *BMJ*. 2019; 365: l4285. DOI: 10.1136/bmj.l4285.
3. Shrivastava S.R., Shrivastava P.S. Exploring the issue of tobacco epidemic and impairment of lung health. *MAMC J. Med. Scie*. 2019; 5 (3): 154–155. DOI: 10.4103/mamcjm.mamcjm_71_19.
4. Smith E.A., Malone R.E. An argument for phasing out sales of cigarettes. *Tobacco Control*. 2020; 29 (6): 703–708. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055079.
5. ВЦИОМ. Здоровый образ жизни: мониторинг. 2019; (3968). Доступно на: <https://infographics.wciom.ru/theme-archive/society/religion-lifestyle/food-diet/article/zdorovyi-obraz-zhizni-monitoring-1.html> [Дата обращения: 21.01.21].
6. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf?sequence=1> [Accessed: January 21, 2021].
7. Sadykova J., Yakhiyayeva T., Kalmatayeva Zh. Tobacco epidemic trend among Almaty teenagers. *Tob. Prev. Cessation*. 2018; 4 (Suppl.): A127. DOI: 10.18332/tpc/91512.
8. Palipudi K.M., Morton J., Hsia J. et al. Methodology of the global adult tobacco survey — 2008–2010. *Glob. Health Promot*. 2016; 23 (2, Suppl.): 3–23. DOI: 10.1177/1757975913499800.
9. Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения состояния здоровья населения в 2018 г. Росстат. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect [Accessed: January 21, 2021].
10. Dijk S., Lok P. Banning tobacco sales to under 21s reduces smoking, study finds. *BMJ*. 2019; 366: l4956. DOI: 10.1136/bmj.l4956.
11. Rimmer M. The global tobacco epidemic, the plain packaging of tobacco products, and the World Trade Organization. *QUT Law Review*. 2018; 17 (2): 131–160. DOI: 10.5204/qutlr.v17i2.695.
12. Kotnowski K., Hammond D. The impact of cigarette pack shape, size and opening: evidence from tobacco company documents. *Addiction*. 2013; 108 (9): 1658–1668. DOI: 10.1111/add.12183.
13. Kozlowski L.T., Sweanor D. Withholding differential risk information on legal consumer nicotine/tobacco products: The public health ethics of health information quarantines. *Int. J. Drug Policy*. 2016; 32: 17–23. DOI: 10.1016/j.drugpo.2016.03.014.
14. Munafò M. Are e-cigarettes tobacco products? *Nicotine Tob. Res*. 2018; 21 (3): 267. DOI: 10.1093/ntr/nty130.
15. Hall M.G., Peebles K., Bach L.E. et al. Social interactions sparked by pictorial warnings on cigarette packs. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (10): 13195–13208. DOI: 10.3390/ijerph121013195.
16. Hammond D., Reid J.L., Driezen P., Boudreau C. Pictorial health warnings on cigarette packs in the United States: an experimental evaluation of the proposed FDA warnings. *Nicotine Tob. Res*. 2013; 15 (1): 93–102. DOI: 10.1093/ntr/nts094.

17. Guydish J., Tajima B., Le T. et al. Do cigarette graphic warnings encourage smokers to attend a smoking cessation programme: a quasi-experimental study. *Tob. Control*. 2018; 27 (1): 43–49. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053207.
18. AlMulla A., Hassan-Yassoub N., Fu D. et al. Smoking cessation services in the Eastern Mediterranean region: highlights and findings from the WHO report on the global tobacco epidemic 2019. *East. Mediterr. Health J.* 2020; 26 (1): 110–115. DOI: 10.26719/2020.26.1.110.
19. Ghebreyesus T.A. Progress in beating the tobacco epidemic. *Lancet*. 2019; 394 (10198): 548–549. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31730-1.
20. Yang G. Tobacco epidemic and health risk in the Chinese population. Tobacco Control in China. Singapore: Springer; 2018. DOI: 10.1007/978-981-10-8315-0.
21. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 179–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-18.
8. Palipudi K.M., Morton J., Hsia J. et al. Methodology of the global adult tobacco survey – 2008–2010. *Glob. Health Promot.* 2016; 23 (2, Suppl.): 3–23. DOI: 10.1177/1757975913499800.
9. Federal State Statistics Service. [Results of sample observation of the health status of the population in 2018 Russian statistics]. Available at: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect [Accessed: January 21, 2021] (in Russian).
10. Dijk S., Lok P. Banning tobacco sales to under 21s reduces smoking, study finds. *BMJ*. 2019; 366: 14956. DOI: 10.1136/bmj.14956.
11. Rimmer M. The global tobacco epidemic, the plain packaging of tobacco products, and the World Trade Organization. *QUT Law Review*. 2018; 17 (2): 131–160. DOI: 10.5204/qutlr.v17i2.695.
12. Kotnowski K., Hammond D. The impact of cigarette pack shape, size and opening: evidence from tobacco company documents. *Addiction*. 2013; 108 (9): 1658–1668. DOI: 10.1111/add.12183.
13. Kozlowski L.T., Sweanor D. Withholding differential risk information on legal consumer nicotine/tobacco products: The public health ethics of health information quarantines. *Int. J. Drug Policy*. 2016; 32: 17–23. DOI: 10.1016/j.drugpo.2016.03.014.
14. Munafo M. Are e-cigarettes tobacco products? *Nicotine Tob. Res.* 2018; 21 (3): 267. DOI: 10.1093/ntr/nty130.
15. Hall M.G., Peebles K., Bach L.E. et al. Social interactions sparked by pictorial warnings on cigarette packs. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (10): 13195–13208. DOI: 10.3390/ijerph121013195.
16. Hammond D., Reid J.L., Driezen P., Boudreau C. Pictorial health warnings on cigarette packs in the United States: an experimental evaluation of the proposed FDA warnings. *Nicotine Tob. Res.* 2013; 15 (1): 93–102. DOI: 10.1093/ntr/nts094.
17. Guydish J., Tajima B., Le T. et al. Do cigarette graphic warnings encourage smokers to attend a smoking cessation programme: a quasi-experimental study. *Tob. Control*. 2018; 27 (1): 43–49. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053207.
18. AlMulla A., Hassan-Yassoub N., Fu D. et al. Smoking cessation services in the Eastern Mediterranean region: highlights and findings from the WHO report on the global tobacco epidemic 2019. *East. Mediterr. Health J.* 2020; 26 (1): 110–115. DOI: 10.26719/2020.26.1.110.
19. Ghebreyesus T.A. Progress in beating the tobacco epidemic. *Lancet*. 2019; 394 (10198): 548–549. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31730-1.
20. Yang G. Tobacco epidemic and health risk in the Chinese population. Tobacco Control in China. Singapore: Springer; 2018. DOI: 10.1007/978-981-10-8315-0.
21. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O., Donitova V.V. [Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015)]. *Pulmonologiya*. 2017; 27 (2): 179–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186 (in Russian).

Поступила: 18.02.21
Принята к печати: 04.06.21

References

1. Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M. et al. [An impact of the governmental tobacco control policy on chronic bronchitis incidence in the Russian Federation]. *Pulmonologiya*. 2019; 29 (5): 519–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-519-524 (in Russian).
2. Navjoyt L. What will it take to stop the tobacco epidemic? *BMJ*. 2019; 365: 14285. DOI: 10.1136/bmj.14285.
3. Shrivastava S.R., Shrivastava P.S. Exploring the issue of tobacco epidemic and impairment of lung health. *MAMC J. Med. Scie.* 2019; 5 (3): 154–155. DOI: 10.4103/mamcjms.mamcjms_71_19.
4. Smith E.A., Malone R.E. An argument for phasing out sales of cigarettes. *Tobacco Control*. 2020; 29 (6): 703–708. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055079.
5. WCIOM. [Healthy lifestyle: monitoring.] 2019; (3968). Available at: <https://infographics.wciom.ru/theme-archive/society/religion-lifestyle/food-diet/article/zdoroviy-obraz-zhizni-monitoring-1.html> [Accessed: January 21, 2021] (in Russian).
6. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf?sequence=1> [Accessed: January 21, 2021].
7. Sadykova J., Yakhiyayeva T., Kalmatayeva Zh. Tobacco epidemic trend among Almaty teenagers. *Tob. Prev. Cessation*. 2018; 4 (Suppl.): A127. DOI: 10.18332/tpc/91512.
8. Palipudi K.M., Morton J., Hsia J. et al. Methodology of the global adult tobacco survey – 2008–2010. *Glob. Health Promot.* 2016; 23 (2, Suppl.): 3–23. DOI: 10.1177/1757975913499800.
9. Federal State Statistics Service. [Results of sample observation of the health status of the population in 2018 Russian statistics]. Available at: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect [Accessed: January 21, 2021] (in Russian).
10. Dijk S., Lok P. Banning tobacco sales to under 21s reduces smoking, study finds. *BMJ*. 2019; 366: 14956. DOI: 10.1136/bmj.14956.
11. Rimmer M. The global tobacco epidemic, the plain packaging of tobacco products, and the World Trade Organization. *QUT Law Review*. 2018; 17 (2): 131–160. DOI: 10.5204/qutlr.v17i2.695.
12. Kotnowski K., Hammond D. The impact of cigarette pack shape, size and opening: evidence from tobacco company documents. *Addiction*. 2013; 108 (9): 1658–1668. DOI: 10.1111/add.12183.
13. Kozlowski L.T., Sweanor D. Withholding differential risk information on legal consumer nicotine/tobacco products: The public health ethics of health information quarantines. *Int. J. Drug Policy*. 2016; 32: 17–23. DOI: 10.1016/j.drugpo.2016.03.014.
14. Munafo M. Are e-cigarettes tobacco products? *Nicotine Tob. Res.* 2018; 21 (3): 267. DOI: 10.1093/ntr/nty130.
15. Hall M.G., Peebles K., Bach L.E. et al. Social interactions sparked by pictorial warnings on cigarette packs. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (10): 13195–13208. DOI: 10.3390/ijerph121013195.
16. Hammond D., Reid J.L., Driezen P., Boudreau C. Pictorial health warnings on cigarette packs in the United States: an experimental evaluation of the proposed FDA warnings. *Nicotine Tob. Res.* 2013; 15 (1): 93–102. DOI: 10.1093/ntr/nts094.
17. Guydish J., Tajima B., Le T. et al. Do cigarette graphic warnings encourage smokers to attend a smoking cessation programme: a quasi-experimental study. *Tob. Control*. 2018; 27 (1): 43–49. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053207.
18. AlMulla A., Hassan-Yassoub N., Fu D. et al. Smoking cessation services in the Eastern Mediterranean region: highlights and findings from the WHO report on the global tobacco epidemic 2019. *East. Mediterr. Health J.* 2020; 26 (1): 110–115. DOI: 10.26719/2020.26.1.110.
19. Ghebreyesus T.A. Progress in beating the tobacco epidemic. *Lancet*. 2019; 394 (10198): 548–549. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31730-1.
20. Yang G. Tobacco epidemic and health risk in the Chinese population. Tobacco Control in China. Singapore: Springer; 2018. DOI: 10.1007/978-981-10-8315-0.
21. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O., Donitova V.V. [Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015)]. *Pulmonologiya*. 2017; 27 (2): 179–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186 (in Russian).

Received: February 18, 2021
Accepted for publication: June 04, 2021

Информация об авторах / Author Information

Барбарук Юрий Владимирович — к. филос. н., научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; тел.: (4132) 63-84-82; e-mail: barbaruk@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-7685>)

Yuriy V. Barbaruk, Candidate of Philosophy, Researcher, Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Federal State Budgetary Institution of Science Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; tel.: (4132) 63-84-82; e-mail: barbaruk@inbox.ru (SPIN-код 5574-4008, Scopus Author ID: 57215576332, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-7685>)

Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

Л.А.Шпагина, О.С.Котова , И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, Д.А.Герасименко, Е.В.Аникина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — неблагоприятное событие, связанное с прогрессированием заболевания и риском смерти. Для совершенствования терапевтической стратегии необходимо понимание фенотипов заболевания. Основными триггерами обострений ХОБЛ являются вирусная и бактериальная инфекция. **Целью** исследования явилось определение особенностей фенотипов обострений при ХОБЛ, обусловленных вирусной или бактериальной инфекцией, развившихся в условиях воздействия промышленных аэрозолей или табачного дыма. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 180$) средней и тяжелой степени, которая определялась согласно критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020–2021), госпитализированные с обострением. В зависимости от фенотипа инфекции, вызвавшей обострение, сформированы страты больных ХОБЛ, вызванной вирусной ($n = 60$), бактериальной ($n = 60$), вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, по 30 больных ХОБЛ, обусловленной табакокурением (ХОБЛ_{ТК}) и профессиональной этиологии (пХОБЛ). Вирусные обострения диагностировались методом полимеразной цепной реакции лаважной жидкости. Оценивались продолжительность госпитализации, симптомы, функция легких, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), тип воспаления. Взаимосвязи — метод пропорциональных рисков Кокса и логистическая регрессия. **Результаты.** Продолжительность госпитализации была наибольшей при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях пХОБЛ — 16,5 (14–18) и 18 (16–20) дней соответственно. Вызванные вирусом обострения при пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} отличались наибольшим коэффициентом бронходилатации — 10,9 (9,8–11,5) % и 9,2 (8,3–10,3) %, снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (DL_{CO} / V_a) — 42 (40–45) и 49 (47–52) %, увеличением СДЛА — 44 (39–45) и 33 (29–38) мм рт. ст., воспалением с эозинофилией (у 53,3 и 60,0 % больных), число эозинофилов крови составило 425 (385–527) и 350 (310–391) кл. / мкл соответственно ($p > 0,01$). Вирусно-бактериальные обострения при пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} характеризовались снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 40,2 (36,6–42,2) и 31,0 (28,1–33,6) %, DL_{CO} / V_a — 48 (44–50) и 37 (35–41) %, повышением СДЛА — 43 (38–46) и 50 (45–54) мм рт. ст., воспалением с эозинофилией и нейтрофилезом у 63,3 и 66,6 % больных соответственно ($p < 0,01$). При бактериальных обострениях наблюдались средние значения ОФВ₁, наибольшие — DL_{CO} / V_a , воспаление с нейтрофилезом — у 60,0 % больных пХОБЛ и 66,6 % больных ХОБЛ_{ТК} соответственно ($p < 0,01$). **Заключение.** Обострения ХОБЛ, обусловленной контактом с промышленными аэрозолями, вызванные вирусной инфекцией, характеризуются не только более тяжелыми функциональными нарушениями и воспалением, но и высоким уровнем эозинофилии.

Ключевые слова: профессионально обусловленная хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось на средства федерального бюджета на исполнение государственного задания № 056-00034-21-00.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 3 (2002) «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 189–198. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198

Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova , Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Dmitriy A. Gerasimenko, Ekaterina V. Anikina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Novosibirsk, Krasnyy prosp. 52, 630091, Russia

Abstract

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are associated with disease progression and increased risk of death. We need to better understand the phenotypes of AECOPD to improve treatment strategies. The main triggers of COPD exacerbations are viral and bacterial infections. **The aim** is to characterize the viral, bacterial, and viral-bacterial phenotypes of acute exacerbations in patients with COPD caused by industrial aerosol exposure or tobacco smoke. **Methods.** 180 subjects with established moderate and severe COPD who met the *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) criteria, 2020 – 2021, and were hospitalized with AECOPD, were enrolled in this prospective observational study. The virus-induced, bacteria-induced, and virus-bacteria-induced AECOPD strata ($n = 60$ each) were formed. Each stratum included 30 patients with occupational COPD and 30 patients with COPD caused by tobacco smoke. Virus-induced AECOPDs were diagnosed by PCR of bronchoalveolar fluid. Length of hospital stay, symptoms, lung function, mean pulmonary artery pressure (mPAP), and type of inflammation were assessed. Cox proportional hazard regression was used to examine the relationships. **Results.** The length of hospital stay was highest in patients with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations of occupational COPD, being equal to (Me , IQR) 16.5 (14 – 18) and 18 (16 – 20) days. The virus-induced exacerbations in occupational COPD and in COPD caused by tobacco smoke featured the highest bronchodilation coefficient, 10.9 (9.8 – 11.5)% and 9.2 (8.3 – 10.3)%, respectively, decrease in the diffusing capacity of the lungs (DL_{CO}/V_a) by 42 (40 – 45)% and 49 (47 – 52)%, increase in mPAP by 44 (39 – 45) и 33 (29 – 38) mmHg, and eosinophilic inflammation with blood eosinophil count of 425 (385 – 527) and 350 (310 – 391) cells per μl ($p > 0.01$). Virus-bacteria-induced AECOPD in occupational COPD and in COPD caused by smoke were characterized by decrease in FEV_1 by 40.2 (36.6 – 42.2)% and 31.0 (28.1 – 33.6)%, decrease in DL_{CO}/V_a by 48 (44 – 50)% and 37 (35 – 41)%, increase in mPAP by 43 (38 – 46) and 50 (45 – 54) mmHg, and eosinophilic-neutrophilic inflammation in 63.3 and 66.6% of patients. The mid-range FEV_1 , highest DL_{CO}/V_a , and neutrophilic inflammation were seen in patients with bacteria-induced AECOPD. **Conclusion.** Exacerbations of occupational COPD are characterized by more severe functional impairment and inflammation with high eosinophil count when these exacerbations have viral origin.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbations of COPD.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted at the expense of the federal budget according to the state assignment 056-00034-21-00.

Ethical review. The study was carried out in compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects stated by Declaration of Helsinki and in accordance with the ethical standards and rules prescribed by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.3, 2002 “On the conduct of biomedical research in humans”. The approval was obtained from the Novosibirsk State Medical University Institutional Review Board.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V. Virus-induced and bacteria-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease caused by industrial aerosols or tobacco smoke exposure. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 189–198 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-189-198

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является значимой проблемой современной пульмонологии в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью [1–4]. Доказанными этиологическими факторами ХОБЛ являются табачный дым и промышленные аэрозоли [3]. Обострение — это ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний [5]. Обострение является неблагоприятным событием и рассматривается в качестве основного механизма прогрессирования заболевания [6]. Тяжелые и средней тяжести обострения ХОБЛ ассоциированы с риском смерти [7, 8]. Доказаны взаимосвязи со снижением функции легких, качества жизни больных, повторными обострениями, сердечной недостаточностью и другими коморбидными состояниями [7, 9–11]. Доля больных ХОБЛ с обострениями составляет 33,7 % (данные исследования РОРЕ, Российской части) [12]. Терапия обострений ХОБЛ является достаточно сложной задачей. Несмотря на применение современных методов лечения госпитальная летальность по причине обострения сохраняется на высоком уровне и составляет от 5 до 9 % [13, 14]. Более чем у 50 % больных продолжительность стационарного лечения превышает 7 дней [15]. На современном этапе наиболее перспективным направлением оптимизации терапевтической стратегии является фенотипирование [16]. Так же, как и ХОБЛ в целом, обострения существенно различаются по клиническому течению, функции легких и исходам [17]. Прогноз клинически значимых событий, ответа на лечение позволит индивидуализировать терапевтическую стратегию, что увеличит ее эффективность. Для развития подхода,

основанного на прогнозе, необходимо изучение фенотипов обострений ХОБЛ.

Наиболее значимыми причинами обострений являются вирусная или бактериальная инфекции. Микроорганизмы модифицируют биомеханизмы воспаления [17]. В результате фенотип обострения зависит, с одной стороны, от фенотипа ХОБЛ в стабильную фазу, с другой — от триггера обострения. До 37 % обострений ХОБЛ обусловлены респираторными вирусами или вирусно-бактериальной инфекцией. Наиболее распространенными являются риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа [18].

Тем не менее данных о клинико-функциональных характеристиках, воспалении клеточного типа при вирусных или бактериальных обострениях ХОБЛ недостаточно, в т. ч. неизвестны особенности вирусных и бактериальных обострений при ХОБЛ, развившейся в условиях воздействия промышленных аэрозолей (профессиональная ХОБЛ (обусловленная воздействием промышленных аэрозолей) — пХОБЛ) в сравнении с таковой, ассоциированной с табакокурением (ХОБЛ_{ТК}).

Целью данного исследования явилось определение особенностей фенотипов обострений, обусловленных вирусной или бактериальной инфекцией, развившихся при пХОБЛ или ХОБЛ_{ТК}.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены больные ХОБЛ ($n = 180$; возраст — 45–65 лет) средней или тяжелой степени согласно критериям Глобаль-

ной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2020–2021) [5], госпитализированные с обострением ХОБЛ. Под обострением понималось ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний, продолжается > 2 суток и приводит к изменению применяемой терапии [5]. Продолжительность проспективного наблюдения составила 13 мес. после индексного обострения. В зависимости от фенотипа инфекции, вызвавшей обострение, сформированы 3 страты: вирусные ($n = 60$), бактериальные ($n = 60$) и вирусно-бактериальные ($n = 60$) обострения. В каждую из страт включали больных ХОБЛ_{ТК} ($n = 30$) и пХОБЛ ($n = 30$).

Вирусная этиология обострения определялась при исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени (РВ) на РНК риновируса, респираторно-синцициального вируса, вирусов гриппа А и В, бактериальная — на основании наличия гнойной мокроты (преобладание нейтрофильных лейкоцитов при цитологическом исследовании БАЛЖ), выявления бактериального агента культуральным методом. При одновременном выявлении в БАЛЖ генетического материала вирусов и положительных результатах бактериологического исследования случай относился к вирусно-бактериальным обострениям.

С марта 2020 г. для оценки критерия не включения больных в исследование материал орофарингеального мазка подвергался исследованию на наличие SARS-CoV-2 методом ПЦР РВ.

Критерии включения в исследование:

- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2011–2021);
- госпитализация в связи с обострением ХОБЛ;
- выявление в БАЛЖ РНК вирусов и / или положительный результат бактериологического исследования;
- наличие в медицинской карте результатов спирографии, выполненной в течение 12 мес. до скрининга, с возможностью оценки приемлемости и воспроизводимости теста, постбронходилаторные значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 30–79 % включительно;
- возраст 45–65 лет;
- в подгруппы ХОБЛ_{ТК} включены курящие и бывшие курильщики (индекс курения ≥ 10 пачко-лет) и одновременно отсутствие профессиональных рисков здоровью;
- в подгруппы пХОБЛ включены лица, представившие документацию о воздействии на рабочем месте кремнийсодержащей пыли с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК);
 - стаж работы в данных условиях ≥ 5 лет;
 - появление персистирующих респираторных симптомов и / или спирографических призна-

ков бронхообструкции через ≥ 1 год работы в данных условиях.

Критерии не включения в исследование:

- потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких до развития обострения ХОБЛ;
- другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы;
- хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе;
- выраженная деформация грудной клетки;
- пневмония в день госпитализации;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания;
- сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек (С5), цирроз печени (класс В и С по Чайлд–Пью);
- наличие признаков ХОБЛ до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей;
- паразитозы на момент скрининга;
- аллергозы в стадии обострения;
- системные заболевания крови;
- инфекция вирусом иммунодефицита человека;
- положительные результаты исследования материала орофарингеального мазка методом ПЦР РВ на РНК SARS-CoV-2 во время индексного события.

Критерии исключения из исследования:

- одновременно отрицательные результаты ПЦР РВ на респираторные вирусы;
- отрицательные результаты бактериологического исследования;
- отсутствие гнойной мокроты.

Статус курения определялся при анкетировании больных.

Гигиенический анализ условий труда выполнен в соответствии с требованиями Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Данные о фактических концентрациях компонентов промышленных аэрозолей на рабочих местах обследуемых пациентов получены при анализе представленных ими результатов специальной оценки условий труда при последнем периодическом медицинском осмотре в Центре профессиональной патологии Новосибирска (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25»).

Больные пХОБЛ работали на предприятиях машиностроения (ОКВЭД 30.20.4, 30.30) и производства стекла (ОКВЭД 23.13). Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны составляла 6,5 (3,1–6,0) мг / м³ (6,5 ПДК), максимальная разовая концентрация — 25,3 (10,2–27,0) мг / м³ (8,4 ПДК).

Характеристика больных на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Все больные получали терапию при ХОБЛ и обострении в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [6]. В группе пХОБЛ тройную терапию ингаляционными глюкокортикостероида-

Таблица 1
Характеристика больных на момент включения в исследование
Table 1
Patient characteristics at baseline

Параметр	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусно-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
Возраст, годы	51 (48–54)	53 (49–55)	56 (52–59)	58 (53–60)	50 (48–56)	52 (49–54)	0,008 ^{4, 6}
Пол, n (%):							
• мужчины	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,3)	27 (90,0)	29 (96,7)	27 (90,0)	0,446
• женщины	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	3 (10,0)	Н/п
Курящие, n (%)	10 (33,3)	30 (100,0)	11 (36,7)	30 (100,0)	9 (30,0)	30 (100,0)	0,001 ^{1, 2, 3}
Стаж курения, годы	29 (27–33)	28 (25–34)	27 (25–32)	30 (26–34)	28 (26–33)	29 (25–32)	0,528
Стаж работы, годы	18 (15–21)	Н/п	20 (17–23)	Н/п	19 (15–22)	Н/п	0,362
Продолжительность ХОБЛ, годы	11 (8–13)	10 (8–12)	13 (9–14)	11 (8–14)	12 (9–15)	11 (8–14)	0,195
ОФВ ₁ до обострения, % _{доп.}	60 (57–63)	58 (56–62)	59 (57–61)	57 (56–62)	58 (56–63)	57 (55–62)	0,471
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до обострения	0,61 (0,56–0,64)	0,57 (0,55–0,60)	0,60 (0,55–0,63)	0,58 (0,56–0,61)	0,58 (0,56–0,64)	0,58 (0,55–0,63)	0,475
Коморбидность, n (%):							
• артериальная гипертензия	7 (23,3)	6 (20,0)	6 (20,0)	8 (26,7)	8 (26,7)	7 (23,3)	0,184
• сахарный диабет	4 (13,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	Н/п
• ожирение	8 (26,7)	9 (30,0)	7 (23,3)	9 (30,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,065
• сердечная недостаточность	16 (53,3)	10 (33,3)	16 (53,3)	9 (30,0)	18 (60,0)	11 (36,7)	0,007 ^{1, 2, 3}
• ишемическая болезнь сердца	12 (40,0)	9 (30,0)	13 (43,3)	8 (26,7)	14 (46,7)	10 (33,3)	0,009 ^{1, 2, 3}

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Н/п – неприменимо; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусных обострений; ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе бактериальных обострений; ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусно-бактериальных обострений; ⁴ – пХОБЛ в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁵ – пХОБЛ в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений; ⁶ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁷ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений.

Note: significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with viral exacerbations; ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations; ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations; ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations; ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations; ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations; ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

ми (ГКС), длительно действующими β_2 -агонистами и длительно действующими М-холинолитическими препаратами получали 11 (12,2 %) больных, двойную бронходилатацию – 89 (87,8 %).

Во время обострения короткодействующие бронхолитические препараты и системные ГКС получали все больные, антибактериальную терапию – 30 (33,3 %) участников. В группе ХОБЛ_{тк} тройную терапию получали 40 (44,4 %), двойную бронходилатацию – 50 (55,6 %) больных. Во время обострения короткодействующие бронхолитические препараты и системные ГКС получали все больные, антибактериальную терапию – 30 (33,3 %) пациентов.

Фенотипы исследовались по индексному обострению. С этой целью выполнялись оценка симптомов по шкале *COPD Assessment Test* (CAT) [19], спирография с пробой с бронхолитическим препаратом – при помощи спирографа MAC2-C («Белинтелмед», Республика Беларусь) [20], бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода – методом одиночного вдоха (DL_{CO} / V_a) при помощи бодиплетизмографа *Power Cube Body* (Shiller, Германия) [21], доплер-эхокар-

диография – при помощи сканера *Mindray DC-N3*, («Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс», КНР), оценка газового состава артериальной крови – при помощи анализатора ОРТ1 (ОРТ1 Medical Systems, США), измерение сатурации кислорода, фибробронхоскопия и цитологическое исследование БАЛЖ – при помощи бронхоскопа BF-XT160 (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония), гемография.

Признаками воспаления с эозинофилией считались число эозинофилов в периферической крови > 300 клеток в 1 мкл и / или доля эозинофилов в БАЛЖ > 3 %. Признаками воспаления с нейтрофилезом считались доля нейтрофилов в БАЛЖ > 64 %, малоклеточного воспаления – содержание в БАЛЖ эозинофилов < 3 % и нейтрофилов < 64 % при отсутствии эозинофилии крови, смешанного воспаления – содержание в БАЛЖ эозинофилов > 3 % (эозинофилы крови > 300 клеток в 1 мкл), нейтрофилов > 64 % [22, 23]. Через 13 мес. повторно определялся клеточный тип воспаления.

Статистический анализ выполнен при помощи программы SPSS24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы ($p < 0,01$) рассчитывался с учетом

поправки Бонферрони для множественных сравнений ($p < 0,05$) и сравнения 2 групп. Применялись стандартные методы описательной статистики — для непрерывных переменных рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал, данные представлены в виде Me (25–75-й процентиль), для ординальных и номинальных переменных определяли доли (%). Для сравнения групп по непрерывным переменным применялся тест Крускала—Уоллиса, по качественным — критерий χ^2 . Взаимосвязи определялись методом логистической регрессии, время до повторных обострений оценивалось при помощи регрессии Кокса. Значимость отличия коэффициентов от нуля определялась при помощи статистики Вальда. Построение многофакторных моделей проводилось последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз с недостоверными весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включались следующие параметры: курение, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (переменные составляли 0 или 1), возраст.

Результаты

У пациентов с ХОБЛ установлена этиология вирусных обострений.

В группе больных пХОБЛ:

- риновирус — у 22 (73,4 %);
- респираторно-синцитиальный вирус — у 7 (23,3 %);
- вирусы гриппа — у 1 (3,3 %) пациента.

В группе больных ХОБЛ_{ТК}:

- риновирус — у 23 (76,6 %);
- респираторно-синцитиальный вирус — у 5 (16,7 %);
- вирус гриппа — у 2 (6,7 %) пациентов.

У лиц с вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ:

- РНК риновируса — у 21 (70,0 %) больного пХОБЛ и 22 (73,4 %) пациентов с ХОБЛ_{ТК};
- респираторно-синцитиальный вирус — у 8 (26,7 %) больных пХОБЛ и 7 (23,3 %) больных ХОБЛ_{ТК};
- вирусы гриппа — по 1 (3,3 %) больному пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} ($p > 0,01$).

Этиология бактериальных обострений у больных пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК}:

- *Moraxella catarrhalis* — у 5 (16,7 %) и 3 (10,0 %);
- *Haemophilus influenzae* — у 4 (13,3 %) и 9 (30 %);
- *Streptococcus pneumoniae* — у 5 (16,7 %) и 11 (36,7 %);
- *Staphylococcus aureus* (MRSS) — у 7 (23,3 %) и 5 (16,7 %);
- *S. aureus* (MRSA) — у 9 (30,0 %) и 6 (20,0 %) ($p < 0,01$);
- *Pseudomonas aeruginosa* — у 6 (20,0 %) и 5 (16,7 %);
- *Klebsiella pneumoniae* — у 4 (13,3 %) и 4 (13,3 %) ($p > 0,01$) больных соответственно.

В подгруппах вирусно-бактериальных обострений у больных пХОБЛ и ХОБЛ_{ТК} обнаружены следующие возбудители:

- *Moraxella catarrhalis* — у 6 (20,0 %) и 2 (6,7 %);
- *H. influenzae* — у 5 (16,7 %) и 11 (36,7 %);
- *S. pneumoniae* — у 6 (20,0 %) и 13 (43,3 %);
- *S. aureus* (MRSS) — у 6 (20,0 %) и 3 (10,0 %);

- *S. aureus* (MRSA) — у 11 (36,7 %) и 7 (23,3 %) ($p < 0,01$);
- *P. aeruginosa* — у 7 (23,3 %) и 8 (26,7 %);
- *K. pneumoniae* — у 4 (13,3 %) и 5 (16,7 %) ($p > 0,01$) больных соответственно.

У 36 больных выделено ≥ 2 бактериальных агентов.

Наибольшая продолжительность госпитализации отмечена у больных пХОБЛ при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях — 16,5 (14–18) и 18 (16–20) дней, тогда как при ХОБЛ_{ТК} — 13 (12–14,5) и 15 (14–16) дней соответственно ($p = 0,002$).

Результаты оценки симптомов ХОБЛ, функции легких и давления в легочной артерии во время обострения представлены в табл. 2.

Степень тяжести симптомов по САТ была выше у больных с вирусными и вирусно-бактериальными обострениями. Наиболее тяжелые симптомы наблюдалась при обострениях пХОБЛ, вызванных вирусом, а также при вирусно-бактериальных обострениях ХОБЛ_{ТК}. В подгруппах бактериальных обострений оценка по САТ была выше у больных ХОБЛ_{ТК}.

Наиболее интенсивный кашель отмечен при вирусных и вирусно-бактериальных обострениях, преимущественно при пХОБЛ. Продуктивность кашля была наибольшей в подгруппе бактериальных обострений ХОБЛ_{ТК}. Обострения пХОБЛ характеризовались небольшим объемом мокроты.

Одышка являлась основным симптомом у всех обследуемых. Бóльшая интенсивность одышки регистрировалась у больных с вирусными обострениями пХОБЛ и вирусно-бактериальными обострениями — при ХОБЛ_{ТК}.

Тяжесть бронхообструкции была выше в подгруппах вирусно-бактериальных обострений, наибольшей — при ХОБЛ_{ТК}, средние значения определялись в подгруппах бактериальных обострений, наименьшей — вирусных при таком же соотношении между этиологически обусловленными фенотипами. Отмечено увеличение обратимости бронхообструкции при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной. Более высокий коэффициент бронходилатации отмечен при пХОБЛ.

Вирусные и вирусно-бактериальные обострения характеризовались снижением уровня DL_{CO} / V_a — при вирусных обострениях выявлены меньшие значения в подгруппе пХОБЛ, при вирусно-бактериальных — в подгруппе ХОБЛ_{ТК}. Распределение значений сатурации кислорода, парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) соответствовали распределению DL_{CO} / V_a .

Систолическое давление в легочной артерии было выше в период вирусных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ. При вирусных обострениях более высокие значения установлены у больных пХОБЛ, при вирусно-бактериальных — у лиц с ХОБЛ_{ТК}.

Результаты анализа клеточного типа воспаления представлены в табл. 3.

В период обострения доля больных с эозинофилией была достоверно выше при вирусных обострениях, с нейтрофилезом — при бактериальных, с эозинофилией и нейтрофилезом — при вирусно-бактериальных

Таблица 2
Респираторные симптомы, функция легких, давление в легочной артерии во время обострения
хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Respiratory symptoms, lung function, and pulmonary artery pressure during acute exacerbations
of chronic obstructive pulmonary disease

Параметр	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусно-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
САТ, баллы	24 (22–27)	21 (19–23)	16 (13–17)	18 (15–19)	25 (24–28)	28 (26–32)	0,001 ^{1–4, 6, 7}
Вопрос 1 (кашель)	4 (3–4)	2 (2–3)	2 (1–2)	2 (1–3)	4,5 (4–5)	3 (2–3)	0,001 ^{1, 3, 4, 7}
Вопрос 2 (мокрота)	0 (0–1)	2 (1–3)	1 (1–2)	4 (3–4)	2 (1–3)	3 (2–3)	0,001 ^{1–7}
Вопрос 3 (сдавленность в грудной клетке)	4 (3–4)	3 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–2)	4 (2,5–4)	4 (3–4)	0,001 ^{1, 4, 6, 7}
Вопрос 4 (одышка)	4 (4–4,5)	3 (3–4)	3 (2–4)	2 (2–3)	3 (2–3)	4,5 (4–5)	0,001 ^{1–6}
ОФВ ₁ , % _{доп.}	52,1 (50,4–54,2)	46,3 (43,0–49,2)	45,5 (43,3–49,8)	39,1 (35,4–41,6)	40,2 (36,6–42,2)	31,0 (28,1–33,6)	0,001 ^{1–7}
Коэффициент бронходилатации, %	10,9 (9,8–11,5)	9,2 (8,3–10,3)	8,1 (6,4–9,6)	5,3 (3,0–6,5)	9,0 (8,8–10,1)	7,2 (5,2–8,4)	0,002 ^{1–7}
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,53 (0,51–0,56)	0,45 (0,43–0,48)	0,45 (0,42–0,48)	0,38 (0,36–0,42)	0,39 (0,37–0,41)	0,30 (0,27–0,32)	0,007 ^{1–7}
ЖЕЛ, % _{доп.}	98,2 (95,7–99,5)	99,5 (96,9–102,6)	99,1 (97,2–100,4)	101,6 (96,5–103,7)	98,0 (97,7–99,8)	98,7 (96,3–99,4)	0,209
DL _{CO} / V _а , % _{доп.}	42 (40–45)	49 (47–52)	51 (48–56)	60 (58–63)	48 (44–50)	37 (35–41)	0,001 ^{1–7}
СДЛА, мм рт. ст.	44 (39–45)	33 (29–38)	29 (27–32)	22 (18–24)	43 (38–46)	50 (45–54)	0,001 ^{1–4, 6, 7}
SpO ₂ в покое, %	92 (91–95)	94 (92–96)	96 (94–97)	97 (96–99)	93 (92–95)	91 (90–92)	0,008 ^{1, 3, 4, 6, 7}
PaO ₂ , мм рт. ст.	62 (56–64)	70 (65–73)	82 (75–88)	83 (76–89)	61 (55–63)	52 (48–57)	0,003 ^{1, 3, 4, 6, 7}

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; САТ (COPD assessment test) – шкала оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} / V_A – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; SpO₂ – сатурация кислорода; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусных обострений; ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе бактериальных обострений; ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусно-бактериальных обострений; ⁴ – пХОБЛ в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁵ – пХОБЛ в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений; ⁶ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и бактериальных обострений; ⁷ – ХОБЛ_{тк} в группах вирусных и вирусно-бактериальных обострений.

Note: Significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-induced exacerbations, ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations, ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations, ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations, ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

обострениях. Отмечено большее число эозинофилов крови при вирусных обострениях пХОБЛ – 425 (385–527) кл. / мкл, тогда как при ХОБЛ_{тк} – 350 (310; 391) кл. / мкл; $p = 0,001$.

Через 1 мес. после регресса обострений наблюдалось изменение клеточного типа воспаления. В сравнении со стабильной фазой в период вирусного обострения вероятность воспаления с эозинофилией у больных пХОБЛ оказалась больше в 10,3 раза (отношение шансов (ОШ) – 10,3; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 5,2–25,8; $p = 0,0002$), ХОБЛ_{тк} – в 3 раза (ОШ – 3,0; 95%-ный ДИ – 1,4–9,5; $p = 0,037$). Во время бактериального обострения вероятность воспаления с нейтрофилизом у больных пХОБЛ оказалась больше в 6,0 раз (ОШ – 6,0; 95%-ный ДИ – 2,5–9,4; $p = 0,001$); при вирусно-бактериальных обострениях по отношению к стабильной фазе вероятность смешанного обострения – больше у больных пХОБЛ в 8,6 раза (ОШ – 8,6; 95%-ный ДИ – 2,1–14,5; $p = 0,001$), у больных ХОБЛ_{тк} – в 8 раз (ОШ – 8,0; 95%-ный ДИ – 2,2–15,7; $p = 0,001$).

Методом логистической регрессии определены факторы, в наибольшей степени взаимосвязанные с вирусными обострениями ХОБЛ (табл. 4).

Обсуждение

Патогенетической основой обострения ХОБЛ может быть как модификация биомеханизмов воспаления бронхолегочной системы, так и временное увеличение активности воспаления того же паттерна, что и в стабильную фазу [5]. При развитии обострения при участии инфекционных агентов предполагается формирование отдельного фенотипа, зависящего и от эндотипа ХОБЛ, и от свойств внешнего фактора.

Известно, что обострения ХОБЛ, вызванные вирусно-бактериальной инфекцией, характеризуются большей продолжительностью и длительностью госпитализации [15, 24], что наблюдалось и в данном исследовании. Дополнительно определена еще большая продолжительность госпитализации в связи с обострением у больных пХОБЛ.

Таблица 3
Тип клеточного воспаления; n (%)
Table 3
Type of inflammation cells; n (%)

Тип воспаления	Обострения, вызванные инфекцией:						p
	вирусной		бактериальной		вирусо-бактериальной		
	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	пХОБЛ	ХОБЛ _{тк}	
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
Во время обострения							
Эозинофилия	16 (53,3)	18 (60,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	0,005 ⁴⁻⁷
Нейтрофилез	9 (30,0)	7 (23,3)	18 (60,0)	20 (66,6)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,004 ^{4, 6}
Эозинофилия и нейтрофилез	5 (16,7)	5 (16,7)	7 (23,3)	5 (16,7)	19 (63,3)	20 (66,6)	0,002 ^{5, 7}
Через 1 мес. после обострения в стабильную фазу болезни							
Эозинофилия	3 (10,0)	10 (33,3)	1 (3,3)	9 (30,0)	0 (0)	8 (26,7)	н/п
Нейтрофилез	5 (16,7)	14 (46,7)	6 (20,0)	17 (56,7)	4 (13,3)	15 (50,0)	н/п
Эозинофилия и нейтрофилез	0 (0)	5 (16,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	н/п
Малоклеточное воспаление	22 (73,3)	1 (3,3)	21 (70,0)	2 (6,7)	21 (70,0))	1 (3,3)	н/п

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; н/п – неприменимо; достоверность различий между подгруппами: ¹ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусных обострений, ² – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе бактериальных обострений, ³ – пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} в группе вирусо-бактериальных обострений, ⁴ – пХОБЛ групп вирусных и бактериальных обострений, ⁵ – пХОБЛ групп вирусных и вирусо-бактериальных обострений, ⁶ – ХОБЛ_{тк} вирусных и бактериальных обострений, ⁷ – ХОБЛ_{тк} вирусных и вирусо-бактериальных обострений.

Note: significance of differences between the subgroups: ¹ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-induced exacerbations, ² – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with bacteria-induced exacerbations, ³ – occupational COPD and COPD caused by tobacco smoke in the group with virus-bacteria-induced exacerbations, ⁴ – occupational COPD in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁵ – occupational COPD in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations, ⁶ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and bacteria-induced exacerbations, ⁷ – COPD caused by tobacco smoke in the groups with virus-induced and virus-bacteria-induced exacerbations.

Таблица 4
Результаты многофакторного анализа фенотипов обострений хронической обструктивной болезни легких
Table 4
Multiply logistic regression results for various phenotypes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

пХОБЛ	ОШ (95%-ный ДИ)	p	ХОБЛ _{тк}	ОШ (95%-ный ДИ)	p
Вирусные обострения					
Воспаление с эозинофилией	2,01 (1,19–6,32)	0,001	Воспаление с эозинофилией	3,52 (2,05–10,48)	0,001
DL _{CO} / V _a , %	0,89 (0,42–0,98)	0,03	Коэффициент бронходилатации, %	1,17 (1,05–4,01)	0,005
Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны, мг / м ³	1,26 (1,08–4,36)	0,015	Стаж курения, годы	1,12 (1,03–4,05)	0,010
Бактериальные обострения					
Воспаление с нейтрофилезом	2,24 (1,47–4,22)	0,025	Воспаление с нейтрофилезом	4,01 (1,99–9,35)	0,018
			DL _{CO} / V _a , % _{допк.}	1,16 (1,03–2,74)	0,003
Вирусо-бактериальные обострения					
Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом	2,97 (1,51–8,16)	0,032	Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом	4,05 (2,10–7,93)	0,021
Стаж работы, годы	1,11 (1,01–7,46)	0,001	ОФВ ₁ , %	0,86 (0,42–0,97)	
			Стаж курения	1,20 (1,05–3,16)	0,007

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Одновременно, по данным ряда работ, указывается на отсутствие отличий вирусных обострений по потребности в респираторной поддержке [24]. Ранее опубликованы данные о тяжести бронхообструкции при вирусо-бактериальных обострениях, снижении DL_{CO} при обострениях, ассоциированных с инфекцией [25]. По результатам настоящей работы определены

большая тяжесть симптомов и нарушения функции легких при вирусных и вирусо-бактериальных обострениях. Дополнительно выявлены различия фенотипов обострений при пХОБЛ и ХОБЛ_{тк} (табл. 5).

Согласно полученным результатам, выдвинуто предположение о вовлечении в процесс воспаления легочной паренхимы при вирусных обострениях. В та-

Таблица 5
Фенотипы обострений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от триггера и фенотипа в стабильную фазу

Table 5
Phenotypes of COPD exacerbations depending on the trigger and phenotype in the stable phase

Обострения:		
вирусные	бактериальные	вирусо-бактериальные
Длительные госпитализации	Продуктивный кашель	Длительные госпитализации
Тяжелая одышка, интенсивный сухой кашель	Средние значения ОФВ ₁	Тяжелая одышка, интенсивный кашель (малопродуктивный при пХОБЛ)
Обратимость бронхообструкции	Умеренное снижение DL _{CO} / V _a	Тяжелая бронхообструкция
Снижение DL _{CO} / V _a	Нет обратимости бронхообструкции	Снижение DL _{CO} / V _a
Гипоксемия	Нет легочной гипертензии	Гипоксемия
Легочная гипертензия		Легочная гипертензия
Больше при пХОБЛ		Больше при ХОБЛ _{тк}
Воспаление с эозинофилией	Воспаление с нейтрофилезом	Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ, обусловленная табакокурением; пХОБЛ – профессиональная ХОБЛ, обусловленная воздействием промышленных аэрозолей; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем.

ком случае бо́льшая выраженность снижения DL_{CO} и гипоксемии при пХОБЛ может быть связана с особенностями фенотипа в стабильную фазу – выраженным интерстициальным компонентом [26]. Преимущественное снижение DL_{CO} / V_a у больных ХОБЛ_{тк} при вирусо-бактериальных обострениях объясняется сочетанием тяжелой бронхообструкции и вероятным интерстициальным компонентом, связанным с вирусным поражением.

Клиническая картина вирусных обострений пХОБЛ отличалась тяжелой одышкой и интенсивным сухим кашлем. Результаты наблюдения согласуются с установленным фактом атрофии слизистой оболочки бронхов при воздействии промышленных аэрозолей [26].

В подгруппе вирусных обострений ХОБЛ преобладало воспаление с эозинофилией. С учетом известных данных результат может быть объяснен особенностями иммунного ответа на вирус. При вирусной инфекции увеличивается число врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), также участвующих в патогенезе ХОБЛ. Клетками-эффекторами воспаления, ассоциированного с ILC2, являются эозинофилы [27]. Для риновирусной инфекции характерен высокий уровень CCL5 – белка, участвующего в воспалении при ХОБЛ и маркера воспаления с эозинофилией [28]. При этом вопрос об ассоциации вирусных обострений ХОБЛ с увеличением эозинофилов в мокроте (БАЛЖ) нельзя признать окончательно решенным. Так, по данным одноцентрового исследования J.G.Jang et al., вирус-позитивные обострения ХОБЛ (n = 108) характеризовались, наоборот, высоким уровнем нейтрофилов и С-реактивного белка крови, что говорит о возможной гетерогенности иммунного ответа на разные вирусы [29].

Заключение

По результатам многофакторного анализа определены различия предикторов в зависимости от этиологии

обострения ХОБЛ и фенотипа заболевания в стабильную фазу.

Клинические проявления бактериальных обострений отличались кашлем с мокротой и наименьшими изменениями функции легких, а также необратимой бронхообструкцией. Наибольшие показатели DL_{CO} / V_a установлены при бактериальных обострениях. Как и ожидалось, наиболее распространенным явился нейтрофильный тип воспаления.

Обострения ХОБЛ, обусловленной контактом с промышленными аэрозолями, вызванные вирусной инфекцией, характеризуются не только более тяжелыми функциональными нарушениями и воспалением, но и высоким уровнем эозинофилии.

Литература

- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
- Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- INME. GBD Compare | Viz Hub. Available at: <https://vizhub.health-data.org/gbd-compare/> [Assessed: July 13, 2021].
- Gerayeli FV, Milne S, Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
- 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/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Assessed: July 13, 2021].
- Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.

8. Naya I.P., Tombs L., Muellerova H. et al. Long-term outcomes following first short-term clinically important deterioration in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-018-0928-3.
9. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P. et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020; 75 (9): 744–753. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457.
10. Sato M., Chubachi S., Sasaki M. et al. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1269–1278. DOI: 10.2147/COPD.S105454.
11. Westerik J.A.M., Metting E.I., van Boven J.F.M. et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2.
12. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология.* 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52.
13. 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.
14. Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic value of neutrophil: lymphocyte and platelet: Lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 2839–2848. DOI: 10.2147/IJGM.S312045.
15. Crisafulli E., Ielpo A., Barbeta E. et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 261. DOI: 10.1186/s12931-018-0951-4.
16. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L. et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J. Pathol.* 2020; 250 (5): 624–635. DOI: 10.1002/path.5364.
17. Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R. et al. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir. Med.* 2020; 167: 105979. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105979.
18. Jafarnejad H., Moghooei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
19. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
20. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
21. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
22. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 731–741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
23. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1043–1052. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.042.
24. Gunasekaran K., Ahmad M., Rehman S. et al. Impact of a positive viral polymerase chain reaction on outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (21): 8072. DOI: 10.3390/ijerph17218072.
25. Wilkinson T.M.A., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129 (2): 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.
26. Шпагина Л.А., Котова О.С., Сараскина Л.Е., Ермакова М.А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45.
27. Fonseca W., Lukacs N.W., Elesela S., Malinczak C.A. Role of ILC2 in viral-induced lung pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 675169. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675169.
28. Wronski S., Beinke S., Obernolte H. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic COPD and asthma gene signatures. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021; 65 (5): 544–554. DOI: 10.1165/rmb.2020-0337OC.
29. Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1265–1273. DOI: 10.2147/COPD.S306916.

Поступила: 08.09.21
Принята к печати: 27.11.21

References

1. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. INME. GBD Compare | Viz Hub. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Assessed: July 13, 2021].
4. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
5. 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/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMVP.pdf [Assessed: July 13, 2021].
6. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
7. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
8. Naya I.P., Tombs L., Muellerova H. et al. Long-term outcomes following first short-term clinically important deterioration in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-018-0928-3.
9. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P. et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020; 75 (9): 744–753. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457.
10. Sato M., Chubachi S., Sasaki M. et al. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1269–1278. DOI: 10.2147/COPD.S105454.
11. Westerik J.A.M., Metting E.I., van Boven J.F.M. et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2.
12. Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N. et al. [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52 (in Russian).
13. So 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).
14. Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic value of neutrophil: lymphocyte and platelet: Lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 2839–2848. DOI: 10.2147/IJGM.S312045.
15. Crisafulli E., Ielpo A., Barbeta E. et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 261. DOI: 10.1186/s12931-018-0951-4.
16. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L. et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from

- disease mechanisms to precision medicine. *J. Pathol.* 2020; 250 (5): 624–635. DOI: 10.1002/path.5364.
17. Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R. et al. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir. Med.* 2020; 167: 105979. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105979.
 18. Jafarinejad H., Moghoofei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
 19. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
 20. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
 21. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
 22. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 731–741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
 23. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1043–1052. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.042.
 24. Gunasekaran K., Ahmad M., Rehman S. et al. Impact of a positive viral polymerase chain reaction on outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (21): 8072. DOI: 10.3390/ijerph17218072.
 25. Wilkinson T.M.A., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129 (2): 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.
 26. Shpagina L.A., Kotova O.S., Saraskina L.E., Ermakova M.A. et al. [Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45 (in Russian).
 27. Fonseca W., Lukacs N.W., Elesela S., Malinczak C.A. Role of ILC2 in viral-induced lung pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 675169. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675169.
 28. Wronski S., Beinke S., Obernolte H. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic COPD and asthma gene signatures. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2021; 65 (5): 544–554. DOI: 10.1165/rmb.2020-0337OC.
 29. Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1265–1273. DOI: 10.2147/COPD.S306916.

Received: September 08, 2021

Accepted for publication: November 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Lyubov A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, head of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Olga S. Kotova, Doctor of Medicine, Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Шпагин Илья Семенович — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medicine, Assistant Professor of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Кузнецова Галина Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, Candidate of Medicine, Assistant of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Герасименко Дмитрий Алексеевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>)

Dmitrij A. Gerasimenko, graduate student of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>)

Аникина Екатерина Валентиновна — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Ekaterina V. Anikina, graduate student of the internal medicine and rehabilitation department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Участие авторов

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования
Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. — сбор и обработка материала
Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. — написание текста
Шпагина Л.А. — утверждение итогового варианта рукописи
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shpagina L.A. — concept and design of the study
Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V. — data collection, analysis and interpretation
Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. — writing the text
Shpagina L.A. — approval of the final version of the manuscript
 All authors made a significant contribution to conduction of the study and preparation of the article, had read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия)

М.С.Нашатырева, И.Н.Трофименко , Б.А.Черняк

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, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – обширная гетерогенная группа нозологий, различных по многим параметрам, но имеющих близкие патофизиологические механизмы развития воспаления и / или фиброза легких. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП), ИЗЛ, связанные с аутоиммунными нарушениями (ассоциированные преимущественно с системной склеродермией (ССД) и ревматоидным артритом (РА)), пневмоконииозы и некоторые другие заболевания могут сопровождаться формированием легочного фиброза (ЛФ), течение которого в ряде случаев прогрессирует на фоне проводимой традиционной противовоспалительной терапии. В настоящее время общепринятые критерии диагностики фиброзирующих и прогрессирующих ИЗЛ отсутствуют, а сведения о частоте этих состояний ограничены. **Целью** исследования явилось изучение структуры фиброзирующих ИЗЛ и частоты прогрессирующего фиброзирующего фенотипа (ПФФ) по данным регистра больных ИЗЛ ($n = 270$), проживающих в Иркутске (Россия). **Материалы и методы.** На 1-м этапе исследования во все лечебные учреждения Иркутска разосланы информационные письма с рекомендациями о направлении на консультацию всех пациентов с ИЗЛ. На 2-м этапе каждый случай ИЗЛ верифицировался коллегиально. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у всех больных ($n = 270$) проанализированы клинико-анамнестические, функциональные и гистологические данные, на основании которых сформирован регистр пациентов с ИЗЛ. Срок наблюдения составил 1–5 лет. **Результаты.** По результатам комплексной оценки по данным КТВР признаки ЛФ выявлены у 104 (38,5 %) пациентов. Фиброзирующее течение отмечено у 100 % больных ИЛФ и ИЗЛ, ассоциированных с ССД, у 90,9 % – с ХГП, у 71,4 % – с НСИП, у 60 % – с РА. ПФФ диагностирован у 61 пациента (22,6 % всех случаев ИЗЛ и 58,6 % – фиброзирующих ИЗЛ). ПФФ отмечен у 100 % пациентов с ИЛФ; 5-летний уровень смертности при ИЗЛ с ПФФ составил 55,5 %. **Заключение.** В случае ПФФ эволюция ИЗЛ утрачивает нозологическую специфичность, приобретая сходство с ИЛФ. Учитывая высокий уровень смертности, с целью своевременного назначения антифибротической терапии необходимо активно и как можно раньше выявлять ПФФ широкого спектра ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз, прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований 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 (Протокол № 9 от 29.11.18).

У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия). *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 199–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207

Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia)

Maria S. Nashatyreva, Irina N. Trofimenko , Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

The Interstitial lung diseases (ILD) are a wide heterogeneous group of disorders, different in many parameters, however having similar pathophysiological mechanisms. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP), ILD associated with autoimmune disorders (predominantly systemic sclerosis (SSc ILD) and rheumatoid arthritis (RA ILD), and other diseases may be accompanied by the formation of pulmonary fibrosis. Currently there are no generally accepted criteria for the fibrosing and progressive fibrosing ILD, and the information on the frequency of these conditions is limited. The study **aims** to research the structure of fibrosing ILD and the frequency of the progressive fibrosing phenotype (PFP) according to the register of patients with ILD in Irkutsk, Russia. **Methods.** At the first stage information letters were sent to all medical institutions of Irkutsk with recommendations on all referral patients with ILD for further examination. At the second stage, each ILD case was verified collegially ($n = 270$). All patients' data were analysed in terms of clinical, functional, radiological and histological aspects. A register of ILD patients was formed based on this analysis. The follow-up period was 1 to 5 years. **Results.** According to the results of a comprehensive assessment, HRCT signs of pulmonary fibrosis were detected by 104 patients (38.5%). fibrosing course

was observed in 100% IPF and SSc ILD, in 90.9% of CHP, 71.4% of NSIP and 60% of RA ILD. 61 patients (22.6% of all ILD cases, 58.6% of fibrosing ILD) was diagnosed with PFP. The 5-year mortality for PFP ILD was 55.5%. **Conclusion.** In the case of a PFP development, the evolution of ILD loses its nosological specificity, acquiring similarity with IPF. Due to the high mortality rate, it is necessary to actively identify the progressive fibrosing course of a wide range of ILD and to prescribe an antifibrotic therapy in a timely manner.

Key words: interstitial lung disease; pulmonary fibrosis; progressive-fibrosing interstitial lung disease.

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

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical review. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation (Protocol No.9, November 29, 2018).

Each patient gave written informed consent to participate in the study.

For citation: Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 199–207 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) охватывают гетерогенную группу диффузных паренхиматозных процессов в легких, характеризующихся воспалением и фиброзом различной степени выраженности [1]. Принципы классификации этих заболеваний неоднократно пересматривались, затрудняя и без того непростую диагностическую работу с пациентами данной категории [2–4]. В настоящее время ИЗЛ представлены > 200 нозологиями, не однородными по этиологии, радиологическим и гистологическим паттернам, прогнозу, но имеющими схожие патофизиологические пути эволюции воспаления и / или легочного фиброза (ЛФ) [5–7].

ЛФ наблюдается при многих ИЗЛ, среди которых идиопатический ЛФ (ИЛФ) представляет классический прогрессирующий фиброзирующий вариант интерстициального поражения легких, характеризующийся быстро прогрессирующим течением заболевания и высокой смертностью [8–10]. Вместе с тем при других распространенных формах ИЗЛ, таких как неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП) и ИЗЛ, связанные с аутоиммунными нарушениями, в частности ИЗЛ, ассоциированные с ревматоидным артритом (РА) и системной склеродермией (ССД) [9, 11], пневмокониозы, также демонстрируются признаки интерстициального ЛФ, который может, как и в случае ИЛФ, прогрессировать или не прогрессировать при этих заболеваниях [12]. При прогрессирующем течении ИЗЛ подразумеваются нарастание фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, снижение функции легких при серийном мониторинге, ухудшение симптомов, качества жизни и ранняя смертность, несмотря на проводимую традиционную противовоспалительную терапию цитостатическими препаратами и / или системными глюкокортикостероидами [7, 9, 10].

Такие варианты течения ИЗЛ все чаще описываются в рамках общей терминологии «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ» или «фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом» [7, 10, 11].

Необходимо отметить, что понятие «прогрессирующее течение ИЗЛ» достаточно длительное время использовалось в клинических исследованиях, однако определения прогрессирования в контексте фиброзирующего фенотипа существенно различались.

До настоящего времени четко сформулированных критериев не представлено [13, 14].

В большинстве клинических исследований у пациентов с ИЗЛ прогрессирование заболевания определялось по снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), измеряемой как изменение от исходного уровня в миллилитрах, или как категориальное изменение (обычно $\geq 10\%$), или как сочетание категориального изменения и смертности.

Определяющим предиктором смерти у пациентов с ИЛФ является снижение ФЖЕЛ [15, 16]. По результатам ретроспективного анализа данных ряда исследований больных ИЛФ продемонстрировано, что у пациентов с абсолютным снижением ФЖЕЛ на 10–15% риск смерти был более чем в 2 раза выше, чем при снижении ФЖЕЛ < 5% (отношение рисков (ОШ) — 2,20; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,10–4,37) [16]. По данным других исследований показано, что даже при отсутствии снижения ФЖЕЛ увеличение площади фиброзных изменений по данным КТВР является прогностическим индикатором прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ [17–19].

Прогрессирование ИЗЛ также не исключается при изолированном симптоматическом ухудшении или в сочетании со снижением ФЖЕЛ или прогрессированием фиброза по данным КТВР, но для подтверждения в качестве надежного предиктора исхода прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ требуются дальнейшие исследования [1].

В недавнем исследовании INBUILD (*Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*) использовалось определение прогрессирования, основанное на выполнении ≥ 1 из критериев прогрессирования ИЗЛ, в соответствии с протоколом исследования:

- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ ^{долж.};
- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5 - < 10\%$ ^{долж.} в сочетании с ухудшением респираторных симптомов;
- относительное снижение ФЖЕЛ $\geq 5 - < 10\%$ ^{долж.} в сочетании с увеличением распространенности фиброза по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов в сочетании с увеличением распространенности фиброза по данным КТВР [11].

Считается, что при фиброзирующем ИЗЛ, независимо от потенциального этиологического триггера, повторяющиеся циклы повреждения альвеолярного

эпителия и попытки восстановления приводят к постепенному разрушению функциональной паренхимы легких и ее замещению за счет увеличения отложений нефункциональной соединительной ткани (фиброза). Такая потеря функциональных альвеол приводит к необратимому и прогрессирующему фиброобразованию, сопровождаясь дыхательной недостаточностью и ранней смертностью [20, 21].

Так, при сравнении результатов исследований INBUILD и INPULSIS (*Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) у пациентов с ИЛФ продемонстрированы сопоставимые темпы прогрессирования других фиброзирующих ИЗЛ и ИЛФ. Скорректированная средняя скорость снижения показателя ФЖЕЛ в год в исследовании INBUILD ($n = 331$) была аналогична наблюдаемой в исследовании INPULSIS ($n = 423$) ($-192,9$ и $-221,0$ мл в год соответственно; $p = 0,19$). При относительном снижении ФЖЕЛ на 52-й неделе $> 10\%$ (по данным исследований INBUILD и INPULSIS — $48,9$ и $48,7\%$ пациентов соответственно) доля умерших в течение 52 нед. по данным исследований INBUILD и INPULSIS составила $5,1$ и $7,8\%$ соответственно [22].

Учитывая клиническое и патофизиологическое сходство между прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ и ИЛФ, высказано предположение о потенциальной эффективности антифибротической терапии у пациентов этой категории [23].

В последние годы эффективность ингибитора тирозинкиназ нинтеданиба продемонстрирована не только у больных ИЛФ, но и при ИЗЛ, ассоциированных с ССД, и широком спектре других фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом. В исследовании SENSICIS (*Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic Sclerosis*) доказана эффективность нинтеданиба в замедлении скорости снижения показателя ФЖЕЛ в год по сравнению с таковой у больных ССД с интерстициальным поражением легких группы контроля [14]. По результатам исследования III фазы INBUILD показана эффективность нинтеданиба при лечении пациентов объединенной группы с фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом (состоящим из нескольких клинически различных категорий заболеваний, включая ИЗЛ в рамках аутоиммунных ревматологических заболеваний, ХГП, идиопатической НСИП и т. п.) за счет уменьшения ежегодных темпов снижения функции легких через 52 нед. лечения [11].

На сегодняшний день представлений о частоте фиброза легких и его прогрессировании среди пациентов с различными ИЗЛ крайне мало. Современные данные литературы опираются на результаты интервьюирования и опроса врачей, по мнению которых, у $13\text{--}40\%$ пациентов с отдельными ИЗЛ развивается прогрессирующий фиброзирующий фенотип (ПФФ) ИЗЛ, встречающийся в 100% случаев при ИЛФ [24–27]. По данным некоторых исследований, общая оценочная распространенность прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ колеблется в диапазоне $2,2\text{--}20$ на 100 тыс. в Европе [28–30] и 28 на 100 тыс. — в США [31], что, вероятнее всего, является отражени-

ем географической и методологической гетерогенности, использованной для расчета показателей, а не истинными различиями в распространенности [32].

Целью исследования явилось изучение структуры фиброзирующих ИЗЛ и частоты ПФФ по данным регистра больных ИЗЛ, проживающих в Иркутске (Россия).

Материалы и методы

На 1-м этапе формирования проспективного регистра во все лечебные учреждения города были разосланы информационные письма с рекомендациями о направлении на консультацию пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом ИЗЛ или подозрением на ИЗЛ. На 2-м этапе диагноз ИЗЛ у каждого пациента подтвержден при коллегиальном обсуждении с участием 2–3 пульмонологов, имеющих опыт работы с пациентами с ИЗЛ, и рентгенолога, а при необходимости — морфолога, ревматолога, профпатолога и других специалистов.

В регистр были включены больные ($n = 270$: 158 ($58,5\%$) женщин; средний возраст — $58,5$ (46 ; 67) года) различными ИЗЛ.

Все пациенты были разделены на 4 группы согласно актуальной классификации ИЗЛ [3, 4]:

- 1-я группа ($n = 106$) пациенты с ИЗЛ установленной этиологии;
- 2-я группа ($n = 66$) — лица с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП);
- 3-я группа ($n = 74$) — больные саркоидозом;
- 4-я группа ($n = 24$) — пациенты с другими / редкими ИЗЛ.

На консультацию направлены пациенты ($n = 293$) старше 18 лет, 23 из которых не вошли в исследование по причине инфекционных, онкологических и кардиогенных двусторонних изменений в легких.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований 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 (Протокол № 9 от 29.11.18).

У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов проанализированы клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные, КТВР- (в т. ч. в рамках динамического наблюдения) и, при наличии, — гистологические данные. Срок динамического наблюдения за пациентами составлял $1\text{--}5$ лет. Периодичность осмотра и обследования оценивалась индивидуально в зависимости от конкретной нозологической формы, степени тяжести и получаемой терапии. На основании полученных данных был сформирован регистр пациентов с ИЗЛ, проживающих в Иркутске.

Выраженность одышки оценивалась по шкале *Modified Medical Research Council* (mMRC), кашель —

по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 — кашель отсутствует, 10 — кашель максимально выражен).

Показатели легочной функции определялись посредством спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария) и пульсоксиметрии (*OxyWatch*, Китай). КТВР легких выполнялась в 100 % случаев. У всех пациентов проводились исследование показателей общего анализа крови, С-реактивного белка, серологический скрининг для исключения системных ревматологических заболеваний, включающий в себя определение ревматоидного фактора, антиядерных антител, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, при необходимости — другие лабораторные маркеры. У 99 (36,7 %) пациентов диагноз верифицирован гистологически. Также выполнялось морфологическое исследование легочной ткани ($n = 73$), медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ) ($n = 12$), кожи ($n = 6$), периферических ЛУ ($n = 4$), гортани / бронхов ($n = 3$) и ЛУ ворот почки ($n = 1$).

ИЗЛ относилось к фиброзирующим по данным КТВР за предшествующие 12 мес. при обнаружении ≥ 10 % ретикулярных изменений в сочетании с тракционными бронхоэктазами и / или «сотовым легким» [11].

ПФФ диагностировался на основании следующих критериев:

- относительное снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 %_{долж.} за предшествующие 24 мес.;
- относительное снижение ФЖЕЛ на 5–10 %_{долж.} в сочетании с ухудшением респираторных симптомов или увеличением площади ЛФ по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов в комбинации с увеличением площади ЛФ по данным КТВР.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью программы *Statistica 12.0* (*Statsoft Inc.*, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1, Q3)) в зависимости от нормальности распределения данных. Для оценки различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных использованы двухвыборочный критерий Стьюдента и тест Манна–Уитни. Для оценки различий между 4 группами сравнения применены критерии Крускала–Уоллиса и χ^2 . Уровень $p < 0,05$ принят как статистически значимый.

Результаты

Пациенты с ИИП были статистически значимо старше больных из других групп, Me возраста составила 67 (61; 75) лет ($p < 0,001$). В 1-й группе незначительно преобладали мужчины — 54 (50,9 %); в остальных группах преобладали женщины — 57 (77,0 %) ($p = 0,002$); абсолютное большинство составили больные саркоидозом в сравнении с пациентами 1-й, 2-й и 4-й групп. У пациентов 1-й и 2-й групп установлен существенно худший функциональный статус (ФЖЕЛ — $74,4 \pm 21,9$ и $78,2 \pm 21,9$ % соответственно). У лиц с саркоидозом

(3-я группа) отмечен существенно более высокий уровень ФЖЕЛ — $92,5 \pm 20,7$ %.

Признаки ЛФ по данным КТВР выявлены у 104 (38,5 %) пациентов, у 61 (22,6 %) из них ИЗЛ соответствовали критериям ПФФ. Наибольшее число пациентов с фиброзирующим ИЗЛ — 58 (54,7 %) отмечено среди больных ИЗЛ с установленными причинами и в группе ИИП — 40 (60,6 %) при абсолютном преобладании пациентов с ИЛФ. Среди пациентов с ИЗЛ с установленными причинами наибольший удельный вес фиброзирующих ИЗЛ отмечен у больных ИЗЛ, ассоциированными с ССД, РА и ХГП — 100, 60,0 и 90,9 % случаев соответственно.

При саркоидозе только у 6 (8,1 %) больных отмечены признаки ЛФ. Необходимо также отметить выраженную внутригрупповую гетерогенность ИИП по частоте встречаемости фиброза легочной ткани, при этом у 77,5 % пациентов данной группы выявлены ИЛФ и НСИП. Так, при ИЛФ — в 100 %, а при НСИП — в 71,4 % случаев наблюдался фиброзирующий легочный процесс, тогда как при организующейся пневмонии случаев фиброзирующего течения заболевания не выявлено (табл. 1).

Пациенты с фиброзирующими ИЗЛ были старше ($61,4 \pm 13,6$ года) больных без признаков фиброза ($53,1 \pm 15,2$ года; $p < 0,001$), среди них преобладали мужчины (55 (51,9 %); $p = 0,006$), тогда как группа больных без признаков фиброза представлена преимущественно женщинами — 114 (68,7 %).

При сравнительной оценке клинической картины у пациентов с фиброзирующими и нефиброзирующими ИЗЛ в первом случае чаще встречались следующие симптомы:

- одышка (94,3 и 68,1 % соответственно; $p < 0,001$);
- кашель (91,5 и 72,3 % соответственно; $p < 0,001$);
- слабость (78,8 и 63,2 % соответственно; $p = 0,007$);
- снижение массы тела (30,7 % и 16,8 %; $p = 0,007$).

У пациентов с фиброзирующими ИЗЛ чаще отмечались табакокурение (46,1 % vs 31,9 %; $p = 0,018$) и профессиональные или бытовые факторы неблагоприятного ингаляционного воздействия (34,6 % vs 22,9 %; $p = 0,03$).

При объективном осмотре симптомы «барабанных палочек» и / или «часовых стекол» в 6 раз чаще наблюдались у лиц с фиброзирующими ИЗЛ (22,1 и 3,6 % соответственно; $p < 0,001$), так же, как крепитация в заднебазальных отделах (80,7 и 18,6 % соответственно; $p < 0,001$).

Функциональный статус пациентов с фиброзирующими ИЗЛ был существенно ниже (снижение ФЖЕЛ у пациентов с фиброзирующим поражением легких — $2,4 \pm 0,8$ л и $71,5 \pm 21,2$ %_{долж.} vs $3,1 \pm 0,9$ л и $87,6 \pm 21,7$ %_{долж.} — при отсутствии признаков фиброза; $p < 0,001$). Дыхательная недостаточность в 2 раза чаще отмечалась при ЛФ по сравнению с нефиброзирующими ИЗЛ (60,6 и 32,5 % соответственно; $p < 0,001$).

За период наблюдения у пациентов с ЛФ отмечена значительно более высокая смертность от всех причин по сравнению с таковой при отсутствии признаков фиброза (46,1 и 11,4 % соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 1
Структура интерстициальных заболеваний легких по данным регистра больных интерстициальными заболеваниями легких, проживающих в Иркутске (Россия)

Table 1
Incidence of interstitial lung disease according to the register of the city of Irkutsk

Вариант ИЗЛ	Всего	ИЗЛ без фиброза, n	Фиброзирующие ИЗЛ, n (%)	ИЗЛ с ПФФ, n (%)
ИЗЛ с установленной этиологией	106	48	58 (54,7)	32 (30,2)
ХГП	22	2	20 (90,9)	16 (72,7)
ИЗЛ, ассоциированные с:				
• СИРЗ (всего)	54	22	32 (59,2)	13 (24,1)
• ССД	13	0	13 (100,0)	5 (38,5)
• РА	20	8	12 (60,0)	4 (20,0)
Другие ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ*	21	14	7 (33,3)	4 (19,0)
Лекарственно-индуцированное ИЗЛ:	17	14	3 (17,6)	1 (5,9)
• другие**	13	10	4 (30,8)	3 (23,1)
ИИП (всего)	66	26	40 (60,6)	26 (39,4)
• ИЛФ	16	0	16 (100,0)	16 (100,0)
• НСИП	21	6	15 (71,4)	5 (23,8)
Неклассифицируемая ИП:	9	4	5 (55,5)	3 (33,3)
• интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками	5	2	3 (60,0)	2 (40,0)
• криптогенная организующаяся пневмония	12	12	0	0
• другие	3	3	0	0
Саркоидоз	74	68	6 (8,1)	3 (4,1)
Другие ИЗЛ:	24	24	0	0
• идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония	9	9	0	0
• лангергансочелюточный гистиоцитоз	5	5	0	0
• лимфангиолейомиоматоз	5	5	0	0
• легочный альвеолярный протеиноз	3	3	0	0
• другие	2	2	0	0

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания; ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; * – интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с анкилозирующим спондилитом, смешанным заболеванием соединительной ткани, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена, дерматополимиозитом и васкулитами; ** – другие интерстициальные заболевания легких включали пневмокониоз, интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека, лимфоцитарная интерстициальная пневмония на фоне общей вариабельной иммунной недостаточности, интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом.

Note: *, interstitial lung diseases associated with ankylosing spondylitis, mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, dermatopolymyositis, and vasculitis; **, other interstitial lung diseases included pneumoconiosis, interstitial lung disease associated with HIV, lymphocytic interstitial pneumonia against common variable immune deficiency, interstitial lung diseases associated with ulcerative colitis.

У 58,6 % пациентов с фиброзирующими ИЗЛ (22,6 % общего числа пациентов с ИЗЛ в регистре) выявлены симптомы прогрессирования. Статистически значимых гендерных и возрастных различий в сравнении с больными ЛФ без признаков прогрессирования не получено ($p = 0,28$). Однако среди лиц с ИЗЛ с ПФФ самая старшая возрастная группа (средний возраст – $74,4 \pm 6,4$ года) представлена пациентами с ИЛФ по сравнению с когортой больных другими ИЗЛ с ПФФ ($58,6 \pm 13,2$ года; $p < 0,001$).

За период наблюдения в 100 % случаев у больных ИЛФ отмечено прогрессирование заболевания с летальным исходом. Кроме того, у пациентов с ИЛФ отмечен самый короткий период наблюдения, отражающий временной интервал от 1-го симптома до смерти ($35,5 (24; 49)$ мес.; $p = 0,01$) по сравнению с другими ИЗЛ с ПФФ (табл. 2).

При выявлении прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ в 100 % случаев больные предъявляли жалобы на одышку и кашель. При оценке одышки по шкале mMRC у пациентов с ИЛФ отмечена большая выраженность респираторных симптомов по сравнению с больными не-ИЛФ ПФФ – $3,6 \pm 0,4$ балла vs $3,3 \pm 0,7$ балла ($p = 0,04$), а при оценке кашля по ВАШ – $8,0 \pm 1,4$ балла vs $6,6 \pm 2,1$ балла ($p = 0,03$). Уровень ФЖЕЛ был сопоставим в обеих группах: $1,7 \pm 0,38$ л ($54,7 \pm 8,6$ %_{долж.}) – среди пациентов с ИЛФ и $1,9 \pm 0,6$ л ($56,6 \pm 15,4$ %_{долж.}) – при других ИЗЛ с ПФФ ($p = 0,33$).

Обращает на себя внимание гетерогенность когорты ПФФ. Так, ИЛФ и ХГП статистически значимо не различаются по таким ключевым параметрам, как выраженность одышки ($p = 0,31$) и кашля ($p = 0,27$), наличию симптома «барабанных палочек» и «часовых

Таблица 2
Клинико-функциональная и компьютерно-томографическая характеристика интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом
Table 2
Clinical, functional, and HRCT characteristics of interstitial lung diseases with progressive fibrosing phenotype

Параметр	ИЛФ	ХГП	ИЗЛ, ассоциированные с СИРЗ	Другие ИИП	p
Число пациентов, n	16	16	13	10	
Симптомы:					
Одышка, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• mMRC, баллы	3,7 ± 0,4	3,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,06
Кашель, n (%)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• ВАШ, баллы	8,0 ± 1,3	7,3 ± 1,6	5,8 ± 2,0	5,9 ± 2,4	0,02
Снижение массы тела, n (%)	13 (81,2)	11 (68,7)	7 (53,8)	7 (70)	0,3
Симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», n (%)	10 (62,5)	9 (56,2)	3 (23,1)	4 (40)	0,05
Крепитация, n (%)	16 (100)	16 (100)	11 (84,6)	8 (80)	0,12
Функциональная характеристика, %					
• SpO ₂	84,2 ± 5,5	84 ± 6,8	90,1 ± 5,3	86,5 ± 6,7	0,05
• ФЖЕЛ	54,7 ± 8,6	49,7 ± 15,6	59,9 ± 17,2	61,6 ± 11,9	0,13
КТВР-симптомы, n (%):					
• «сотовое легкое»	13 (81,2)	13 (81,2)	6 (46,1)	7 (70)	0,19
• тракционные бронхоэктазы	16 (100)	8 (50)	11 (84,6)	9 (90)	< 0,001
• ретикулярные изменения	16 (100)	18 (100)	13 (100)	10 (100)	–
• «матовое стекло»	1 (6,2)	6 (37,5)	5 (38,5)	3 (40)	0,25
• консолидация	0	0	1 (7,7)	2 (20)	0,04
• базальное преобладание	14 (87,5)	9 (56,2)	8 (61,5)	3 (30)	0,04
Течение и исход					
Время от появления симптомов до диагноза, мес.	16 (6;24)	12 (9,5;48)	31 (9;84)	30 (12;48)	0,1
Время от первого симптома до смерти, мес.	35 (24;49)	55 (23;90)	54 (27;57)	83 (36;99)	0,01
Смерть, n (%)	16 (100)	6 (37,5)	5 (38,5)	7 (70)	0,007

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала выраженности одышки; SpO₂ – сатурация крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

стекол» ($p = 0,82$), уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) ($p = 0,98$), ФЖЕЛ ($p = 0,58$), обнаружение паттернов «сотового легкого» ($p = 0,3$) и ретикулярных изменений по данным КТВР, время от появления 1-го симптома до установления диагноза ($p = 0,50$). Период от дебюта заболевания до смерти характеризовался большей продолжительностью для пациентов с ХГП по сравнению с ИЛФ ($p = 0,042$). Отличия затрагивали сферу КТВР-диагностики (тракционные бронхоэктазы реже визуализировались при ХГП ($p < 0,001$), а «матовое стекло» – чаще; $p = 0,04$), а также прогноз заболевания (при ИЛФ летальность составила 100 %, тогда как при ХГП за аналогичный период наблюдения – 37,5 % ($p = 0,004$)). ИЗЛ, ассоциированные с системными иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями (СИРЗ), по сравнению с ИЛФ характеризуются более благоприятным течением по таким параметрам, как выраженность одышки ($p = 0,009$) и кашля ($p = 0,009$), симптомы «барабанных палочек» и «часовых

стекол» ($p = 0,03$), уровень SpO₂ ($p = 0,02$) и показатель смертности ($p = 0,005$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о крайне неблагоприятном течении ИЗЛ с ПФФ, характеризующаясь тяжелыми клинико-функциональными проявлениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью и высоким риском летального исхода. ИЛФ как классическая модель ПФФ характеризуется самым быстрым периодом прогрессирования заболевания и 100%-ной смертностью за 5-летний период наблюдения.

По данным логистического регрессионного анализа показано, что к факторам риска фиброзирующего течения ИЗЛ могут быть отнесены следующие признаки:

- мужской пол (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,2–3,3; $p = 0,004$);
- возраст ≥ 65 лет (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,2–3,3; $p = 0,005$);

- жалобы на одышку в дебюте заболевания (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,3–3,8; $p = 0,002$);
- снижение массы тела (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,2–3,9; $p = 0,006$);
- курение в анамнезе (ОШ — 1,8; 95%-ный ДИ — 1,1–3,0; $p = 0,01$);
- поздняя диагностика — время до установления диагноза ≥ 12 мес. (ОШ — 4,1; 95%-ный ДИ — 2,4–7,1; $p < 0,001$);
- крепитация (ОШ — 18,3; 95%-ный ДИ — 9,8–34,2; $p < 0,001$).

Все перечисленные факторы могут рассматриваться в качестве критериев неблагоприятной эволюции заболевания и требуют настороженности в отношении высокой вероятности формирования ПФФ.

Обсуждение

По результатам анализа структуры ИЗЛ у включенных в регистр пациентов, проживающих в Иркутске ($n = 270$), показано, что интерстициальные поражения характеризуются значительной вариабельностью эволюции в рамках различных нозологий, а признаки фиброзирующего течения отмечены в 38,5 % случаев. В литературе в настоящее время представлены единичные исследования по оценке распространенности фиброзирующих ИЗЛ, которая составляет от 16,34 на 100 тыс. населения [28] до 30,3 на 100 тыс. — среди мужчин и 27,5 на 100 тыс. — среди женщин [31]. Ретроспективная оценка (*post-hoc*-анализ) распространенности ИЗЛ с ПФФ различается от 2,2 до 20 на 100 тыс. населения в Европе и 28 на 100 тыс. — в США [12]. Распространенность ЛФ по данным регистра пациентов, проживающих в Иркутске, составила 22,2 на 100 тыс. населения (взрослое население Иркутска на начало 2020 г. составляло 476 908 человек), в то время как распространенность ПФФ — 13,2 на 100 тыс. населения, что сопоставимо с эпидемиологическими данными, представленными в литературе.

Чаще всего фиброзирующее и прогрессирующее течение ИЗЛ отмечается у больных ИИП (60,6 и 39,4 % соответственно), несколько реже — у пациентов с известной этиологией ИЗЛ (54,7 и 30,2 % соответственно), тогда как среди больных саркоидозом зафиксированы единичные случаи фиброзирующих форм и ПФФ (8,1 и 4,1 % соответственно). Однако при оценке отдельных нозологических форм установлено, что при исключении ИЛФ, для которого характерно 100%-ное прогрессирующее фиброзирующее течение, наиболее часто ПФФ встречается при ХГП — у 72,7 % больных. Данные исследования INBUILD также свидетельствуют о преобладании среди прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ больных ХГП [11]. Кроме того, по результатам сравнительного исследования у пациентов с ИЛФ и ПФФ ХГП продемонстрирован сопоставимый профиль эволюции заболевания и выживаемости пациентов с этими нозологиями [33].

Доля прогрессирующих ИЗЛ, ассоциированных с СИРЗ, составила 24,1 %, среди которых $> 2/3$ больных представлены, как и в исследовании INBUILD [11], двумя нозологиями — ССД и РА. Существенно мень-

шую долю по сравнению с таковой по данным исследования INBUILD, представляют пациенты с НСИП (8,2 % всех ИЗЛ с ПФФ) и неклассифицируемой интерстициальной пневмонией — 4,9 %. Незначительное число лиц с пневмокониозами может быть обусловлено преимущественным ведением пациентов с данной патологией профпатологами.

Необходимо отметить, что ИЛФ как прототип прогрессирующего ЛФ характеризуется самым неблагоприятным прогнозом среди всех ИЗЛ с ПФФ. Так, *Ме* времени от появления первого симптома до смерти составила 35,5 мес., что соответствует литературным данным [34, 35]. За период наблюдения среди больных ИЛФ показатель смертности от всех причин составил 100 %, у пациентов с другими ИЗЛ с ПФФ смертность за период наблюдения составляла от 37,5 % в группе ИЗЛ, ассоциированных с СИРЗ, до 70 % — у больных ИИП. Таким образом, с целью своевременного определения факта прогрессирования заболевания и необходимого изменения терапевтической тактики и в связи с высокими показателями смертности среди больных ПФФ необходим более активный мониторинг пациентов с фиброзирующими ИЗЛ.

Заключение

Эволюция многообразия ИЗЛ у ряда пациентов сопровождается формированием признаков ЛФ, при этом у большинства больных продемонстрировано неблагоприятное течение заболевания с развитием ПФФ. ИЗЛ с ПФФ чаще встречается среди больных ХГП, ИЗЛ на фоне ССД и РА, а также при НСИП и неклассифицируемой интерстициальной пневмонии. Несмотря на различную этиологию и патогенез интерстициального поражения, в случае развития прогрессирующего фиброзирующего течения эволюция заболевания утрачивает свои особенности и характеризуется схожими темпами клинко-функционального прогрессирования, радиологическими проявлениями ЛФ и неблагоприятным прогнозом — без существенных отличий от классической модели ПФФ ИЛФ.

ПФФ характеризуется высоким уровнем смертности в течение 5 лет, что подтверждает необходимость настороженности и активного мониторинга клинко-функционального статуса больных и КТВР-динамики в отношении своевременного выявления прогрессирующего фиброзирующего течения различных ИЗЛ и раннего назначения антифибротической терапии при широком спектре ИЗЛ.

Список сокращений

ВАШ — визуальная аналоговая шкала
 ДИ — доверительный интервал
 ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких
 ИИП — идиопатические интерстициальные пневмонии
 ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
 КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
 ЛУ — лимфатические узлы
 ЛФ — легочный фиброз

НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония
 ОШ — отношение рисков
 ПФФ — прогрессирующий фиброзирующий фенотип
 РА — ревматоидный артрит
 СИРЗ — системные иммуновоспалительные ревматологические заболевания
 ССД — системная склеродермия
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХГП — хронический гиперчувствительный пневмонит
 Me — медиана
 mMRC (*Modified Medical Research Council*) — шкала выраженности одышки
 SpO₂ — сатурация крови кислородом

Литература / References

- Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
- Ryerson C.J., Collard H.R. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 453–459. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328363f48d.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. In: *Respiratory Epidemiology*. ERS; 2014: 79–87. Available at: https://www.researchgate.net/publication/290520994_Interstitial_lung_diseases
- Disayabutr S., Calfee C.S., Collard H.R. et al. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med.* 2015; 13: 245. DOI: 10.1186/s12916-015-0487-0.
- Vasakova M., Poletti V. Fibrosing interstitial lung diseases involve different pathogenic pathways with similar outcomes. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 246–250. Available at: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/3980/3555>
- Kolb M., Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1.
- Nathan S.D., Shlobin O.A., Weir N. et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011; 140 (1): 221–229. DOI: 10.1378/chest.10-2572.
- Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
- Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
- 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.
- Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
- Spagnolo P., Distler O., Ryerson C.J. et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 143–150. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217230.
- Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. SENSICIS trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (26): 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
- du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1382–1389. DOI: 10.1164/rccm.201105-0840OC.
- Paterniti M.O., Bi Y., Rekic D. et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (9): 1395–1402. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-458OC.
- Oda K., Ishimoto H., Yatera K. et al. High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 10. DOI: 10.1186/1465-9921-15-10.
- Lee S.M., Seo J.B., Oh S.Y. et al. Prediction of survival by texture-based automated quantitative assessment of regional disease patterns on CT in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (3): 1293–1300. DOI: 10.1007/s00330-017-5028-0.
- Jacob J., Bartholmai B.J., van Moersel C.H.M. et al. Longitudinal prediction of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis using automated CT analysis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1802341. DOI: 10.1183/13993003.02341-2018.
- Chambers R.C., Mercer P.F. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl. 1): S16–20. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201410-448MG.
- Knudsen L., Ruppert C., Ochs M. Tissue remodelling in pulmonary fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2017; 367 (3): 607–626. DOI: 10.1007/s00441-016-2543-2.
- 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.
- Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing Interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the united states estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
- Baughman R.P., Lower E.E. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 2009–2013. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.014.
- Wijnenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (3): 542–549. DOI: 10.1002/art.39971.
- Hoffmann-Vold A.M., Aaløkken T.M., Lund M.B. et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (8): 2205–2212. DOI: 10.1002/art.39166.
- Duchemann B., Annesi-Maesano I., de Naurois J.C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
- Coults D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Spagnolo P., du Bois R.M., Cottin V. Rare lung disease and orphan drug development. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (6): 479–487. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70085-7.
- Alberti M.L., Malet Ruiz J.M., Fernandez M.E. et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2020; 26 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.007.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Adv. Ther.* 2018; 35 (5): 724–736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.

Поступила: 16.12.21

Принята к печати: 01.02.22

Received: January 16, 2021

Accepted for publication: February 01, 2022

Информация об авторах / Author Information

Нашатырева Мария Сергеевна — аспирант кафедры 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) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

Maria S. Nashatyreva, Postgraduate Student, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>)

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., 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.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры 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.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Участие авторов

Нашатырева М.С. — сбор материала, создание и ведение регистра больных ИЗЛ, интерпретация и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи

Трофименко И.Н. — сбор материала, разработка дизайна исследования, написание и доработка текста статьи

Черняк Б.А. — разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

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

Authors Contribution

Nashatyreva M.S. — data collection, creation and maintenance of the ILD register, interpretation and statistical analysis of the results, writing the text of the article

Trofimenko I.N. — data collection, development of the research design, composition and revision the article

Chernyak B.A. — development of the concept design, editing the text, approval of the final version of the text of the manuscript

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.

Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких

С.Ю. Чикина¹ ✉, К.С. Атаман¹, Н.В. Трушенко^{1,2}, С.Н. Авдеев¹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) является важным симптомом большинства бронхолегочных заболеваний. Наиболее распространенным в клинической практике методом оценки ТФН у больных является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), однако технические условия для его проведения достижимы не во всех медицинских учреждениях. В последние годы ведется поиск альтернативных методов нагрузочного тестирования, однако их диагностическая ценность при большинстве хронических бронхолегочных заболеваниях изучена недостаточно. **Целью** работы явилось сопоставление результатов 30-секундного теста (30-СТ) «Сесть и встать» и 6-МШТ у больных интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) с рестриктивными нарушениями легочной функции. **Методы.** В поперечное нерандомизированное открытое сравнительное исследование последовательно включены больные различными ИЗЛ ($n = 25$: 11 мужчин, 14 женщин), у 75 % из которых отмечены рестриктивные нарушения легочной вентиляции. Пациентами с ИЗЛ выполнялись 6-МШТ и 30-СТ «Сесть и встать» с интервалом 30 мин. Также анализировались данные анамнеза, показатели легочной функции и одышки по шкале *Medical Research Council* (MRC). **Результаты.** При выполнении 6-МШТ пациенты в среднем прошли $380,4 \pm 111,9$ м, при этом десатурация развилась у 14 (56 %) больных. При проведении 30-СТ «Сесть и встать» больные выполнили в среднем 12 (10–13) повторов за 30 с. Показатель дистанции, пройденной больным за 6 мин, достоверно коррелировал в умеренной степени с числом повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» и одышкой при ФН. Число повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» не было связано ни с какими клиническими или функциональными показателями. Десатурация к концу ФН и более высокие ее показатели отмечены у большего числа больных, а сатурация кислородом к концу ФН была ниже при выполнении 6-МШТ по сравнению с таковой при выполнении 30-СТ «Сесть и встать». **Заключение.** 30-СТ «Сесть и встать» менее информативен при выявлении ограничений ФН и десатурации на фоне ФН у больных с фиброзирующими ИЗЛ и рестриктивными нарушениями легочной вентиляции по сравнению с таковыми при выполнении 6-МШТ.

Ключевые слова: 30-секундный тест «Сесть и встать», 6-минутный шаговый тест, интерстициальные заболевания легких, одышка, десатурация, толерантность к физической нагрузке.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования отсутствовало.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Атаман К.С., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н. Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 208–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215

A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases

Svetlana Yu. Chikina¹ ✉, Kirill S. Ataman¹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Sergey N. Avdeev¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Orekhovyy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Physical intolerance is an important sign of many chronic respiratory diseases. The most useful tool for clinical evaluation of physical status is six-minute walking test (6-MWT), but sometimes its technical requirements are not feasible. By this reason, a search for alternative field tests have been going on in the last years, but the diagnostic yield of the new exercise tests for most chronic bronchopulmonary diseases is not clear. **The aim** of this study was to compare results of 6-MWT and 30-seconds sit-to-stand (30-s-STs) test in patients with fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) and restrictive abnormalities of lung function. **Methods.** This was a cross-sectional non-randomized open comparative study. Patients with ILDs were asked to perform 6-MWT and 30-s-STs test with 30 min interval. We also analyzed medical history, lung function, and dyspnea assessed with Medical Research Council (MRC). **Results.** The study included 25 ILD patients (11 males; 14 women); 75% of patients had restrictive lung function disorders. The mean distance walked in 6-MWT (6MD) was 380.4 ± 111.9 m ($M \pm SD$), 14 (56%) patients desaturated during the test. The mean number of repetitions in 30-s-STs test was 12 (10 – 13) during 30 s; 5 (20%) patients desaturated during the test. 6MD showed moderate correlation with the number of repetitions in 30-s-STs test and to dyspnea on exertion. The number of repetitions in the

30-s-STST test was not associated with any clinical or functional parameters. To the end of exercise, the number of patients who desaturated increased, the desaturation was greater, and post-exercise SpO_2 was lower in 6-MWT compared to 30-s-STST test. **Conclusion.** 30-s-STST test was less informative in terms of reduced physical tolerance and desaturation on exertion compared to 6-MWT in patients with fibrosing ILDs and restrictive abnormalities of lung function.

Key words: 30-seconds sit-to-stand test, 6-minute walking test, interstitial lung diseases, dyspnea, desaturation, exercise tolerance.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

For citation: Chikina S.Yu., Ataman K.S., Trushenko N.V., Avdeev S.N. A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 208–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся распространенным и, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол и респираторных бронхиол) [1]. Среди всех ИЗЛ особое место занимает идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), поскольку при ИЛФ и отсутствии методов лечения, способных изменить прогноз, отмечается фатальное течение [1–3].

Снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) является важным симптомом большинства бронхолегочных заболеваний. Наиболее распространенным методом оценки ТФН у больных в клинической практике является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), при выполнении которого прогностическое значение имеет показатель дистанции, пройденной больным за 6 мин: значение < 350 м свидетельствует о повышении риска летального исхода при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4], легочной гипертензии [4], ИЛФ [5] и других ИЗЛ [5]. Помимо этого, у больных ИЗЛ снижение уровня насыщения (сатурации) гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) при завершении 6-МШТ $< 88\%$ связано с трехкратным повышением риска летальности [6, 7]. При ИЛФ прогностическое значение также имеют показатель дистанции, пройденной больным за 6 мин, и его динамика за 6 мес. [8].

6-МШТ является стандартизованным [9] и хорошо изученным методом [4], однако одним из весомых его недостатков является необходимость прямого, закрытого с обоих концов, свободного коридора длиной от 15 до 50 м [4, 9], что выполнимо не во всех ситуациях. В связи с этим в последние годы ведется поиск альтернативных методов нагрузочного тестирования, при которых предлагалась бы привычная для пациента физическая нагрузка (ФН), но не требовались бы большие пространства. Несколько таких тестов заимствованы из других областей медицины. Так, тест «Встать и пойти» и пешеходный тест используются для оценки мобильности и риска падений у пожилых пациентов [10], 30-секундный тест (30-СТ) «Сесть и встать» применяется у пациентов с неврологическими заболеваниями, в т. ч. перенесших мозговую инсульт [11], при патологии опорно-двигательного аппарата [12], а также для оценки состояния мышц нижних конечностей [13]. Применение указанных тестов активно изучается у пульмонологических больных при ХОБЛ. Так, показано, что время, затраченное на выполнение теста «Встать и пойти», связано с ухудшением состояния здоровья в течение последующего

года, а число повторов при выполнении 1-минутного теста «Сесть и встать» прогнозирует летальность в течение 2 лет [14].

Описаны 2 модификации 30-СТ «Сесть и встать» с разной продолжительностью тестирования (от 30 с до 3 мин), подсчетом числа повторных вставаний и присаживаний на стул (повторов), выполненных пациентом за указанное время, фиксированным числом повторов (5–10) и подсчетом времени, затраченного на выполнение этого задания [14]. У больных ХОБЛ при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» в большей степени усиливалась одышка и увеличивалась частота пульса по сравнению с таковыми при проведении 30-СТ «Сесть и встать» с 5 повторами [15]. Пороговое значение 30-СТ «Сесть и встать» для больных ХОБЛ, коррелирующее с неблагоприятным исходом, определено как 21,5 повтора [15].

При многих хронических бронхолегочных заболеваниях, в частности ИЗЛ, данные о возможностях использования внелабораторных нагрузочных тестов, помимо 6-МШТ, весьма скудные. Так, опубликовано единственное клиническое исследование, по результатам которого в многочисленной группе больных различными ИЗЛ оценивалась десатурация на фоне ФН в 1-минутном тесте «Сесть и встать» [16]. Показана хорошая сопоставимость результатов 1-минутного теста «Сесть и встать» и 6-МШТ, однако у больных, принявших участие в настоящем исследовании, рестриктивных нарушений легочной функции не отмечено.

Целью исследования явилось сопоставление результатов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» и 6-МШТ у больных ИЗЛ с рестриктивными нарушениями легочной функции.

Материалы и методы

В поперечное нерандомизированное открытое сравнительное исследование последовательно были включены больные ИЗЛ ($n = 25$: 11 мужчин, 14 женщин), госпитализированные в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в период с 01.12.18 по 01.01.19.

Бывшими курильщиками являлись 11 больных, 14 – никогда не курили. Хронический гиперчувствительный пневмонит отмечен у 10 (40 %) больных,

ИЛФ — у 7 (28 %), лекарственно-индуцированное ИЗЛ — у 1 (4 %), неспецифическая интерстициальная пневмония — у 1 (4 %), криптогенная organizing pneumonia — у 1 (4 %); неуточненный вариант ИЗЛ — у 5 (20 %).

Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные характеристики больных
Table 1
General characteristics of patients

Показатель	Показатель
Возраст, годы	62,5 ± 16,2
Пол, n:	
• мужчины	11
• женщины	14
Стаж курения, пачко-лет	10,5 ± 16,3
Индекс массы тела, кг / м ²	28,7 ± 6,9
Длительность заболевания, мес.	60,2 ± 65,7
Одышка по шкале MRC, баллы	2,0 (1,0–3,0)

Примечание: MRC (Medical Research Council) – шкала одышки; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (интерквартильный разброс).

Note: Data are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range).

Из исследования исключались лица, не способные выполнить 6-МШТ или тест «Сесть и встать», в т. ч. в связи с выраженными нарушениями функции суставов нижних конечностей, и отказавшиеся от участия в исследовании.

Диагноз ИЗЛ устанавливался в соответствии с международными клиническими рекомендациями [17]. Для оценки одышки при повседневной ФН использовалась шкала одышки (Medical Research Council – MRC) [18].

Нагрузочное тестирование. 6-МШТ выполнялся в соответствии со стандартами Американского торакального (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного (European Respiratory Society – ERS) обществ [9] в коридоре длиной 23 м. Если в тот же день у пациента было запланировано исследование легочной функции, то сначала выполнялись легочные функциональные, а затем – нагрузочные тесты. Перед началом нагрузочного тестирования измерялись частота пульса и SpO₂ с помощью пульсоксиметра и тяжесть одышки по шкале Борга. Пациент подробно инструктировался, и во время тестирования общение с ним ограничивалось только стандартными фразами. Пульсоксиметрия проводилась непрерывно в течение всего тестирования. Сразу после окончания ходьбы регистрировались частота пульса, SpO₂ и тяжесть одышки. Если пациент делал остановки во время ходьбы, то в момент остановок также регистрировались значения частоты пульса и SpO₂. В анализ включались наименьшее значение SpO₂ и наибольшая частота пульса, зарегистрированные во время ФН.

30-СТ «Сесть и встать» выполнялся в тот же день, что и 6-МШТ, не ранее чем через 30 мин после завершения 6-МШТ. Пациент садился на стул высотой

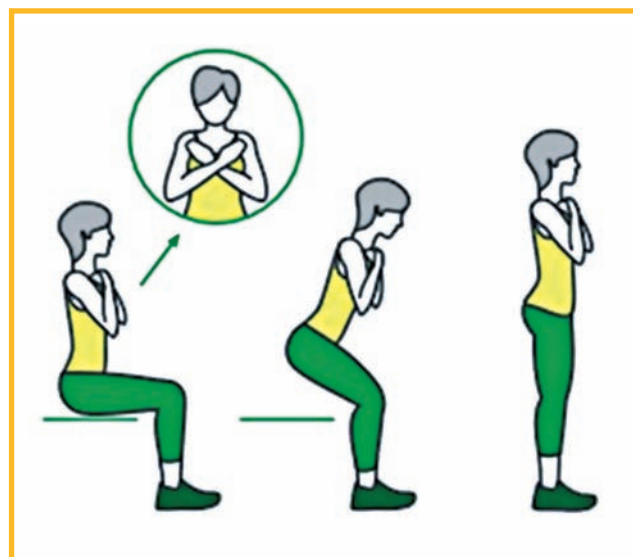


Рис. 1. Тест «Сесть и встать» (источник: <https://sites.duke.edu>)

Figure 1. Sit-to-stand test (<https://sites.duke.edu>)

46 см, стоящий у стены для большей устойчивости. Перед началом тестирования, как и перед 6-МШТ, измерялись частота пульса, SpO₂ и тяжесть одышки по шкале Борга. Затем пациент без помощи рук (со скрещенными на груди руками) в течение 30 с вставал со стула и присаживался обратно с максимально возможной частотой (рис. 1). По истечении 30 с подсчитывалось число выполненных повторов и снова измерялись частота пульса, SpO₂ и тяжесть одышки.

Под десатурацией понималось снижение SpO₂ в конце любого нагрузочного теста на > 4 % от исходного значения, или < 90 % [4]. В каждом нагрузочном тесте рассчитывалась разница между конечным и исходным показателями пульса (Δ пульса), одышки по шкале Борга (Δ Борга) и SpO₂ (Δ SpO₂).

По окончании нагрузочных тестов пациенту задавался вопрос: «Какой вид ФН – вставание со стула или ходьба по коридору – было труднее переносить из-за респираторных симптомов?».

Исследование легочной функции. Спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха выполнялись с помощью аппарата Cosmed (Италия) в утренние часы в соответствии со стандартами ERS [19–21] до нагрузочного тестирования. Анализировались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), DL_{CO}.

Статистическая обработка. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ Statistica 11.0. Для непрерывных показателей использовались среднее (M) и стандартное квадратичное (SD) отклонение, для дискретных – медиана (Me) и интерквартильный разброс (IQR). При сравнении результатов нагрузочных тестов использовался критерий знаков (sign-test) для зависимых выборок. Взаимосвязь показателей оценивалась в корреляционном анализе по Спирмену.

Результаты

Легочная функция. Спирометрия выполнена у 24 (96 %) больных, бодиплетизмография — у 20 (80 %), исследование DL_{CO} — у 16 (64 %). Снижение ОЕЛ $< 80\%$ _{долж.}, соответствующее рестриктивным нарушениям легочной функции, выявлено у 15 из 20 больных. Обструктивные нарушения легочной вентиляции выявлены у 1 из 24 больных. У 9 из 24 показатели бронхиальной проходимости и легочных объемов составляли пределы нормы. У всех больных отмечено снижение $DL_{CO} < 80\%$ _{долж.} (табл. 2).

Таблица 2
Функциональные показатели больных
Table 2
Functional parameters of patients

Показатель	Показатель
ФЖЕЛ, л	2,29 ± 0,86
ФЖЕЛ, % _{долж.}	72,20 ± 18,90
ОЕЛ, л	3,96 ± 1,52
ОЕЛ, % _{долж.}	68,30 ± 15,50
DL_{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	11,78 ± 5,28
DL_{CO} , % _{долж.}	53,70 ± 21,20

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Note: Data are presented as mean ± standard deviation.

Нагрузочное тестирование. 6-МШТ и 30-СТ «Сесть и встать» выполнялись всеми включенными в исследование больными. Результаты представлены в табл. 3. В среднем в 6-МШТ больные прошли 380,4 (111,9) м, из них 5 больных — < 300 м. Десатурация выявлена в 14 (56 %) случаях. При выполнении 30-СТ «Сесть и встать» больные выполняли в среднем 12 (10–13)

повторов за 30 с, при этом десатурация развивалась у 5 (20 %) пациентов. При обоих вариантах ФН к концу теста показатели частоты пульса и одышки достоверно увеличились, а SpO_2 — достоверно уменьшились по сравнению с исходными (табл. 3).

Состояние больных (частота пульса, SpO_2 и выраженность одышки по шкале Борга) перед началом каждого из нагрузочных тестов достоверно не различалось. Однако по завершении 6-МШТ одышка и частота пульса были достоверно выше, а SpO_2 — достоверно ниже по сравнению с таковыми показателями после выполнения 30-СТ «Сесть и встать». Показатели Δ пульса, Δ Борга и ΔSpO_2 также были достоверно выше при выполнении 6-МШТ по сравнению с таковыми показателями 30-СТ «Сесть и встать» (табл. 4).

Корреляционный анализ. Выявлена корреляция между показателем дистанции, пройденной больным за 6 мин, и числом повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» ($r = 0,55$; $p = 0,027$) (рис. 2).

Установлена достоверная прямая корреляция показателя дистанции, пройденной больным за 6 мин, со значениями DL_{CO} в абсолютных значениях ($r = 0,55$; $p = 0,027$) и обратная — с выраженностью одышки при повседневной ФН (по шкале MRC: $r = -0,64$; $p = 0,00051$), выраженностью одышки в конце 6-МШТ (по шкале Борга: $r = -0,61$; $p = 0,0012$) и степенью нарастания одышки (Δ Борга) при выполнении 6-МШТ ($r = 0,41$; $p = 0,041$).

Показатель числа повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» обратно коррелировал с таковым массы тела больного ($r = -0,51$; $p = 0,0088$) и ИМТ ($r = -0,40$; $p = 0,049$), но не был связан ни с выраженностью одышки или частотой пульса, ни с показателями легочной функции, ни с какими другими демографическими или клиническими параметрами.

Показатель десатурации при выполнении 6-МШТ коррелировал с таковым ФЖЕЛ (% _{долж.}) ($r = 0,53$; $p = 0,0071$) в абсолютных величинах ($r = 0,40$; $p = 0,05$)

Таблица 3
Результаты нагрузочного тестирования
Table 3
Exercise testing results

Показатель	Исходно	В конце теста	p (критерий знаков)
6-МШТ			
SpO ₂ , %	96 (95–97)	91 (87–94)	0,000008
Частота пульса, в минуту	84 (74–89)	110 (101–125)	0,000002
Одышка по шкале Борга, баллы	1 (0–2)	3 (3–5)	0,000002
Дистанция, пройденная больным за 6 мин, м	380,4 (111,9)		
30-СТ «Сесть и встать»			
SpO ₂ , %	96 (96–97)	94 (92–96)	0,000051
Частота пульса, минуту	84 (72–88)	96 (84–110)	0,00032
Одышка по шкале Борга, баллы	1 (0–1)	3 (2–3)	0,000013
Число повторов	12 (10–13)		

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; 30-СТ «Сесть и встать» – 30-секундный тест «Сесть и встать»; данные представлены как медиана (интерквартильный разброс).

Note: Data are presented as Me (interquartile range).

Таблица 4
Сравнение состояния больных в нагрузочных тестах
Table 4
Comparison of the state of patients in stress tests

Показатель	6-МШТ	30-СТ «Сесть и встать»	p (критерий знаков)
Исходно:			
• SpO ₂ , %	96 (95–97)	96 (96–97)	0,26
• частота пульса, в минуту	84 (74–89)	84 (72–88)	1,00
• одышка, баллы	1 (0–2)	1 (0–1)	1,00
По завершении теста:			
• SpO ₂ , %	91 (87–94)	94 (92–96)	0,0023
• частота пульса в минуту	110 (101–125)	96 (84–110)	0,0023
• одышка, баллы	3 (3–5)	3 (2–3)	0,00041
• Δ SpO ₂	–5 ((–8) – (–3))	–2 ((–4) – (–2))	0,0051
• Δ пульса	27 (22–39)	18 (10–26)	0,016
• Δ Борга	3 (1–4)	1 (1–2)	0,0014

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; 30-СТ «Сесть и встать» – 30-секундный тест «Сесть и встать»; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; данные представлены как медиана (интерквартильный разброс).

Note: Data are presented as Me (interquartile range).

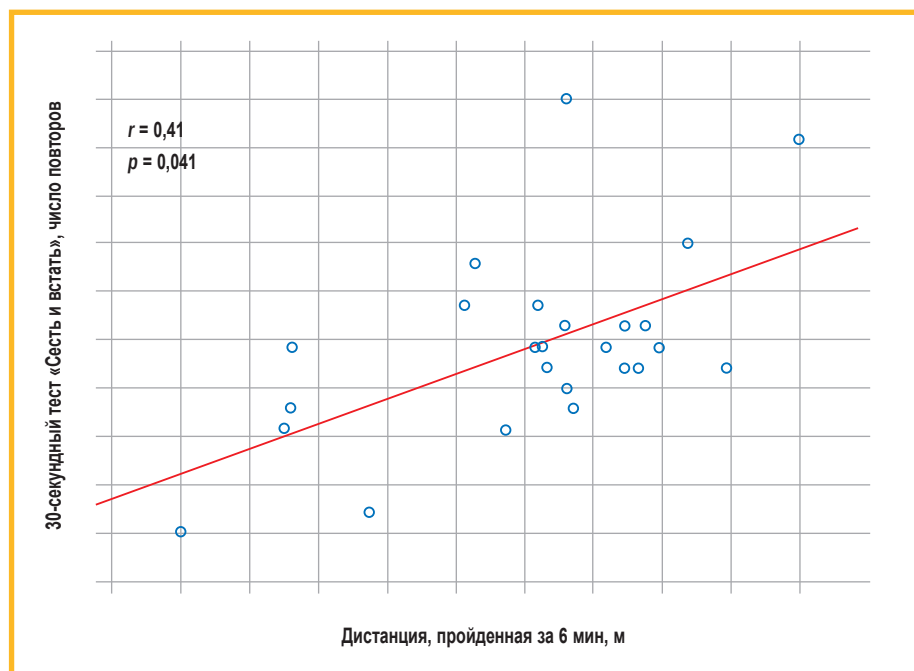


Рис. 2. Корреляция между показателем дистанции, пройденной больным за 6 минут, и числом повторов при выполнении 30-секундного теста «Сесть и встать»

Figure 2. Correlation between 6-minute walking distance and a number of repetitions in 30-s sit-to-stand test

и DL_{CO} (%_{долж.}) ($r = 0,56$; $p = 0,024$). При выполнении 30-СТ «Сесть и встать» показатель десатурации коррелировал с таковым ОЕЛ и DL_{CO} (%_{долж.}) ($r = 0,49$; $p = 0,028$; $r = 0,63$; $p = 0,0093$ соответственно), но без достоверной корреляции с абсолютными величинами этих показателей.

Степень нарастания одышки к концу 6-МШТ (Δ Борга) коррелировала с таковой при повседневной ФН, показателем дистанции, пройденной больным за 6 мин, частотой пульса перед ФН, ФЖЕЛ, ОЕЛ и DL_{CO} и Δ Борга при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» (табл. 5). Δ Борга при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» в зависимости от пола пациента коррелировала с показателем степени одышки при

повседневных ФН, выраженностью одышки к концу тестирования, частотой пульса до и после тестирования, DL_{CO} и Δ Борга при выполнении 6-МШТ (см. табл. 5).

Обсуждение

Установлено, что при проведении 6-МШТ у больных фиброзирующими ИЗЛ с рестриктивными нарушениями легочной вентиляции лучше выявляется десатурация при ФН по сравнению с таковой при проведении 30-СТ «Сесть и встать». Число больных, у которых отмечалась десатурация к концу ФН, и величина десатурации были больше, а показатель SpO₂ к концу

Таблица 5
Корреляция степени нарастания одышки
(Δ Борга) с другими показателями при нагрузочном
тестировании

Table 5
Correlation between the increase in dyspnea (Δ Borg)
and other parameters during exercise testing

6-МШТ	<i>r</i>	<i>p</i>
Одышка по шкале MRC, баллы	0,60	0,0014
Одышка к концу ФН	0,76	0,000009
Дистанция, пройденная больным за 6 мин, м	-0,58	0,0023
ФЖЕЛ, л / с	-0,48	0,019
DL _{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	-0,50	0,047
ОЕЛ, л	-0,49	0,029
ОЕЛ, % _{доп.}	-0,45	0,044
Δ Борга при выполнении 30-СТ «Сесть и встать»	0,65	0,00047
30-СТ «Сесть и встать»		
Одышка по шкале MRC, баллы	0,41	0,04
Одышка к концу ФН	0,63	0,00067
Частота пульса до ФН	0,64	0,00055
Частота пульса после ФН	0,40	0,049
DL _{CO} , % _{доп.}	-0,46	0,007
Δ Борга при выполнении 6-МШТ	0,65	0,00047

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; MRC (Medical Research Council) – шкала одышки; ФН – физическая нагрузка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОЕЛ – общая емкость легких; 30-СТ «Сесть и встать» – 30-секундный тест «Сесть и встать».

ФН – ниже при 6-МШТ по сравнению с 30-СТ «Сесть и встать».

Опубликованы результаты исследования, при проведении которого использовался тест «Сесть и встать» разной продолжительности: 30 с, 1, 2 и 3 мин [14]. Однако корреляция результатов теста «Сесть и встать» с показателем дистанции, пройденной больным за 6 мин, и прогностическим значением теста «Сесть и встать» у больных ХОБЛ продемонстрированы именно при выполнении теста продолжительностью 30 с [15]. Этими результатами во многом определен выбор продолжительности теста «Сесть и встать» при проведении настоящего исследования. Кроме того, имелись опасения, что у больных со значительными вентиляционными нарушениями, десатурацией при ходьбе и преимущественно в пожилом возрасте более продолжительный тест может вызвать нежелательное ухудшение самочувствия, поскольку в литературе информации о безопасности теста «Сесть и встать», в отличие от 6-МШТ, немного. Следует отметить, что по результатам настоящего исследования 30-СТ «Сесть и встать» переносился пациентами хорошо, никаких побочных эффектов не зафиксировано.

Число повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» умеренно коррелировало с показателем дистанции, пройденной больным за 6 мин ($r = 0,55$),

что совпадает с результатами, полученными Q.Zhang et al. (коэффициент корреляции этих показателей – 0,528) [15]. Кроме того, число повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» достоверно коррелировало с таковыми показателями одышки при повседневной ФН и к концу теста. Это свидетельствует о том, что 30-СТ «Сесть и встать» создает определенную ФН больным ИЗЛ, в то же время результаты 30-СТ «Сесть и встать» не имели взаимосвязи ни с какими другими клиническими и функциональными параметрами, за исключением массы тела и ИМТ больного, в отличие от показателя дистанции, пройденной больным за 6 мин, которое было достоверно связано с DL_{CO} и выраженностью одышки как при повседневных ФН, так и непосредственно при выполнении 6-МШТ. Одышка, оцененная по шкале Борга, при выполнении 6-МШТ возрастала в достоверно большей степени, чем при выполнении 30-СТ «Сесть и встать», что также косвенно подтверждает тот факт, что величина ФН при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» была ниже таковой при выполнении 6-МШТ. Таким образом, ФН, создаваемая при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» в течение 30 с, недостаточно высока для выявления ограничения ТФН у больных с фиброзирующими ИЗЛ.

По данным исследования J.Briand et al. частота десатурации при выполнении 1-минутного теста «Сесть и встать» и 6-МШТ, а число повторов при выполнении 30-СТ «Сесть и встать» коррелировало с таковым показателя дистанции, пройденной больным за 6 мин [16], однако продолжительность теста «Сесть и встать» в работе [16] была больше, чем в настоящем исследовании, а у больных ИЗЛ в целом не отмечено рестриктивных нарушений легочной вентиляции (ФЖЕЛ – $85 \pm 19\%$ _{доп.}), в отличие от пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, у которых ФЖЕЛ составила $72,2 \pm 18,9\%$ _{доп.}. Таким образом, расхождение в результатах может быть связано также с различиями характеристик больных.

Результаты 30-СТ «Сесть и встать» изучались в основном у больных ХОБЛ с системными проявлениями заболевания, в первую очередь, дисфункцией скелетных мышц, обусловленной не только хронической гипоксемией, но и системным воспалением. У больных фиброзирующими ИЗЛ системное воспаление отсутствует либо выражено минимально, поэтому скелетная мускулатура страдает в меньшей степени, чем при ХОБЛ. Следовательно, не исключено, что при ИЗЛ для выявления ограничений ТФН требуется более высокая ФН на скелетную мускулатуру, включая мышцы нижних конечностей. Возможно, что при увеличении продолжительности теста с 30 с до 1 мин повысится его диагностическая и прогностическая значимость.

Заключение

Установлено, что 30-СТ «Сесть и встать» является менее информативным по сравнению с 6-МШТ при выявлении ограничений ТФН и десатурации на фоне ФН у больных с фиброзирующими ИЗЛ и рестриктивными нарушениями легочной вентиляции.

Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Ппульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Ппульмонология*. 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
- Singh S.J., Puhon M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society, American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
- Brown A.W., Nathan S.D. The value and application of the 6-minute-walk test in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (1): 3–10. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201703-244FR.
- Eaton T., Young P., Milne D., Wells A.U. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1150–1157. DOI: 10.1164/rccm.200405-578OC.
- Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-219OC.
- du Bois R.M., Albera C., Bradford W.Z. et al. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1421–1429. DOI: 10.1183/09031936.00131813.
- Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
- Singh D.K., Pillai S.G., Tan S.T. et al. Association between physiological falls risk and physical performance tests among community-dwelling older adults. *Clin. Interv. Aging.* 2015; 10: 1319–1326. DOI: 10.2147/CIA.S79398.
- Liu M., Chen J., Fan W. et al. Effects of modified sit-to-stand training on balance control in hemiplegic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2016; 30 (7): 627–636. DOI: 10.1177/0269215515600505.
- Wang J., Siddicky .F., Oliver T.E. et al. Biomechanical changes following knee arthroplasty during sit-to-stand transfers: systematic review *J. Arthroplasty*. 2019; 34 (10): 2494–2501. DOI: 10.1016/j.arth.2019.05.028.
- Helbostad J.L., Sturnieks D.L., Menant J. et al. Consequences of lower extremity and trunk muscle fatigue on balance and functional tasks in older people: a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 56. DOI: 10.1186/1471-2318-10-56.
- Bisca G.W., Morita A.A., Hernandez N.A. et al. Simple lower limb functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96 (12): 2221–2230. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.07.017.
- Zhang Q., Li Y.X., Li X.L. et al. A comparative study of the five-repetition sit-to-stand test and the 30-second sit-to-stand test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2833–2839. DOI: 10.2147/COPD.S173509.
- Briand J., Beha I.H., Chenivresse C. et al. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618793028. DOI: 10.1177/1753466618793028.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema – an experimental study. *Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 577–584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1987525/?page=2>
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.50016-2016.

Поступила: 19.11.21
Принята к печати: 19.01.22

References

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Avdeev S.N. [Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122 (in Russian).
- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552 (in Russian).
- Singh S.J., Puhon M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society, American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
- Brown A.W., Nathan S.D. The value and application of the 6-minute-walk test in Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (1): 3–10. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201703-244FR.
- Eaton T., Young P., Milne D., Wells A.U. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1150–1157. DOI: 10.1164/rccm.200405-578OC.
- Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-219OC.
- du Bois R.M., Albera C., Bradford W.Z. et al. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1421–1429. DOI: 10.1183/09031936.00131813.
- Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
- Singh D.K., Pillai S.G., Tan S.T. et al. Association between physiological falls risk and physical performance tests among community-dwelling older adults. *Clin. Interv. Aging.* 2015; 10: 1319–1326. DOI: 10.2147/CIA.S79398.
- Liu M., Chen J., Fan W. et al. Effects of modified sit-to-stand training on balance control in hemiplegic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2016; 30 (7): 627–636. DOI: 10.1177/0269215515600505.
- Wang J., Siddicky .F., Oliver T.E. et al. Biomechanical changes following knee arthroplasty during sit-to-stand transfers: systematic review *J. Arthroplasty*. 2019; 34 (10): 2494–2501. DOI: 10.1016/j.arth.2019.05.028.
- Helbostad J.L., Sturnieks D.L., Menant J. et al. Consequences of lower extremity and trunk muscle fatigue on balance and functional tasks in older people: a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 56. DOI: 10.1186/1471-2318-10-56.
- Bisca G.W., Morita A.A., Hernandez N.A. et al. Simple lower limb functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96 (12): 2221–2230. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.07.017.
- Zhang Q., Li Y.X., Li X.L. et al. A comparative study of the five-repetition sit-to-stand test and the 30-second sit-to-stand test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2833–2839. DOI: 10.2147/COPD.S173509.

16. Briand J., Beha I.H., Chenivess C. et al. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618793028. DOI: 10.1177/1753466618793028.
17. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
18. Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema – an experimental study. *Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 577–584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1987525/?page=2>
19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
21. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.50016-2016.

Received: November 19, 2021

Accepted for publication: January 19, 2021

Информация об авторах / Author Information

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 (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Атаман Кирилл Сергеевич — студент VI курса 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.: (915) 050-14-05; e-mail: kiataman@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Kirill S. Ataman, VI year student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (915) 050-14-05; e-mail: kiataman@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Трушенко Наталья Владимировна — 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 здра-

воохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

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 the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (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>)

Участие авторов

Чикина С.Ю. — написание текста

Атаман К.С. — сбор и обработка материала

Трушенко Н.В. — концепция и дизайн исследования

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chikina S.Yu. — writing the article

Ataman K.S. — collection and processing of the findings

Trushenko N.V. — development of the study concept and design

Avdeev S.N. — development of the study concept and design, approval of the final version of the article.

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, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией

Чьонг Тхи Туэт¹ ✉, Л.В.Шогенова¹, С.Д.Селемир^{2,3}, А.Г.Чучалин¹

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

² Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики: 607190, Россия, Нижегородская обл., Саров, просп. Мира, 37

³ Саровский физико-технический институт – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 607186, Россия, Нижегородская обл., Саров, ул. Духова, 6

Резюме

В настоящее время научный интерес вызывает терапия гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) оксидом азота (НО-терапия). **Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности ингаляционного NO у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), течение которой осложнено гиперкапнической формой ДН и вторичной ЛАГ (III группа легочной гипертензии согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). **Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное контролируемое исследование включены больные ХОБЛ ($n = 30$; возраст – 65 (62; 75) лет) с гиперкапнической ДН и ЛАГ, госпитализированные в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2021 г. Больные были распределены на 2 группы: у пациентов 1-й (основной) группы проводилась НО-терапия по 90 мин в сутки в индивидуальной дозе 40–85 ppm в течение 2 нед. при помощи аппаратного комплекса «Тианокс» (АО «Обеспечение РЯЦ-ВНИИЭФ», АО «Атомэнергпром» Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом», Россия). У лиц 2-й (контрольной) группы объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020–2021). Оценка гемодинамики и газообмена, толерантности к физической нагрузке (ТФН) (6-минутный шаговый тест), степени сосудистой ригидности и обструктивных нарушений проводилась исходно, на 7-е и 14-е сутки. **Результаты.** У пациентов основной группы установлено снижение среднего давления в легочной артерии (38 (32; 43) мм рт. ст. vs 47 (44; 54) мм рт. ст.; $p = 0,001$), улучшение эластичности сосудов (SI) (7,03 (5,3; 19,2) м / с vs 12,2 (5,7; 15,1) м / с; $p = 0,01$), уменьшение внутрилегочного шунта крови (4,33 (3,7; 6,1) % vs 9,12 (7,12; 11,3) %; $p = 0,01$), повышение тонуса мелких артерий (62,4 (51,2; 64,3) % vs 58,5 (51,7; 63,8) %; $p = 0,01$), повышение ТФН (358,1 (320,5; 368,2) м vs 321,5 (280,4; 329,1) м; $p = 0,001$). **Заключение.** Установлено, что в период обострения ХОБЛ, осложненного гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, при использовании аэрозоля NO наблюдаются эффективное уменьшение гипоксемии, улучшение эластичности сосудов и гемодинамики малого круга кровообращения, а также повышение ТФН.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, терапия оксидом азота, легочная артериальная гипертензия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выписка из протокола заседания № 194 от 16.03.20. Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересм. 2013), и декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» (2005).

Для цитирования: Чьонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 216–225. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225

Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension

STruong Thi Tuyet¹ ✉, Lyudmila V. Shogenova¹, Viktor D. Selemir^{2,3}, Alexander G. Chuchalin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics: prosp. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607190, Russia

³ Sarov Physics and Technology Institute of the National Research Nuclear University MEPhI, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Dukhova 6, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607186, Russia

Abstract

Therapy with inhaled nitric oxide (iNO) in patients with hypercapnic respiratory failure (RF) and pulmonary arterial hypertension (PAH) is currently of scientific interest. **The aim** of this study was to evaluate the effects of iNO therapy on COPD patients with hypercapnic RF and PAH during exacerbation of the disease. **Methods.** A randomized, prospective, controlled trial included 30 patients with COPD (age 65 (62; 75) years) with hypercapnic RF and pulmonary arterial hypertension (PAH) treated at the State Budgetary City Teaching Hospital "City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev of Healthcare Moscow City Department" (2021). The inclusion criteria were: $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mm Hg and pulmonary artery systolic pressure $\text{PASP} > 40$ mm Hg as assessed by Doppler echocardiography. The patients were divided into two groups. Patients of the main group were administered iNO in the form of daily 90-minute sessions for two weeks using Tianoks device (Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics, State Corporation "Rosatom", Russia). Patients of the control group received treatment that corresponded to the severity of their COPD exacerbation according to the guidelines by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020 – 2021. Hemodynamics and gas exchange, exercise tolerance, vascular stiffness, and obstructive disorders were assessed at baseline, on Days 7 and 14. **Results.** The main group demonstrated a decrease in PASP (38 (32; 43) mm Hg vs 47 (44; 54) mm Hg; $p = 0.001$), a decrease in stiffness index (SI) (7.03 m/s (5.3; 19.2) vs 12.2 m/s (5.7; 15.1); $p = 0.01$), decrease the pulmonary shunt fraction (Q_s / Q_t) (4.33% (3.7; 6.1) vs 9.12% (7.12; 11.3); $p = 0.01$), an increase in arterial vascular tone measured by reflective index (RI) (62.4% (51.2; 64.3) vs 58.5% (51.7; 63.8); $p = 0.01$), and increased exercise tolerance measured by 6-minute walking test (6MWT) (358.1 m (320.5; 368.2) vs 321.5 m (280.4; 329.1); $p = 0.001$) as compared to the control group. Conclusion. Our study indicates that iNO-therapy effectively reduces hypoxemia, endothelial dysfunction, improves hemodynamics, walking distance, and exercise tolerance during the exacerbation of COPD in patients with hypercapnic RF and PAH.

Key words: exacerbation of COPD, inhaled nitric oxide, pulmonary arterial hypertension.

Conflict of interests. The authors declared no conflict of interest.

Funding. The authors received no financial support for the study.

Ethical review of research. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation [extract from the meeting minutes No.194 dated March 16, 2020]. Prior to the start of the study, each patient gave a written informed consent which meets the requirements set out in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, rev. 2013) and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights by UNESCO (2005).

For citation: Truong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 216–225 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225

Оксид азота (NO) — одна из биологически эндогенных сигнальных молекул, обладающая широким спектром эффектов, наблюдаемых в организме человека. NO играет важную роль в регуляции тонуса сосудов малого и большого кругов кровообращения, тонуса сосудов капиллярного ложа [1].

Природа NO позволяет использовать его в различных терапевтических целях. Молекулы-доноры NO, такие как органические нитраты и нитропруссид натрия, используются в качестве системных лекарственных средств для лечения легочной гипертензии (ЛГ), сердечной недостаточности, стенокардии и эректильной дисфункции [2]. При использовании ингаляционного NO доказана эффективность в лечении дыхательной недостаточности (ДН) при остром респираторном дистресс-синдроме [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности в мире [4]. Факторами, при наличии которых определяется выживаемость больных ХОБЛ, является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [5–7] и гиперкапния.

В настоящее время влияние NO на клинические особенности у пациентов ХОБЛ, течение которого осложнено гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, изучено недостаточно, несмотря на имеющиеся факты о высокой эффективности медицинского газа при острой ДН [8] и ЛГ [9–11].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ингаляционного NO у пациентов с ХОБЛ, течение которой осложнено гиперкапнической формой ДН и вторичной ЛАГ.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное контролируемое исследование были включены пациенты ($n = 30$), получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, а затем — в отделении пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2021 г.

У всех пациентов в анамнезе отмечена ХОБЛ > 2 лет с выраженными клиническими симптомами (оценка с помощью теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) — CAT > 10 баллов, с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Dyspnea Scale) — mMRC ≥ 2 баллов), признаками тяжелого обострения (кашель, одышка). У всех пациентов основной и контрольной групп проводились неинвазивная вентиляция легких в режиме создания двухфазного положительного давления в дыхательных путях (Biphasic positive airway pressure — BiPAP) $S/T > 15$ ч в сутки и кислородотерапия.

Объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020–2021).

Критерии включения пациентов в исследование:

- парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) ≥ 45 мм рт. ст.;

- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст., исследованное методом доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии исключения:

- признаки хронической сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка < 50 %);
- портальная ЛГ;
- тромбоэмболия легочной артерии.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересм. 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

Дизайн исследования. У всех пациентов исходно, до момента рандомизации, проводились оценка демографических показателей, интенсивности курения, индекса массы тела, числа обострений в течение последнего года, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления (АД); пульсоксиметрия капиллярного ложа

ногтевого валика (SpO_2), ЭхоКГ с доплеровским анализом, исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

После рандомизации пациенты были распределены на 2 группы. Основную группу ($n = 15$) составили больные, у которых в стандартный протокол лечения обострения ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2020–2021) была включена ингаляционная NO-терапия.

Ингаляция NO проводилась через носовую канюлю (*Intersurgical Ltd*, Великобритания), соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (Акционерное общество «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» (Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия). Точное титрование подаваемой концентрации NO в носовую канюлю проводилось путем ручного регулирования. Процедура проводилась у всех пациентов основной группы. Сеансы проводились ежедневно в течение 90 мин в сутки в течение 2 нед.

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов исследуемых групп; Ме (25–75) %

Table 1
Baseline characteristics of the study groups; Me (25 – 75)%

Показатель	Основная группа*	Контрольная группа*
Возраст, годы	68 (56; 70)	70 (67; 75)
Пол:		
• мужской	12	11
• женский	3	4
ИМТ, кг / м ²	27 (25; 30)	28 (25; 31)
Число курящих, л	15	15
Индекс курения, пачко-лет	32 (25; 35)	30 (27; 32)
Частота обострений в год	3 (2; 4)	2 (2; 3)
mMRC, баллы	4 (3; 5)	3 (2; 4)
CAT, баллы	30 (28; 34)	29 (25; 34)
Одышка по Боргу, баллы	8 (7; 9)	7 (6; 8)
ЧДД в минуту	27 (22; 29)	25 (23; 29)
ФЖЕЛ, %	45 (42; 49)	45 (43; 51)
ОФВ ₁ , %	30 (27; 42)	29 (26; 42)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	65 (63; 68)	67 (64; 72)
ЧСС в минуту	112 (110; 119)	115 (100; 120)
САД, мм рт. ст.	145 (125; 160)	138 (125; 145)
СДЛА, мм. рт. ст.	58 (48; 64)	52 (45; 70)
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	172 (125; 208)	178 (145; 210)
SpO ₂ после 6-МШТ, %	82 (79; 84)	84 (80; 86)
PaO ₂ , мм рт. ст.	65 (52; 63)	69 (53; 65)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	61 (55; 64)	63 (61,0; 67)
SaO ₂ , %	86 (85; 88)	87 (84; 88)

Примечание: Ме – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; ЧДД – частота дыхательных движений; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – насыщенность артериальной крови кислородом; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови, SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; * – $p > 0,05$.

Note: *, $p > 0.05$.

(14 дней), индивидуальная концентрация составляла 40–85 ppm. Индивидуальной считалась концентрация ингаляционного NO, при которой происходило снижение СДЛА на ≥ 20 %, определяемое методом доплер-ЭхоКГ, которое проводилось до начала исследования после рандомизации.

У пациентов контрольной группы объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2020–2021).

Исходно, на 7-е и 14-е сутки оценивались следующие показатели гемодинамики, газообменной функции легких, толерантности к физической нагрузке (ТФН), эластичности сосудов и обструктивных нарушений:

- индекс сосудистой ригидности (SI) и тонус мелких сосудов (RI), полученные методом плетизмографии;
- пульсоксиметрия (SpO_2);
- нагрузочный 6-минутный шаговый тест (6-МШТ);
- СДЛА;
- показатели ФВД;
- показатели газового состава артериальной крови:
 - pH;
 - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2);
 - парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$);
 - сатурация артериальной крови (SaO_2);
- показатели газового состава венозной крови:
 - pH;
 - парциальное напряжение кислорода в венозной крови (PvO_2);
 - парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови ($PvCO_2$);
 - сатурация венозной крови (SvO_2);
- показатели газового состава венозной крови:
 - pH;
 - парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови (PcO_2);
 - парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови ($PcCO_2$);
 - сатурация капиллярной крови (ScO_2).

Рассчитывались также данные внутрилегочного шунта (Q_s/Q_t) по Бергтгрену (1942).

Для оценки выраженности симптомов использовались mMRC и CAT.

ТФН оценивалась с помощью 6-МШТ [4]. При выполнении 6-МШТ оценивались дистанция, пройденная за 6 мин, показатели SpO_2 , степень одышки по шкале Борга до и после выполнения теста. Под десатурацией понималось снижение $SpO_2 \leq 88$ % [12]. Оценка SpO_2 проводилась с помощью пульсоксиметра MD300C (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd., КНР).

Оценка ФВД проводилась с помощью компьютерной спирометрии по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ; определялись также показатели бронхиального сопротивления и бронхиальной проводимости (Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия)).

Допплер-ЭхоКГ сердца проводилась при помощи аппарата Philips En Visor CHD (Голландия) с применением стандартных доступов (левый парастернальный, апикальный, субкостальный).

Дизайн исследования утвержден Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 194 от 16.03.20.

Статистический анализ. Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism-8 и Statistica 12.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рандомизация групп по исходным количественным показателям осуществлялась с помощью непарного t -теста и критерия Манна–Уитни, сравнение качественных данных проводилось с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 с поправкой Йетса или с помощью присвоения условных значений с последующим анализом с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для того чтобы установить одновременное влияние группы и продолжительности воздействия, а также оценить взаимодействие между этими факторами, использовался двухфакторный дисперсионный анализ Two-Way ANOVA. Если данные были непригодны к анализу в исходном виде, использовались преобразованные в логарифмы значения, после чего проводилась проверка нормальности и преобразованные данные подвергались дисперсионному анализу. Исключение статистических выбросов проводилось с использованием критерия ROUT при $Q \leq 1$ %. Качественные данные описывались абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медианы (Me). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1. Пациенты исследуемых групп не различались по возрасту и длительности заболевания, однако у больных основной группы отмечены более высокие показатели интенсивности курения и частоты обострений заболевания в течение 1 года.

Клиническое состояние. У пациентов обеих групп на 14-е сутки отмечались изменения клинического статуса. На всех пациентов основной группы ($n = 15$) ингаляционная терапия NO оказала положительное воздействие.

Положительная динамика клинического состояния у больных основной группы проявлялась в снижении тахипноэ, тахикардии, улучшении субъективного состояния, одышки по Боргу, увеличении дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, повышении SaO_2 после физической нагрузки, снижении площади периферических отеков.

Таблица 2
Динамика клинического состояния пациентов; Me (25–75) %Table 2
Changes in the clinical condition of patients; Me (25 – 75)%

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
ЧДД в минуту	28 (25; 31)	22 (20; 24)	17 (15; 21)	29 (24,1; 30,4)	25 (23; 30)	22 (20; 25)*
ЧСС в минуту	112 (105; 118)	95 (92; 100)	91 (86; 98)*	115 (101; 118)	110 (195; 115)	101 (98; 115)
СДЛА, мм рт. ст.	58 (54; 62)	45 (42; 54)	38 (32; 43)*	52 (50; 58)	49 (45; 54)	47 (44; 54)
mMRC, баллы	4 (3; 4)	3 (3; 4)	2 (2; 3)*	3 (3; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)
CAT, баллы	30 (28; 35)	27 (25; 30)	25 (24; 30)*	29 (28; 32)	25 (23; 30)	26 (25; 29)
Одышка по шкале Борга, баллы	8 (7; 8)	6 (5; 7)	4 (5; 7)*	7 (6; 8)	6 (5; 8)	5 (4; 7)
ВАШ, баллы	8 (7; 9)	6 (5; 7)	5 (4; 7)*	8 (6; 9)	7 (4; 8)	7 (6; 8)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

В контрольной группе положительный эффект отмечался лишь у 11 из 15 больных, сохранялась тахикардия, одышка, отеки нижних конечностей. По мнению самих пациентов контрольной группы, их самочувствие, оцененное с помощью визуальной аналоговой шкалы, не изменилось (табл. 2).

Нагрузочный 6-минутный шаговый тест. Исходно у пациентов основной группы отмечен более низкий средний показатель дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. К концу наблюдения на 14-е сутки расстояние, пройденное в течение 6 мин, достоверно увеличилось в обеих группах. При межгрупповом сравнении результата, достигнутого на 14-е сутки, у лиц основной группы отмечен более высокий средний показатель дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (358,1 (320,5; 368,2) м vs 321,5 (280,4; 329,1) м; $p < 0,05$).

У всех пациентов на фоне нагрузки фиксировалось снижение SpO_2 . При сравнении SpO_2 в 1-е и 14-е сутки отмечается повышение данного показателя у больных основной (82,1 (79,1; 84,3) м vs 94,2 (89,5; 95,1) %; $p < 0,05$) и контрольной (84 (80; 86) % vs 90,1 (87,3; 93,2) %; ($p < 0,05$) группы. Однако у пациентов основной группы достигнутый результат SpO_2 после выполнения 6-МШТ был выше ($p = 0,01$).

Эластичность сосудов. Исходно в исследованной выборке величина индекса ригидности сосудов (SI) в основной группе в среднем составила 15,11 (13,8; 17,2) м / с, в контрольной группе – 16,2 (14,7; 18,1) м / с ($p < 0,01$). При терапии ингаляционным NO на 14-е сутки в сравнении с исходными данными изменения значения SI были статистически значимыми (7,03 (5,2; 8,2) м / с vs 15,11 (14,8; 16,2) м / с ($p = 0,01$). Данные изменения свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции сосудов на фоне ингаляционной терапии NO. У больных контрольной группы повышение значения SI на 14-е сутки не были статистически значимыми (12,2 (5,7; 7,1) м / с vs 6,2 (5,7; 7,1) м / с ($p = 0,0005$).

Средние значения начальной величины RI пульсовой волны, связанной с тонусом мелких артерий, у пациентов контрольной и основной групп исходно различались – 51,4 (47,8; 58,4) % vs 53,2 (50,2; 59,4) %; $p < 0,01$ соответственно. На 14-е сутки ингаляционной терапии NO у больных основной группы достигнуто повышение значения RI (62,4 (51,2; 64,3) % vs 51,4 (47,8; 58,4) %; $p \leq 0,05$).

Динамика изменения кислотности, газового состава содержания лактата в артериальной крови, внутрилегочного шунтирования и давления в легочной артерии

В сравнении с исходными данными концентрация рН артериальной крови с высокой степенью значимости нормализовалась у пациентов 1-й группы на 7-е сутки (7,30 (7,28; 7,32) vs 7,37 (7,35; 7,40), у лиц 2-й группы – на 14-е сутки (7,30 (7,28; 7,31) 7,37 ± 0,11 (7,32; 7,40).

Парциальное давление кислорода в артериальной крови увеличивалось в группе воздействия в основной группе только на 14-е сутки с одинаково высокой степенью значимости в сравнении с таковым на 1-е и 7-е сутки, а в группе контроля – с разной степенью значимости. Разница между группами показана только на 14-е сутки в пользу основной группы (рис. 1).

Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови снижалось по ходу исследования с каждым последующим измерением (рис. 2).

Сатурация артериальной крови увеличивалась у пациентов обеих групп. Между группами отмечены статистические различия в большую сторону в течение всего срока ингаляционной терапии NO у больных основной группы (рис. 3).

Содержание лактата в крови статистически значимо снизилось в обеих группах с каждым последующим измерением. Различия между группами отмечались исходно, на 7-е и 14-е сутки (рис. 4).

Расчетное значение **внутрилегочного шунта (Q_s / Q_t)** на 7-е и 14-е сутки было меньше, чем в 1-е сутки

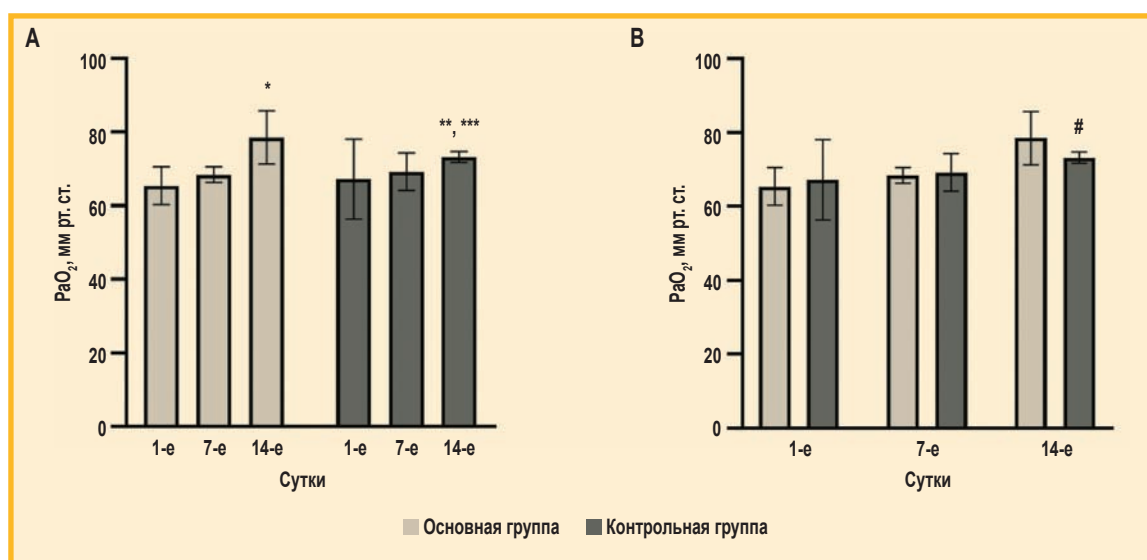


Рис. 1. Динамика изменений парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂): А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: * – основная группа: 14 сутки vs 1-е, 7-е сутки ($p < 0,0001$); ** – контрольная группа: 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,05$); *** – 14-е сутки vs 7-е сутки ($p < 0,001$); # – основная группа vs контрольная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 1. Changes in partial oxygen tension in arterial blood (PaO₂): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 14 vs Days 1, 7 ($p < 0.0001$); **, control group: Day 14 vs Day 1 ($p < 0.05$); ***, Day 14 vs Day 7 ($p < 0.001$); #, main group vs control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

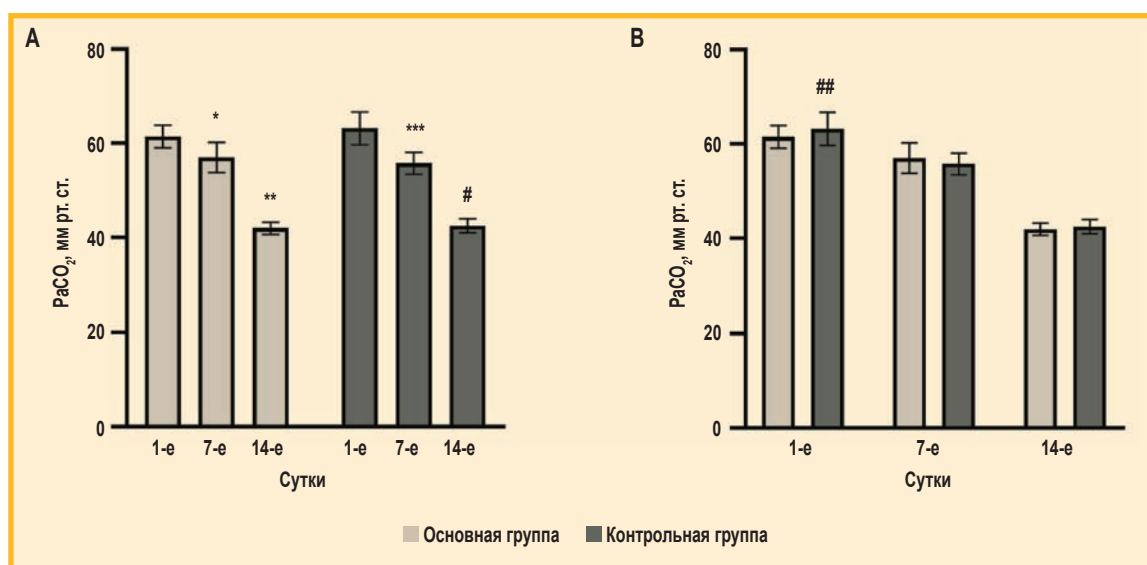


Рис. 2. Динамика изменений парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂): А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: * – основная группа: 7-е сутки vs 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); ** – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки vs 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); # – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); ## – контрольная группа vs основная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 2. Changes in the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison

Note: *, main group: Day 7 vs Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 vs Day 1, 14 ($p < 0.0001$); #, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.0001$); ##, control group vs main group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

у пациентов обеих групп. Различия между группами отмечались на 7-е и 14-е сутки. У пациентов основной группы величина шунта была ниже более чем на 47,5 % ($p < 0,01$) (рис. 5).

Систолическое давление в легочной артерии у больных обеих групп на 7-е и 14-е сутки было меньше, чем в 1-е сутки. Различия между группами наблюдались на 7-е и 14-е сутки (рис. 6).

Обсуждение

Терапевтическая роль ингаляционного NO (iNO) впервые продемонстрирована в 1991 г. на животной модели гипоксической ЛГ [13] и серии больных ЛГ после хирургических вмешательств [14]. По результатам этих исследований показано, что безопасная (без влияния на системный кровоток) дилатация легочных

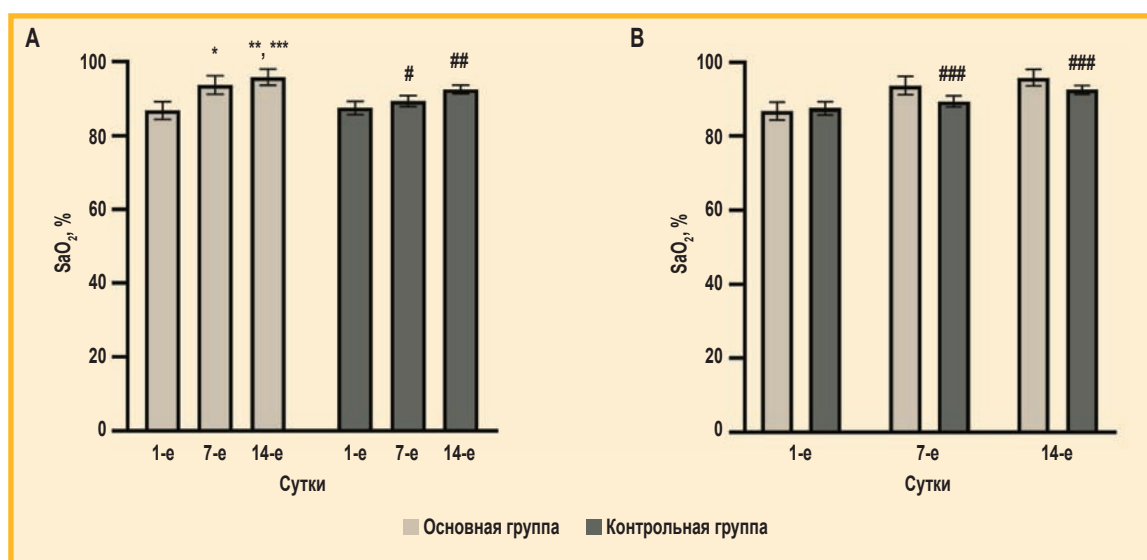


Рис. 3. Динамика изменения сатурации артериальной крови (SaO₂): А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: * – основная группа: 7-е сутки vs 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); ** – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); # – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); ## – 14-е сутки vs 7-е сутки ($p < 0,01$); ### – основная группа vs контрольная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 3. Changes in arterial blood oxygen saturation (SaO₂): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison

Note: *, main group: Day 7 vs Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 vs Day 1 ($p < 0.0001$); #, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.0001$); ##, Day 14 vs Day 7 ($p < 0.01$); ###, main group vs control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

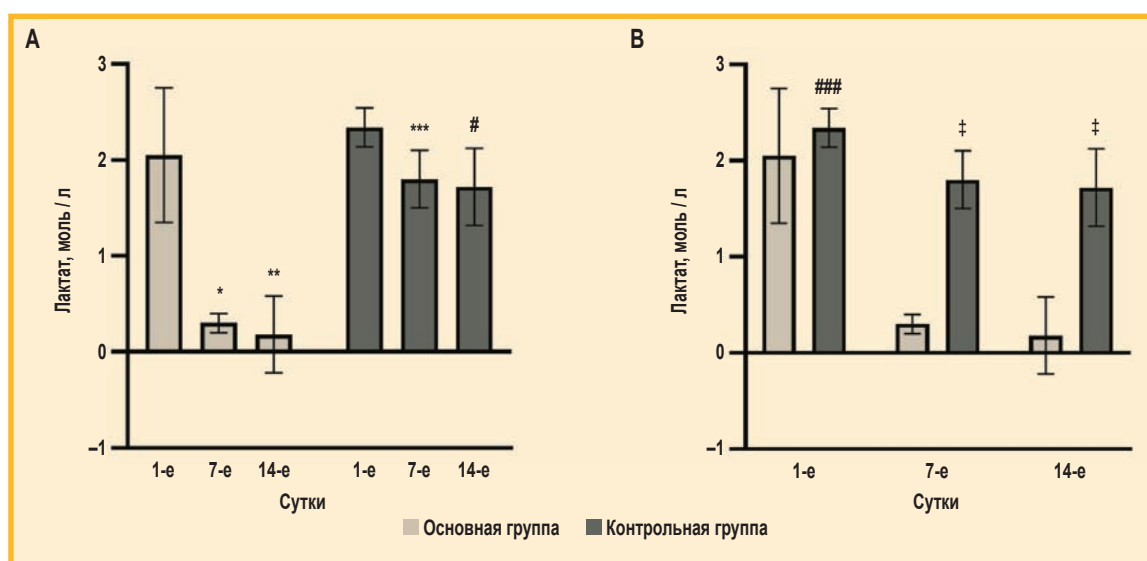


Рис. 4. Динамика изменения уровня лактата артериальной крови: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: * – основная группа: 7-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); ** – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); # – 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); ## – 14-е сутки vs 7-е сутки ($p < 0,0001$); ### – основная группа vs контрольная группа ($p < 0,05$); ‡ – основная группа vs контрольная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 4. Changes in the level of arterial blood lactate: A, intragroup comparison; B, intergroup comparison

Note: *, main group: Day 7 vs Day 1 ($p < 0.0001$); **, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.0001$); control group: ***, Day 7 vs Day 1 ($p < 0.0001$); #, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.0001$); ##, Day 14 vs Day 7 ($p < 0.0001$); ###, main group vs control group ($p < 0.05$); ‡, main group vs control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

сосудов развивается при очень низкой концентрации NO (5–80 ppm) во вдыхаемом воздухе. Ингаляционный NO-вазодилатор вырабатывается эндотелиальными клетками, следовательно, имеет естественное происхождение [10].

Кроме легочного вазодилатирующего эффекта, ингаляционный NO обладает рядом других эффектов на функции респираторной системы. Так, продемон-

стрировано, что при ингаляции NO, кроме бронходилатации, наблюдаются противовоспалительный и антипролиферативный эффекты. При воздействии ингаляционного NO выборочно расширяется легочная сосудистая система и за счет активного связывания гемоглобина оказывается минимальное воздействие на сосуды большого круга кровообращения [15]. При ингаляционной терапии NO увели-

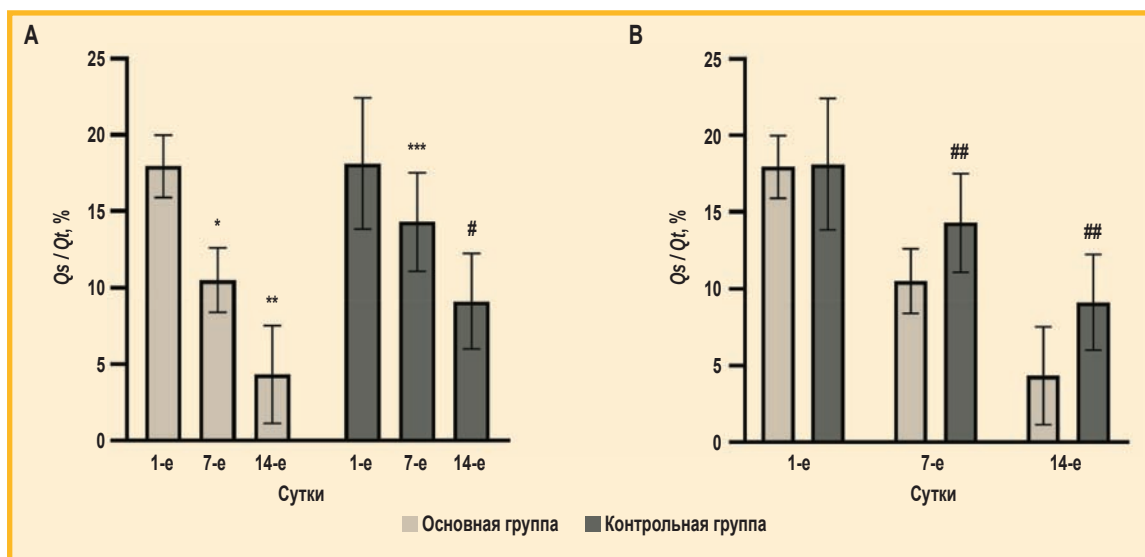


Рис. 5. Динамика уровня внутрилегочного шунта (Q_s/Q_t): А — внутригрупповое сравнение; В — межгрупповое сравнение

Примечание: * — основная группа: 7-е сутки vs 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); ** — 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,001$); контрольная группа: *** — 7-е сутки vs 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); # — 14-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); # — контрольная группа vs основная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 5. Changes in the level of intrapulmonary shunt (Q_s/Q_t): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison

Note: *, main group: Day 7 vs Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 vs Day 1, 14 ($p < 0.0001$); #, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.0001$); #, control group vs main group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

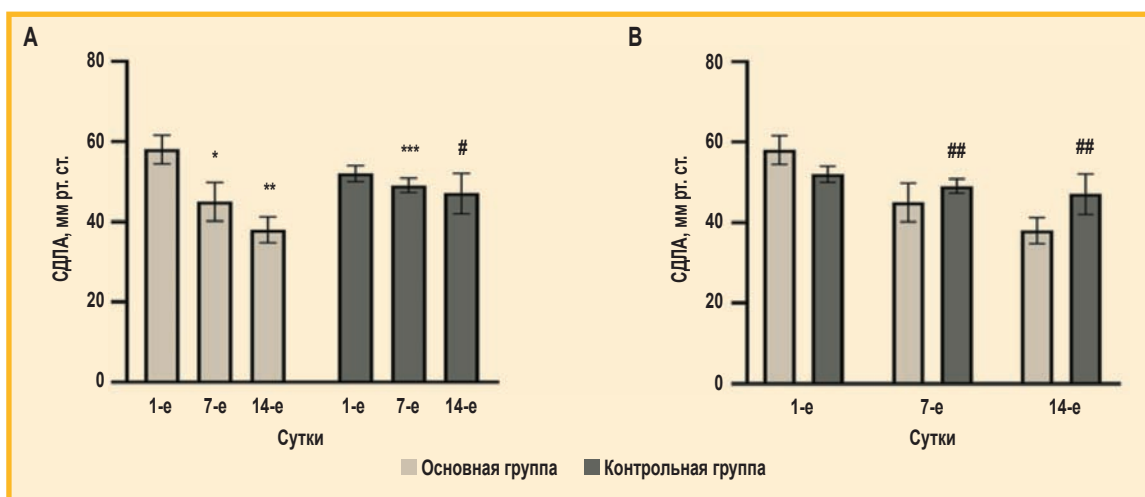


Рис. 6. Динамика систолического давления в легочной артерии: А — внутригрупповое сравнение; В — межгрупповое сравнение

Примечание: * — основная группа: 7-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,0001$); ** — 14-е сутки vs 1-е, 7-е сутки ($p < 0,0001$); контрольная группа: *** — 7-е сутки vs 1-е сутки ($p < 0,001$); # — 14-е сутки vs 1-е, 7-е сутки ($p < 0,0001$); ## — 7-е сутки vs 14-е сутки; основная группа vs контрольная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA

Figure 6. Changes in systolic pressure in the pulmonary artery: A, intragroup comparison; B — intergroup comparison

Note: *, main group: Day 7 vs Day 1 ($p < 0.0001$); **, Day 14 vs Days 1, 7 ($p < 0.0001$); control group: ***, Day 7 vs Day 1 ($p < 0.001$); #, Day 14 vs Day 1 ($p < 0.001$); #, Day 14 vs Day 1, 7 ($p < 0.0001$); ##, Day 7 vs Day 14; main group vs control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

чивается PaO_2 путем расширения легочных сосудов отделов легкого с лучшей вентиляцией, а легочный кровоток перераспределяется от отделов с низким уровнем вентиляции / перфузии к отделам с нормальными уровнями, что продемонстрировано в настоящей работе.

Продemonстрированы уникальные преимущества ингаляционного NO в клиническом применении на фоне стандартной медикаментозной терапии и неинвазивной вентиляции легких. Изначально у всех

пациентов исследуемой когорты отмечались признаки эндотелиальной дисфункции и ЛАГ как проявления гипоксемии и гиперкапнии. Улучшение показателей SI и RI, статистически достоверное снижение СДЛА являются следствием вазодилатирующего эффекта ингаляционного NO.

У всех пациентов обеих групп наблюдались признаки гипоксемии, гиперкапнии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокие показатели внутрилегочного шунта крови. Статистически

достоверное повышение уровней PaO_2 , SaO_2 , снижение фракции шунта крови на фоне ингаляции NO связано с улучшением микроциркуляции, оксигенации и физиологическими механизмами, помогающими компенсировать последствия легочной вазоконстрикции [16, 17]. Таким образом, при улучшении кровообращения и транспорта кислорода восстанавливается уровень лактата, снижается анаэробная нагрузка на организм и повышается ТФН.

Заключение

По результатам исследования установлено, что в период обострения ХОБЛ, осложненного гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, при использовании аэрозоля NO наблюдаются эффективное уменьшение гипоксемии, улучшение эластичности сосудов и гемодинамики малого круга кровообращения, а также повышение ТФН.

Литература / References

1. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology*. 1999; 91 (4): 1090–1121. DOI: 10.1097/00000542-199910000-00030.
2. Levine A.B., Punahaole D., Levine T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*. 2012; 122 (1): 55–68. DOI: 10.1159/000338150.
3. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. Jr, Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 339–348. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014.
4. 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/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-11Nov20_WMV.pdf
5. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365. / Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365 (in Russian).
6. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 892–905. DOI: 10.1183/09031936.03.00115402.
7. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36 (10): 752–758. DOI: 10.1136/thx.36.10.752.
8. George I., Xydias S., Topkara V.K. et al. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (6): 2161–2169. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2006.06.081.
9. Klinger J.R., Mandel J., Finlay G. Inhaled nitric oxide in adults: Biology and indications for use. *UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use>
10. Öztürk E., Haydin S., Tanıdır İ.C. et al. Use of inhaled nitric oxide in pediatric cardiac intensive care unit. *Türk Kardiyol. Dern. Ars.* 2016; 44 (3): 196–202. DOI: 10.5543/tkda.2015.23255.
11. Cockrill B.A., Kacmarek R.M., Fifer M.A. et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 119 (1): 128–136. DOI: 10.1378/chest.119.1.128.
12. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-2190C.
13. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*. 1991; 83 (6): 2038–2047. DOI: 10.1161/01.cir.83.6.2038.
14. Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991; 338 (8776): 1173–1174. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92033-x.
15. Tworetzky W., Bristow J., Moore P. et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001; 357 (9250): 118–120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03548-0.
16. Thabut G., Brugière O., Lesèche G. et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation*. 2001; 71 (9): 1295–1300. DOI: 10.1097/00007890-200105150-00019.
17. Sitbon O., Brenot F., Denjean A. et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2, Pt 1): 384–389. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842196.

Поступила 22.03.22

Принята к печати 28.03.22

Received: March 22, 2022

Accepted for publication: March 28, 2022

Информация об авторах / Author Information

Чыонг Тхи Туэт — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (977) 713-15-18; e-mail: drtuyet@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-1994>)

Truong Thi Tuyet, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (977) 713-15-18; e-mail: drtuyet@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-1994>)

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482, ORCID: <https://orcid.org/0000000192859303>)

Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health

of the Russian Federation; tel.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482, ORCID: <https://orcid.org/0000000192859303>)

Селемир Виктор Дмитриевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор научно-производственного центра физики Российского федерального ядерного центра — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики, профессор Саровского физико-технического института — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; тел.: (985) 923-28-24; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-0595>, SPIN: 8060-4296)

Viktor D. Selemir, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Research and Production Center for Physics, Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Professor, Sarov Physics and Technology Institute of the National Research Nuclear University MEPhI, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (985) 923-28-24; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-0595>, SPIN: 8060-4296)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии

педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Участие авторов

Чыонг Тхи Туэт — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи (30 %)

Шогенова Л.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи (30 %)

Селемир В.Д. — концепция и дизайн исследования, редактирование (20 %)

Чучалин А.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи (20 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Truong Thi Tuyet — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical analysis, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article (30%)

Lyudmila V. Shogenova — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical analysis, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article (30%)

Viktor D. Selemir — concept and design of the study, editing (20%)

Alexander G. Chuchalin — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article (20%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких

В.Г.Арзуманян , И.М.Ожован, В.Б.Полищук, М.П.Костинов, А.А.Рыжов, Д.А.Благовидов

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

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, одним из проявлений которого является хронический инфекционный процесс респираторного тракта, обусловленный бактериями и грибами. Особую роль в гуморальной защите при МВ играют многочисленные антимикробные пептиды (АМП), каждый из которых подробно охарактеризован. Недавно разработан метод, позволяющий оценить совокупную противомикробную активность всех АМП разных биологических жидкостей. **Целью** исследования явилось применение данного метода для оценки противомикробной активности сывороток и их низкомолекулярных фракций, содержащих АМП, у пациентов с МВ до и после трансплантации легких. **Материалы и методы.** В исследовании использовалась сыворотка крови, полученная от пациентов ($n = 11$) в возрасте 24–33 лет с диагнозом МВ до и после трансплантации легких. Совокупная активность сыворотки крови и ее фракций с молекулярной массой < 100 кДа определялась посредством действия данных образцов на клетки тест-культуры *Candida albicans* и спектрофотометрического измерения процента красителя, вошедшего в убитые клетки, по сравнению с контрольными необработанными клетками. **Результаты.** Установлено, что у пациентов с МВ исходно снижена активность цельной сыворотки и ее АМП-фракции по сравнению с таковой у здоровых лиц (медиана) — 82,3 % vs 87,8 % ($p \leq 0,01$) и 17,2 % vs 41,9 % ($p \leq 0,01$). В результате трансплантации у пациентов с МВ повышалась не только общая активность сыворотки крови, но и активность их АМП-фракций (84,5 % vs 33,3 %). Отмечена положительная динамика активности АМП-фракций сыворотки крови с момента проведения трансплантации в течение 12 мес. Показано, что при МВ снижено содержание сывороточного альбумина, который достигал нормальных уровней в результате трансплантации. **Заключение.** Очевидно, что при МВ звенья сывороточного гуморального иммунитета, отвечающие за непосредственную противомикробную защиту, проявляют более низкую активность по сравнению с нормой, однако трансплантация легких способствует значительному повышению их активности.

Ключевые слова: муковисцидоз, антимикробные пептиды, противомикробная активность, альбумин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования темы научно-исследовательских работ с использованием оборудования центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова».

Для цитирования: Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А. Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 226–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231

Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation

Vera G. Arzumanyan , Irina M. Ozhovan, Valentina B. Polishchuk, Mikhail P. Kostinov, Aleksey A. Ryzhov, Dmitriy A. Blagovidov

I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: Malyy Kazenny per. 5a, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a systemic congenital disease characterized by chronic bronchopulmonary infection of bacterial and fungal origins. Numerous antimicrobial peptides (AMP) play a special role in humoral immunity in CF patients. Each AMP was characterized in detail earlier. A new method has been developed recently in the Russian Federation for estimation of the cumulative antimicrobial activity of all AMPs in different bioliquids. **The aim** of the study was the application of this method for the estimation of antimicrobial activity of whole sera and the AMP-containing low molecular serum fractions in patients with CF before and after lung transplantation. **Methods.** Sera from 11 CF patients of 24 – 33 years old obtained before and after lung transplantation were used in the study. Antimicrobial activities of the whole serum and its fractions with the molecular mass under 100 kDa were estimated by the effect of the specimens on *Candida albicans* test culture cells and by spectrophotometric assay of dye, which was internalized by the killed cells, as compared to the control untreated cells. **Results.** The total serum activity and AMP fractions activity in patients with CF were lower than in the healthy volunteers (medians): 82.3% vs 87.8 % ($p \leq 0.01$) and 17.2% vs 41.9% ($p \leq 0.01$). After the lung transplantation, both activities increased to 84.5% vs 33.3%, respectively. The improvement of AMP fractions activity was observed during 12 months after the transplantation. Serum albumin levels were lower in CF patients as compared to the reference values but normalized after lung transplantation. **Conclusion.** Obviously, the activity of the serum components of humoral immunity, which are responsible for direct antimicrobial defense, is decreased in CF patients compared to the reference values. The lung transplantation increased their activity considerably.

Key words: cystic fibrosis, antimicrobial peptides, antimicrobial activity, albumin.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding. The study was carried out under budgetary funding for the research work and using the equipment of the collective use center by I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.

For citation: Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A. Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 226–231 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, отличающееся тяжелыми нарушениями со стороны различных органов, наиболее значимыми из которых является патология органов дыхания. Это заболевание характеризуется хронической инфекцией и воспалением, связанным с активацией системы врожденного иммунитета. Основными патогенами, хронически колонизирующими респираторный тракт и ведущими к обострению процесса, являются бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* [1], а также грибы *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* [2]. По результатам исследований, проведенных в последнее десятилетие, установлен ряд особенностей в системе как врожденного, так и адаптивного иммунитета при МВ, которыми обусловлена неэффективная элиминация микроорганизмов из респираторного тракта [3]. Так, изменение осмолярности и понижение кислотности секрета на поверхности бронхиального тракта приводят к инактивации веществ, обладающих бактерицидными свойствами, таких как лизоцим, β -дефензин-1 и -2, лактоферрин, кателицидин и др. В настоящее время известны > 10 видов антимикробных пептидов (АМП), при этом роль каждого пептида изучена при различных заболеваниях, в т. ч. при МВ [4]. Совокупная активность АМП определена ранее в слюне пациентов с респираторными инфекционными воспалительными заболеваниями [5], однако при МВ такое исследование не проводилось.

Методика по изучению совокупной активности АМП эпителиальных секретов¹ не позволяет количественно оценить антимикробную активность в отделяемом бронхов, обсемененном клетками микроорганизмов. Целью настоящего исследования явилось изучение активности сывороток и их низкомолекулярных фракций у пациентов с МВ до и после трансплантации легких с помощью метода, адаптированного именно для сывороток².

Материалы и методы

После получения письменного информированного согласия у пациентов проводился забор венозной крови с соблюдением правил антисептики. В исследовании использована сыворотка крови, полученной у пациентов ($n = 11$: 4 женщины и 7 мужчин; возраст — 24–33 года) с диагнозом МВ до и после трансплантации легких. Временной интервал между забором крови до и после трансплантации составлял от 6 мес.; у 3 пациентов указанной группы произведен дополнительный забор крови еще через 6 мес. Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартным протоколом. Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 15$: 10 женщин, 5 мужчин; возраст — 22 года — 27 лет).

Штамм микроорганизмов. В исследовании использовались дрожжи *Candida albicans* № 927 из коллекции Федерального государственного бюджетного научно-

го учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова». Микроорганизмы поддерживались путем периодических пересевов на плотной глюкозопептон-дрожжевой среде при температуре 25 °С с использованием культуры экспоненциальной фазы роста.

Определение концентрации сывороточного альбумина. Метод основан на образовании окрашенных комплексных соединений при взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента. К 0,1 мл сыворотки, разведенной в 10 раз, добавлены 4 мл реактива, содержащего бромкрезоловый зеленый и детергент Тритон X-100 в ацетатном буфере («Альбумин Агат», фирма «Агат», Россия); состав инкубировался в течение 10 мин при комнатной температуре и измерялся на спектрофотометре при длине волны 625 нм в кювете толщиной 1 см. Калибровочные растворы изготавливались на основе человеческого сывороточного альбумина (*Reanal*, Чехия). Прямая зависимость оптической плотности от концентрации альбумина отмечена в диапазоне концентраций 0,3–20 мг / мл.

Определение антимикробной активности сыворотки крови. Активность цельных сывороток (общая активность) и их АМП-фракций определялась методом², основанным на поглощении красителя бромкрезолового пурпурного клетками с нарушенной цитоплазматической мембраной и, как следствие, снижении оптической плотности надосадочной жидкости в опытных вариантах по сравнению с контрольными. Для определения общей активности соединялись 300 мкл нативной сыворотки в пробирках типа Эппендорф и 50 мкл суспензии дрожжей *C. albicans* № 927 в концентрации 10^{10} КОЕ / мл. Для определения активности АМП-фракции сыворотки фильтровались через молекулярный фильтр Amicon (*Merck*, Германия) диаметром пор 100 кДа на центрифуге в течение 15 мин при 16 000 об. / мин, после этого 300 мкл фильтрата соединялись с 50 мкл суспензии микроорганизмов. В контрольной пробирке вместо сыворотки или фильтрата содержались 300 мкл физраствора. Пробирка инкубировалась в течение 2 ч при 32 °С на шейкере, затем центрифугировалась в течение 5 мин при 16 000 об. / мин, супернатанты удалялись, а к осадкам добавлялся раствор бромкрезолового пурпурного (по 300 мкл) в фосфатном буфере (pH — 4,6). После этого пробирки инкубировались еще 45 мин при 32 °С на шейкере; центрифугировались в течение 5 мин при 16 000 об. / мин. По 50 мкл супернатантов соединялись с 2,5 мл фосфатного буфера (pH — 4,6). Оптическая плотность полученных растворов измерялась на спектрофотометре Genesys 10S UV-Vis (США) при длине волны 440 нм. Из 3 измерений для каждой пробы вычислялось среднее значение оптической плотности, затем производился расчет активности (%) по отношению к контрольному образцу².

¹ Арзуманян В.Г., Мальбахова Е.Т., Фошина Е.П. и др. Способ определения совокупной активности антимикробных пептидов как маркера состояния местного иммунитета различных эпителиальных тканей. Патент РФ № 2602298 от 21.10.16. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2602298C2_20161120

² Михайлова Н. А., Арзуманян В.Г., Полищук В.Б. и др. Способ определения противомикробной активности цельной сыворотки и фракции ее антимикробных пептидов. Патент РФ № 2686337 от 25.04.19. Доступно на: <https://findpatent.ru/patent/268/2686337.html>

Осадки, полученные при последнем центрифугировании, микроскопировались при суммарном увеличении микроскопа $\times 1750$ и фотографировались цифровой камерой Sony (Япония) при совмещении ее объектива с окуляром микроскопа.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Microsoft Excel*. Расчет коэффициентов Манна–Уитни, свидетельствующих о наличии / отсутствии значимости различий между показателями, проводился с помощью автоматической программы³.

Результаты

Дрожжи *C. albicans* выбраны в качестве объекта исследования по двум причинам — во-первых, эти микроорганизмы очень часто встречаются в отделяемом бронхов у больных МВ [6, 7], они были обнаружены в значимых количествах у обследованных пациентов; во-вторых, это объект, удобный для наблюдения за антимикробным воздействием сыворотки и ее фракций методами микроскопии и спектрофотометрии^{1,2}. На рис. 1 представлен пример обработки клеток *C. albicans* цельной сывороткой, полученной от пациента с МВ до трансплантации (см. рис. 1В) и ее АМП-фракцией (см. рис. 1С) в сравнении с контрольной культурой, которая обрабатывалась физраствором (см. рис. 1А). Видно, что наибольшее количество живых (белых) клеток отмечено в контрольном образце, тогда как воздействие АМП-фракции приводило к увеличению количества мертвых (желтых) клеток. Механизм воздействия данной фракции очевиден — это нарушение целостности мембраны цитоплазмы, в результате которой краситель проникает внутрь клеток и окрашивает их. Напротив, при обработке цельной сывороткой происходил лизис клеточных стенок и мембран с образованием мелких везикул, которые также поглощали краситель (см. рис. 1В).

Данное исследование проводилось с участием пациентов, распределенных в 3 группы:

- бессимптомные пациенты (контрольная группа);
- больные МВ до трансплантации;
- больные МВ после проведения трансплантации.

Результаты исследований представлены в таблице, по данным которой показано, что максимальная активность цельной сыворотки достоверно соответствовала таковой у лиц группы контроля, а минимальная — у больных, не подвергавшихся трансплантации, о чем свидетельствуют коэффициенты Манна–Уитни. Очевидно, что в результате трансплантации общая активность сыворотки повышалась до уровня, сравнимого с контрольным. Кроме того, при поиске взаимосвязи между процессом проведения трансплантации и повышением активности цельной сыворотки показано наличие высокой положительной корреляции между этими показателями (коэффициент Пирсона $r = 0,732$).

При исследовании активности АМП-фракций выявлено, что этот показатель у пациентов с МВ до трансплантации в среднем был в 2 раза ниже та-

кового в группе контроля, что подтверждается величиной коэффициента Манна–Уитни. После трансплантации данная активность повышалась, однако

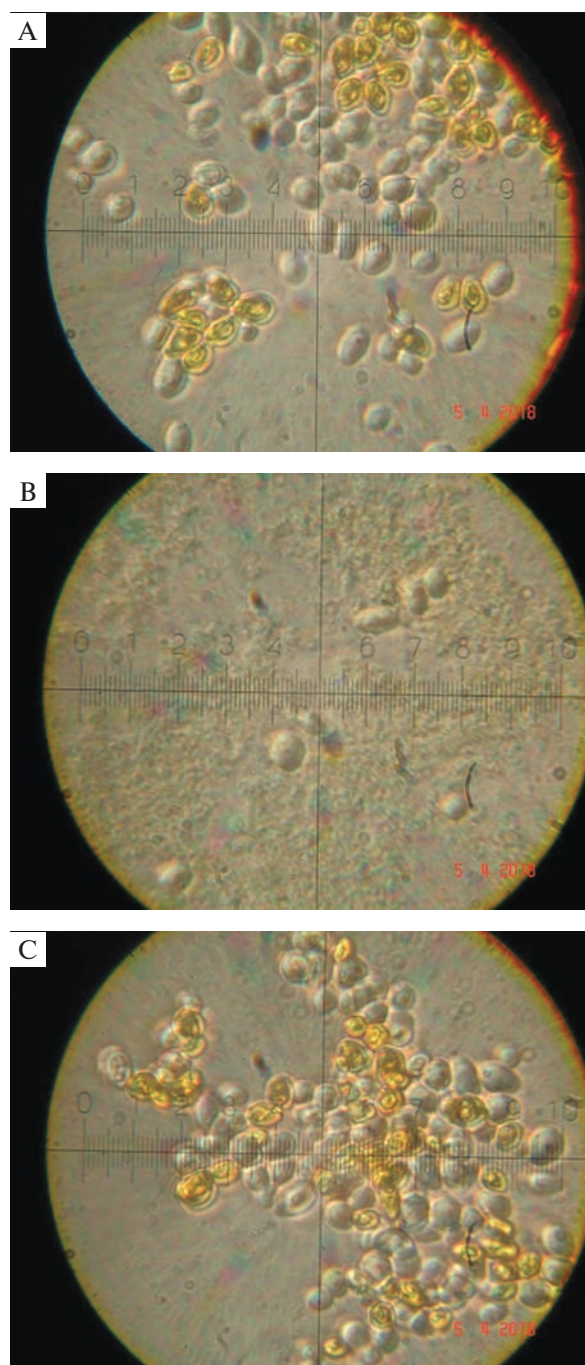


Рис. 1. Клетки *Candida albicans*: А — контроль (обработка физраствором); В — обработка цельной сывороткой; С — обработка фракцией сывороточных антимикробных пептидов (оба сывороточных препарата от пациента с муковисцидозом до трансплантации легких)

Примечание: белые клетки — живые, желтые — мертвые; $\times 1750$; 1 деление на линейке = 1 мкм; окрашивание бромкрезоловым пурпуром.

Figure 1. Cells of *Candida albicans*: A, control (treatment with saline); B, treatment with whole serum; C, treatment with a fraction of serum antimicrobial peptides (both serum preparations from a patient with cystic fibrosis before the lung transplantation)

Note: white cells — live, yellow — dead; $\times 1750$; 1 division on a ruler = 1 μm ; staining with bromocresol purple.

³ Математические методы обработки данных. Доступно на: <https://www.psychol-ok.ru/lib/statistics.html>

в большинстве случаев — не до уровня контроля. Установлено наличие взаимосвязи между процессом проведения трансплантации и повышением активности АМП-фракции сыворотки, которая выражалась в высокой положительной корреляции между этими показателями (коэффициент Пирсона $r = 0,936$).

Динамику увеличения уровня активности АМП-фракций сыворотки через 6 мес. и 1 год после трансплантации удалось проследить у 3 пациентов (рис. 2). Очевидно, что активность АМП-фракций сыворотки постепенно увеличивалась.

По данным таблицы показано, как изменялась концентрация альбумина у больных МВ в сравнении

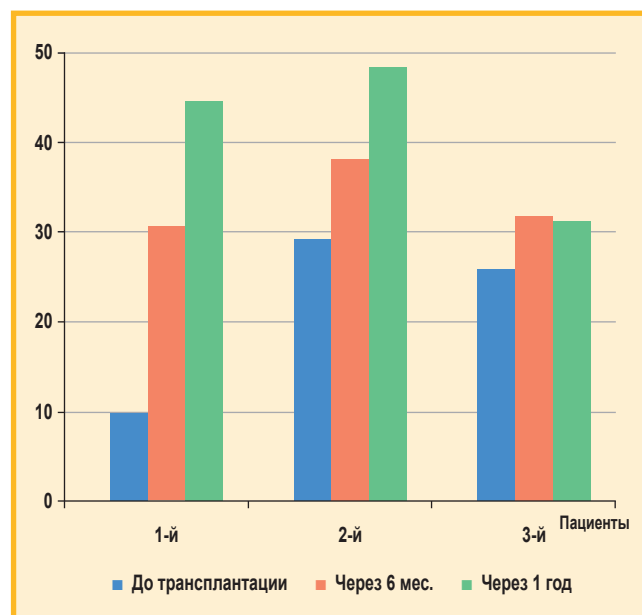


Рис. 2. Динамика активности фракции сывороточных антимикробных пептидов у пациентов ($n = 3$) до и после трансплантации легких

Figure 2. Improvement of the activity of the fraction of serum antimicrobial peptides in patients ($n = 3$) before and after lung transplantation

с группой контроля. Видно, что у пациентов до трансплантации концентрация альбумина была достоверно ниже контроля, тогда как после трансплантации она повышалась, достигая нормы. Кроме того, как до, так и после трансплантации концентрация альбумина прямо коррелировала с активностью цельной сыворотки (коэффициент Пирсона $r = 0,699$).

Обсуждение

При изучении иммунного статуса при МВ показано, что гуморальное звено иммунитета у этих больных не страдает, и, как правило, дает гипериммунный ответ, однако наблюдается снижение противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функций, фагоцитарной функции лейкоцитов [8]. Что касается уровня АМП в сыворотке крови при МВ, то в этом случае данные весьма противоречивы. Так, например, показано, что концентрация сывороточного кальпротектина при МВ была значительно снижена по сравнению с контролем [9], тогда как концентрации лактоферрина и липокалина в сыворотке крови у больных в несколько раз превышали контрольные значения [10]. В связи с этим метод, использованный в настоящей работе, дает возможность оценить не только общую антимикробную активность сыворотки крови, но и такой интегральный показатель, как совокупная активность содержащихся в ней АМП. Благодаря выявлению снижения уровней этих двух показателей при МВ и нормализации их в результате трансплантации расширяются представления о гуморальной иммунной защите организма при МВ. Повышение антимикробной активности после трансплантации можно связать с тем, что антимикробные пептиды могут синтезироваться не только клетками иммунной системы, но и эпителиальными и железистыми клетками. Возможно, характер данного процесса является компенсаторным ввиду недостаточности клеточных

Таблица

Сравнение показателей фракций сыворотки крови у пациентов с муковисцидозом и группы контроля

Table

Comparison of parameters of blood serum fractions in the patients with cystic fibrosis and the control group

Категория	Показатель	Активность цельной сыворотки крови, %	Активность АМП-фракции, %	Концентрация альбумина в цельной сыворотке крови, мг / мл
Группа контроля ($n = 15$)	$M \pm \sigma$	$88,2 \pm 1,6$	$38,9 \pm 6,9$	$63,9 \pm 6,7$
	Me	87,8	41,9	61,3
Пациенты с МВ				
• до трансплантации ($n = 11$)	$M \pm \sigma$	$79,7 \pm 7,6$	$19,0 \pm 6,3$	$55,8 \pm 5,3$
	Me	82,3	17,2	55,7
	p	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$0,01 \leq p \leq 0,05$
• после трансплантации ($n = 11$)	$M \pm \sigma$	$85,0 \pm 3,7$	$34,3 \pm 8,7$	$64,0 \pm 3,5$
	Me	84,5	33,3	63,7
	p	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: МВ — муковисцидоз; АМП — антимикробные пептиды; $M \pm \sigma$ — среднее значение $\pm$ отклонение от среднего; Me — медиана; p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Note: $M \pm \sigma$ — the mean value $\pm$ deviation from the mean; p — the significance of differences compared with the control group.

факторов на фоне применения иммуносупрессивной терапии.

Важным показателем, характеризующим благополучие организма в целом, является концентрация сывороточного альбумина. Сывороточный альбумин человека и животных составляет примерно 50 % белков плазмы, кроме того, он присутствует в тканях. Функции альбумина в организме весьма многообразны — это поддержание онкотического давления плазмы, связывание и транспорт низкомолекулярных веществ и экзогенных лигандов, участие в окислительно-восстановительных реакциях, пластическая функция, регуляция гемостаза, участие в поддержании кислотно-основного равновесия в крови, регуляция апоптоза [11]. Известно также, что альбумин оказывает влияние не только на целостность сосудов, участвуя в поддержании нормальной капиллярной проницаемости, но и иммуномодулирующее действие за счет связывания различных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [12]. Обнаружение взаимосвязи между концентрацией сывороточного альбумина и антимикробной активностью сыворотки крови позволяет сделать предположение о наличии еще одной функции альбумина — его противомикробной активности. Недавно авторами установлено наличие такой активности у альбумина в экспериментах *in vitro* в отношении бактерий и дрожжевых грибов [13].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с МВ исходно снижены активность цельной сыворотки крови и активность ее АМП-фракции по сравнению с таковой у лиц группы контроля. В результате трансплантации легких у пациентов с МВ повышалась как общая активность сыворотки крови, так и их АМП-фракций. Установлено, что при МВ снижено содержание сывороточного альбумина, который достигал нормальных значений в результате трансплантации. Отмечена положительная динамика активности АМП-фракций сыворотки крови с момента проведения трансплантации в течение 12 мес. Выявлена значительная положительная корреляция между активностью цельной сыворотки и концентрацией альбумина независимо от проведения трансплантации.

Таким образом, можно заключить, что при МВ звенья сывороточного гуморального иммунитета, отвечающие за непосредственное противомикробное действие, — белки системы комплемента, иммуноглобулины и АМП — проявляют более низкую активность по сравнению с нормой. В то же время трансплантация легких способствует значительному повышению их активности.

Литература

- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (1): 15–20.

- Tomazin R., Matos T. Fungal infections in patients with cystic fibrosis. *Zdravniški Vestnik*. 2017; 86 (1–2): 42–52. DOI: 10.6016/ZdravVestn.1552.
- Bruscia E.M., Bonfield T.L. Innate and adaptive immunity in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med*. 2016; 37 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.11.010.
- Bals R., Weiner D.J., Wilson J.M. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J. Clin. Invest*. 1999; 103 (3): 303–312. DOI: 10.1172/JCI6277.
- Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю. и др. Активность секретируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017; (1): 88–94.
- Muthig M., Hebestreit A., Ziegler U. et al. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med. Mycol*. 2010; 48 (1): 56–63. DOI: 10.3109/13693780802716532.
- Gileles-Hillel A., Shoseyov D., Polacheck I. et al. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2015; 50 (11): 1082–1089. DOI: 10.1002/ppul.23302.
- Капранов Н.И. Муковисцидоз — современное состояние проблемы. *Пульмонология*. 2006; (Прил.): 5–11.
- Gray R.D., Imrie M., Boyd A.C. et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J. Cyst. Fibros*. 2010; 9 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
- Eichler I., Nilsson M., Rath R. et al. Human neutrophil lipocalin, a highly specific marker for acute exacerbation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J*. 1999; 14 (5): 1145–1149. DOI: 10.1183/09031936.99.14511459.
- Грызун Ю.А., Добрецов Г.Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1998.
- Ferrer R., Mateu X., Maseda E. et al. Non-oncotic properties of albumin: A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2018; 11 (2): 125–137. DOI: 10.1080/17512433.2018.1412827.
- Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А. Антимикробное действие альбумина на клетки бактерий и дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167 (6): 722–725.

Поступила: 25.04.20

Принята к печати: 27.01.22

References

- Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; (1): 15–20 (in Russian).
- Tomazin R., Matos T. Fungal infections in patients with cystic fibrosis. *Zdravniški Vestnik*. 2017; 86 (1–2): 42–52. DOI: 10.6016/ZdravVestn.1552.
- Bruscia E.M., Bonfield T.L. Innate and adaptive immunity in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med*. 2016; 37 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.11.010.
- Bals R., Weiner D.J., Wilson J.M. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J. Clin. Invest*. 1999; 103 (3): 303–312. DOI: 10.1172/JCI6277.
- Arzumanyan V.G., Masyukova S.A., Sergeev A.Yu. et al. [Secretory antimicrobial peptides activity, immunoglobulins and skin microbiota in acne patients]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2017; (1): 88–94 (in Russian).
- Muthig M., Hebestreit A., Ziegler U. et al. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med. Mycol*. 2010; 48 (1): 56–63. DOI: 10.3109/13693780802716532.
- Gileles-Hillel A., Shoseyov D., Polacheck I. et al. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2015; 50 (11): 1082–1089. DOI: 10.1002/ppul.23302.
- Kapranov N.I. [Cystic fibrosis is the current state of the problem]. *Pul'monologiya*. 2006; (Suppl.): 5–11 (in Russian).
- Gray R.D., Imrie M., Boyd A.C. et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J. Cyst. Fibros*. 2010; 9 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
- Eichler I., Nilsson M., Rath R. et al. Human neutrophil lipocalin, a highly specific marker for acute exacerbation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J*. 1999; 14 (5): 1145–1149. DOI: 10.1183/09031936.99.14511459.

11. Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E., ed. [Serum albumin in clinical medicine]. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 1998 (in Russian).
12. Ferrer R., Mateu X., Maseda E. et al. Non-oncotic properties of albumin: A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (2): 125–137. DOI: 10.1080/17512433.2018.1412827.
13. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A. Antimicrobial action of albumin on bacterial and yeast cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 167 (6): 722–725.

Received: April 25, 2020

Accepted for publication: January 27, 2022

Информация об авторах / Author Information

Арзуманян Вера Георгиевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией физиологии грибов и бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-09-03; e-mail: veraar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>)

Vera G. Arzumanyan, Doctor of Biology, Professor, Head of Laboratory of Bacterial and Fungal Physiology, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-09-03; e-mail: veraar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>)

Ожован Ирина Михайловна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии грибов и бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-09-03; e-mail: iroj@yandex.ru

Irina M. Ozhovan, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Bacterial and Fungal Physiology, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-09-03; e-mail: iroj@yandex.ru

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polishchuk@mail.ru

Valentina B. Polishchuk, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polishchuk@mail.ru

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Рыжов Алексей Анатольевич — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Aleksey A. Ryzhov, Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Благовидов Дмитрий Александрович — младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Dmitriy A. Blagovidov, Junior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Участие авторов

Арзуманян В.Г. — написание текста, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Ожован И.М. — постановка экспериментов с сыворотками и обсуждение текста рукописи (20 %)

Полищук В.Б. — сбор и коллекционирование сывороток, обсуждение текста рукописи (20 %)

Костинов М.П. — обсуждение текста рукописи и редактирование (20 %)

Рыжов А.А. — сбор сывороток и обсуждение текста рукописи (10 %)

Благовидов Д.А. — сбор сывороток и обсуждение текста рукописи (10 %)

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

Authors Contribution

Arzumanyan V.G. — writing the text of the manuscript, discussion, text manuscript editing (20%)

Ozhovan I.M. — setting up experiments with sera, text manuscript discussion (20%)

Polishchuk V.B. — gathering and collecting serums, text manuscript discussion (20%)

Kostinov M.P. — editing and text manuscript discussion (20%)

Ryzhov A.A. — collection of sera, text manuscript discussion (10%)

Blagovidov D.A. — collection of sera and text manuscript discussion (10%)

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.

Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии

С.В.Оковитый¹ ✉, Д.С.Суханов², А.А.Зайцев³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14а

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 12»: 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 152а

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

Резюме

Кашель, при котором снижается качество жизни и развиваются жизнеугрожающие состояния, является одним из самых частых симптомов новой коронавирусной инфекции (НКИ) (COVID-19). Целью обзора явился анализ современных подходов к фармакотерапии кашля при НКИ с позиций патогенетического обоснования применения лекарственных препаратов. Рассмотрены представленные в литературе основные механизмы развития кашля при COVID-19, который связан с повреждением эпителия вирусом и последующим выделением биологически активных веществ, раздражающих афферентные окончания блуждающего нерва. Рассмотрены подходы к менеджменту кашля при COVID-19 с возможным применением противокашлевых (центрального и периферического действия) и мукоактивных препаратов (экспекторального, мукокинетического, муколитического, мукорегуляторного действия). **Заключение.** По результатам анализа данных литературных источников и известных механизмов патогенеза кашля установлено, что приоритетная роль в терапии кашля при COVID-19 отводится именно противокашлевым препаратам.

Ключевые слова: COVID-19, кашель, мукоактивные препараты, противокашлевые препараты.

Конфликт интересов. Оковитый С.В. — чтение лекций для компании «Гленмарк». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки.

Для цитирования: Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238

Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy

Sergey V. Okovityi¹ ✉, Dmitry S. Sukhanov², Andrey A. Zaicev³

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Prof. Popova 14a, Saint-Petersburg, 197022, Russia

² Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Tuberculosis Dispensary No.12”: nab. reki Fontanki 152a, Saint-Petersburg, 190103, Russia

³ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

Abstract

Cough is one of the most frequent symptoms of the new coronavirus infection (COVID-19). It reduces the quality of life and contributes to the development of life-threatening conditions. **Aim.** This article analyzes modern approaches to the pharmacotherapy of cough in patients with the new coronavirus infection from the standpoint of pathogenetic justification of the use of drugs. The main mechanisms of cough development in COVID-19 presented in the literature are considered. The cough is associated with virus-induced damage to the epithelium and subsequent release of biologically active substances that irritate the afferent endings of the vagus nerve. Approaches to cough management in COVID-19 with the possible use of antitussive (central and peripheral action) and mucoactive drugs (expectorants, mucokinetics, mucolytics, mucoregulators) are addressed. **Conclusion.** Based on the literature data and pathogenesis, antitussive drugs play a crucial role in the treatment of cough in COVID-19.

Key words: COVID-19, cough, mucoactive drugs, antitussive drugs.

Conflict of interest. Okovityi S.V. — lecturing for the company «Glenmark». The other authors declare that there is no conflict of interest

Funding. The authors claim a lack of funding and sponsorship.

For citation: Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaicev A.A. Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 232–238 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции (НКИ) (COVID-19) отличается вариабельностью тяжести течения — от легких проявлений острой респираторной вирусной инфекции до специфического

поражения легких с острой дыхательной недостаточностью и развития острого респираторного дистресс-синдрома [1]. Среди первых симптомов заболевания чаще всего отмечаются лихорадка, преимущественно

сухой кашель, одышка, утомляемость и общая слабость. Следует также иметь в виду, что при развитии клинических симптомов, характерных для инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (кашель, лихорадка, одышка), даже при нетяжелом течении могут понизиться качество жизни пациентов и потребоваться коррекция их проявлений [2].

Кашель встречается примерно у 70–80 % больных и является 2-м по частоте симптомом инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [3, 4]. Вызывает озабоченность факт, что, помимо снижения качества жизни, у ряда пациентов на фоне кашля наблюдаются эпизоды десатурации и развитие такого жизнеугрожающего осложнения, как пневмоторакс [4]. В то же время постковидный длительный кашель, по-видимому, не является ни очень частым (по различным данным, — от 0 до 73,6 %), ни изнуряющим остаточным симптомом, уступая усталости, одышке, ощущению стеснения / дискомфорта в груди [5].

Целью данного обзора явился анализ современных подходов к фармакотерапии кашля при НКИ с позиций патогенетического обоснования применения лекарственных препаратов.

Развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2 обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое при легком течении COVID-19 не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции и наличии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных вен при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда отмечается выделение серозно-гнойного экссудата, обусловленное, очевидно, присоединением внутрибольничной инфекции у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких [6].

Как и при некоторых других вирусных инфекциях, под влиянием повреждающего действия SARS-CoV-2 эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество аутокоидов, в т. ч. факторов роста и цитокинов. В свою очередь, они могут воздействовать на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [7–9]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва, играющих важную роль в регуляции кашля, начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [10].

Кроме того, для адгезии и проникновения в клетки на поверхности слизистых оболочек, SARS-CoV-2 использует белок клеточной поверхности — ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [11]. Альвеолярные эпителиальные клетки, особенно 2-го типа, отличаются высоким уровнем экспрес-

сии АПФ-2, чем объясняется причина преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19 [12, 13]. Помимо прочего, этот фермент регулирует концентрацию в слизистой оболочке брадикинина, обладающего провоспалительным действием [14]. Вероятно, развивающееся при проникновении вируса в клетку неконтролируемое образование брадикинина может стать причиной развития кашля и некоторых других серьезных системных последствий инфекции SARS-CoV-2 [15–19]. Таким образом, появление кашля во время острой инфекции может стать результатом повреждения эпителиальных клеток, приводящего к высвобождению провоспалительных аутокоидов, нейротрофинов, цитокинов, которые могут вызывать кашель или повысить чувствительность дыхательных путей к раздражению слизистой оболочки [20].

Фактически патогенез кашля при COVID-19 сходен с таковым при интерстициальных заболеваниях легких, например при идиопатическом легочном фиброзе. Другими словами, кашель обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон, но при этом процессе не наблюдается гиперсекреции слизи [21].

Невысокая частота кашля в рамках постковидного синдрома может быть объяснена особенностями иннервации трахеобронхиального дерева. Сенсорная иннервация и связанные с ней рефлексы крупных дыхательных путей (гортань, трахея, крупные бронхи) сильно отличаются от таковых периферических дыхательных путей и альвеол, на которые в конечном итоге и оказывает влияние SARS-CoV-2 [22, 23]. С-волокна, связанные с крупными проводящими дыхательными путями, принимают активное участие в формировании кашля, рефлекторно-опосредованного бронхоспазма и секреции слизи. Напротив, С-волокна, преимущественно иннервирующие дистальные дыхательные пути и альвеолы, регулируют дыхательную активность, подавляют кашель и, вероятно, могут быть вовлечены в формирование ощущения одышки [24–27]. В результате у переболевших пациентов кашель является не очень частым симптомом, преобладает одышка вследствие устойчивой активации сенсорных окончаний блуждающего нерва [20].

Помимо этиотропного и патогенетического лечения кашля при COVID-19, методическими рекомендациями предусматривается симптоматическое лечение. С этой целью при сухом кашле рекомендуется использовать противокашлевые препараты неопиоидергического действия (бутамират, леводропропизин, экстремально высокоразведенная (0,006 : 100¹²–100⁵⁰) комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину), а при наличии мокроты — мукоактивные и бронхолитические средства^{1, 2}.

Мукоактивные препараты обладают экспекторальным, мукокинетическим, муколитическим, му-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.21). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19): методические рекомендации. М.: 2020. Доступно на: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2020/03/koronavirus-metodicheskie-rekomendaczii.pdf>

корегуляторным действием, имеют различные точки приложения и эффективны при продуктивном кашле с различным количеством как трудно-, так и легкоотделяемой мокроты. Мукоактивные препараты подразделяются на следующие 4 группы:

- мукоактивные средства **экспекторального действия** — прежде всего, препараты на основе растительных извлечений, способствующие вторичной активации мукоцилиарного клиренса, при назначении которых за счет стимуляции секреции воды и электролитов улучшается отхождение мокроты и значительно увеличивается объем бронхиального секрета [28];
- **мукокинетические препараты**, действие которых направлено на усиление высвобождения лизосомальных ферментов и обеспечение гидролиза мукопротеидов и мукополисахаридов, разжижение вязкой и трудноотделяемой мокроты, активацию мукоцилиарного клиренса и некоторое увеличение объема мокроты;
- **муколитические препараты**, показанные при умеренном количестве отделяемой мокроты, воздействуют, в первую очередь, на бронхиальный секрет в просвете бронхов, уменьшая его вязкость и адгезивность, практически не оказывая влияния на объем мокроты;
- мукоактивные средства, обладающие **мукорегуляторным действием**, оказывают воздействие на качественный состав бронхиального секрета, уменьшая количество бокаловидных клеток при их гиперплазии, что способствует уменьшению объема продуцируемой мокроты [28].

Однако с учетом характера и особенностей воздействия различных мукоактивных препаратов необходимость именно их применения для терапии кашля при COVID-19 представляется сомнительной ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета и изменения количества и функциональной активности бокаловидных клеток, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции [4, 6, 12]. Исключение могут составлять мукокинетические препараты непрямого действия (вазициноиды), действие которых направлено на улучшение мукоцилиарного клиренса, нарушенного при COVID-19. В то же время следует учитывать их преимущественное влияние на вязкость и адгезивность мокроты, образование которой не является ведущим механизмом развития кашля при НКИ. Дополнительно следует учитывать, что применение мукоактивных препаратов, увеличивающих объем мокроты (экспекторального действия) у пожилых, ослабленных или коморбидных пациентов со сниженным кашлевым рефлексом, может способствовать застою увеличенного объема мокроты и развитию пневмонии.

В части руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Care Excellence — NICE*, Великобритания), посвященной симптоматической терапии COVID-19 у взрослых, в качестве стартовой немедикаментозной терапии рекомендуется использование

темного меда по 1 чайной ложке, а возможность применения противокашлевых препаратов центрального действия с опиоидергическим механизмом (например, кодеина) рассматривается только в том случае, если кашель причиняет выраженное беспокойство пациенту [2]. Кодеин (метилморфин) стимулирует μ -опиатные рецепторы кашлевого центра продолговатого мозга, что приводит к подавлению высвобождения ряда нейротрансмиттеров (субстанция Р, дофамин, ацетилхолин, норадреналин), а также индуцирует открытие связанных с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK) и блокирует открытие кальциевых каналов N-типа; в результате развивается гиперполяризация и снижается возбудимость нейронов [4].

Следует учитывать, что кодеин является пролекарством, превращаясь в печени в морфин под действием цитохрома CYP2D6. При этом указанная изоформа цитохрома P450 обладает генетическим полиморфизмом, что делает невозможным предсказание степени опиатного воздействия или побочных эффектов при первом применении препарата. В частности, у детей (быстрых метаболизаторов) описаны опасные уровни седации и угнетения дыхания при приеме кодеина [29].

В силу своего опиоидергического действия кодеин способен вызывать ряд серьезных побочных эффектов (угнетение дыхательного центра, развитие зависимости, констипации и т. д.), что делает нецелесообразным его применение у пациентов со среднетяжелым и тем более тяжелым течением НКИ (усугубление нарушений газообменной функции легких). Также нежелательно применение средств, подавляющих кашель, при сопутствующем хроническом бронхите и бронхоэктазах, поскольку они вызывают задержку мокроты, что может способствовать развитию пневмонии [2].

Еще одним препаратом центрального действия является декстрометорфан — метилированный правовращающий аналог леворфанола, действие которого направлено преимущественно на блокировку NMDA-рецепторов. При назначении декстрометорфана снижается активирующее влияние глутамата на центральную нервную систему и в значительно меньшей степени активируются σ_1 -рецепторы, присутствующие в кашлевом центре продолговатого мозга, подавляя, таким образом, кашлевой рефлекс [30, 31]. Выраженность эффекта декстрометорфана сопоставима с таковой при приеме кодеина, но при этом он практически не обладает обезболивающим действием и для него менее характерны побочные эффекты, свойственные опиатам [32]. Тем не менее при приеме декстрометорфана в высоких дозах могут наблюдаться угнетение дыхательного центра, уменьшение обратного захвата серотонина и увеличение содержания дофамина [31, 33].

Недавно *D. E. Gordon et al.* с целью выявления взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками-мишенями человека предложена схема «потенциальные лекарственные мишени против COVID-19». Установлено, что SARS-CoV-2 использует свои белки NSP6 и Orf9c для взаимодействия с σ -рецептором, который

участвует в процессах ремоделирования клеточной мембраны и регуляции ответа на дисфункцию эндоплазматического ретикулума (ER-стресс), подавляя образование ER-индуцированных аутофагосом / аутолизосом, ограничивающих образование вирусов [34]. Обнаружено также, что соединения, блокирующие σ_1 - и σ_2 -рецепторы (например, галоперидол, клемастин, прогестерон и т. п.), способны эффективно подавлять репликацию и рост вируса, в то время как агонисты σ_1 -рецепторов (например, декстрометорфан) могут увеличивать явления ER-стресса при COVID-19.

Однако Ассоциацией потребителей медицинских продуктов США (*Consumer Healthcare Products Association* — CHPA) выпущено специальное заявление, в котором подчеркивается, что «... в настоящее время нет клинических данных, указывающих на то, что при приеме супрессанта кашля декстрометорфана повышается воздействие вируса у пациентов с COVID-19. Результаты исследования, опубликованные D.E. Gordon et al., являются экспериментальными, предварительными и не являются окончательными» [35].

T.Enkirch et al. оценена противогриппозная активность декстрометорфана как *in vitro*, так и на животных моделях. Показано, что этот препарат способен ингибировать репликацию вируса как *in vitro*, так и *in vivo* [36]. По данным исследования *in silico*, с помощью молекулярного докинга продемонстрирована не только способность декстрометорфана и глюкокортикостероидов (преднизолон и дексаметазон) блокировать протеазу SARS-CoV-2, но и его взаимопотенцирующее действие [37].

Еще одним препаратом с центральным компонентом действия является бутамират. Он не имеет ни химического, ни фармакологического сходства с опиатами, не обладает свойственными опиатам побочными эффектами. Тем не менее бутамират связывается с теми же участками в головном мозге, что и декстрометорфан, что позволяет предполагать у этих препаратов определенные сходные элементы в центральном механизме подавления кашля [38]. Бутамирату присущ также небольшой периферический эффект, представленный антихолинергическим, а следовательно, бронхорасширяющим действием, а также противовоспалительным эффектом [39].

Клинически противокашлевая активность бутамирата ниже, чем у декстрометорфана [40] и экстраемально высокоразведенной ($0,006 : 100^{12} - 100^{50}$) комбинации антител к брадикинину, морфину и гистамину [41]. Однако по данным ряда работ обнаружены сведения о сопоставимости эффективности бутамирата и кодеина [42].

Учитывая ограничения и недостатки препаратов с центральными эффектами, рассматривается возможность применения при COVID-19 противокашлевых средств с периферическим действием, представленных леводропропилином и преноксидиазином. Их молекулярный механизм противокашлевого действия до настоящего времени не раскрыт, однако известно, что они подавляют активацию С-волокон блуждающего

нерва и, возможно, уменьшают высвобождение нейрорепептидов, оказывая небольшое бронхолитическое действие без холиноблокирующего эффекта [43–45].

Леводропропилин, являясь стереоизомером дропропилина, обладает важной особенностью — в отличие от опиоидергических препаратов, он не оказывает влияния на дыхательный центр и газовый состав крови [46–48].

По результатам экспериментальных исследований установлено, что леводропропилин по выраженности эффекта несколько превосходил таковой при приеме преноксидиазина, уступая в то же время кодеину [44, 49]. Однако по данным клинических исследований отмечено, что препарат как минимум не уступал (по выраженности эффекта) или даже превосходил по скорости развития воздействия и влиянию на ночной кашель таковой эффект при приеме препаратов центрального действия (декстрометорфан, дигидрокодеин) при меньшем числе побочных явлений [50–52].

По данным метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований ($n = 1\,178$) подтверждена более высокая эффективность леводропропилина при снижении интенсивности и частоты кашля, а также ночных пробуждений по сравнению с таковой при назначении противокашлевых опиоидергических препаратов [53].

Хорошая эффективность леводропропилина при НКИ продемонстрирована по результатам российского исследования; купирование кашля при его применении наблюдалось у подавляющего числа пациентов в течение в среднем 4 суток [21].

Заключение

С учетом данных литературы и известных механизмов патогенеза кашля при COVID-19 приоритетная роль при его лечении отводится именно противокашлевым препаратам. По данным российских Национальных рекомендаций по ведению пациентов с НКИ, в качестве противокашлевых средств при COVID-19 наиболее целесообразно применение супрессантов кашля с неопиоидергическими механизмами действия (бутамират, леводропропилин).

Литература

1. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020; (6): 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement [corporate author]. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
3. Lovato A., Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2020; 99 (9): 569–576. DOI: 10.1177/0145561320920762.
4. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошников Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко; 2021. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej_Cough_Guidelines_for_physicians

5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
6. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
7. Zacccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3 – induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
8. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
9. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
10. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371 (9621): 1364–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
11. Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867–877. DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4.
12. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15 (2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
13. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm. Metab. Res.* 2020; 52 (5): 257–263. DOI: 10.1055/a-1155-0501.
14. Colarusso C., Terlizzi M., Pinto A., Sorrentino R. A lesson from a saboteur: High-MW kininogen impact in coronavirus-induced disease 2019. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4866–4872. DOI: 10.1111/bph.15154.
15. Hewitt M.M., Adams G.Jr., Mazzone S.B. et al. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 357 (3): 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.
16. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020; 9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177.
17. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 7265–7269. DOI: 10.1096/fj.202000967.
18. van de Veerdonk F.L., Koutijer I.J.E., de Nooijer A.H. et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3 (8): e2017708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.
19. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020; 9: e57555. DOI: 10.7554/eLife.57555.
20. Dicipinagaitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020; 198 (6): 863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
21. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf
22. Undem B.J., Chuaychoo B., Lee M.G. et al. Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs. *J. Physiol.* 2004; 556 (Pt 3): 905–917. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.060079.
23. Chou Y.L., Scarupa M.D., Mori N., Canning B.J. Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295 (5): R1572–1584. DOI: 10.1152/ajpregu.90382.2008.
24. Chou Y.L., Mori N., Canning B.J. Opposing effects of bronchopulmonary C-fiber subtypes on cough in guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 314 (3): R489–498. DOI: 10.1152/ajpregu.00313.2017.
25. Tatar M., Sant'Ambrogio G., Sant'Ambrogio F.B. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1994; 76 (6): 2672–2679. DOI: 10.1152/jappl.1994.76.6.2672.
26. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G. Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. *J. Physiol.* 1988; 402: 411–420. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017212.
27. Stone R.A., Worsdell Y.M., Fuller R.W., Barnes P.J. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 74 (1): 396–401. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.1.396.
28. Оковитый С.В., Зайцев А.А., Анисимова Н.А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020; (10): 6–10. DOI: 10.26295/OS.2020.62.62.001.
29. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
30. Bem J.L., Peck R. Dextromethorphan: An overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992; 7 (3): 190–199. DOI: 10.2165/00002018-199207030-00004.
31. Lauterbach E.C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrophan. *Med. Hypotheses*. 2012; 78 (6): 693–702. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.012.
32. Matthys H., Bleicher B., Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11 (2): 92–100. DOI: 10.1177/030006058301100206.
33. Werling L.L., Lauterbach E.C., Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 272–293. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
34. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583 (7816): 459–468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
35. CHPA statement regarding use of dextromethorphan and COVID-19. CHPA. May 6, 2020. Available at: <https://www.chpa.org/news/2020/05/chpa-statement-regarding-use-dextromethorphan-and-covid-19> [Accessed: December 29, 2020].
36. Enkirch T., Sauber S., Anderson D.E. et al. Identification and *in vivo* efficacy assessment of approved orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1097. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01097.
37. Sarkar I., Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Biomol. Struct. Dyn.* [Preprint. Posted: 2020, Nov. 23]. DOI: 10.1080/07391102.2020.1850528.
38. Klein M., Musacchio J.M. High affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: Effect of sigma ligands and other agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251 (1): 207–215. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/251/1/207>
39. Plusa T. [Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 69–74 (in Polish).
40. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (6): 1272–1280. DOI: 10.1111/bcp.12458.
41. Генне Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей: промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59 (7-8): 16–24. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/555/555>
42. Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Екатеринбург В.А. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии у кашляющего пациента. *Медицинский совет*. 2021; (4): 112–119. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119.
43. Harsanyi K., Tardos L., Feher I., Nagy G. Pharmacologic, clinical-pharmacologic and clinical effects of Libexin. *Boll. Chim. Farm.* 1973; 112 (10): 691–699.
44. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm. Pharmacol.* 1992; 5 (2): 143–147. DOI: 10.1016/0952-0600(92)90033-d.
45. Shams H., Daffonchio L., Scheid P. Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibres in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117 (5): 853–858. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15271.x.
46. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266 (in Italian).

47. Bruschi C., Crotti P., Dacosto E. et al. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (4): 231–236. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00053-1.
48. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest.* 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
49. Nosalova G., Kardosova A., Franova S. Antitussive activity of a glucuronoxylan from *Rudbeckia fulgida* compared to the potency of two polysaccharide complexes from the same herb. *Pharmazie.* 2000; 55 (1): 65–68.
50. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
51. Luporini G., Barni S., Marchi E., Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (1): 97–101. DOI: 10.1183/09031936.98.12010097.
52. Затолочина К. Э., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Леводропропизин: роль в лечении кашля. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (5): 125–132. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-125-132.
53. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
12. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. [Pathogenesis of COVID-19]. *Zdorov'e rebenka.* 2020; 15 (2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598 (in Russian).
13. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm. Metab. Res.* 2020; 52 (5): 257–263. DOI: 10.1055/a-1155-0501.
14. Colarusso C., Terlizzi M., Pinto A., Sorrentino R. A lesson from a saboteur: High-MW kininogen impact in coronavirus-induced disease 2019. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4866–4872. DOI: 10.1111/bph.15154.
15. Hewitt M.M., Adams G.Jr., Mazzone S.B. et al. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 357 (3): 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.
16. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020; 9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177.
17. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 7265–7269. DOI: 10.1096/fj.202000967.
18. van de Veerdonk F.L., Koutijer I.J.E., de Nooijer A.H. et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3 (8): e2017708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.
19. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020; 9: e57555. DOI: 10.7554/eLife.57555.
20. Dicipinigitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung.* 2020; 198 (6): 863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
21. Zaytsev A.A. [Cough: problems and solutions]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (2): 78–86. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf (in Russian).
22. Undem B.J., Chuaychoo B., Lee M.G. et al. Subtypes of vagal afferent C-fibers in guinea-pig lungs. *J. Physiol.* 2004; 556 (Pt 3): 905–917. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.060079.
23. Chou Y.L., Scarupa M.D., Mori N., Canning B.J. Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295 (5): R1572–1584. DOI: 10.1152/ajpregu.90382.2008.
24. Chou Y.L., Mori N., Canning B.J. Opposing effects of bronchopulmonary C-fiber subtypes on cough in guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 314 (3): R489–498. DOI: 10.1152/ajpregu.00313.2017.
25. Tatar M., Sant'Ambrogio G., Sant'Ambrogio F.B. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1994; 76 (6): 2672–2679. DOI: 10.1152/jappl.1994.76.6.2672.
26. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G. Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. *J. Physiol.* 1988; 402: 411–420. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017212.
27. Stone R.A., Worsdell Y.M., Fuller R.W., Barnes P.J. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 74 (1): 396–401. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.1.396.
28. Okovityy S.V., Zaytsev A.A., Anisimova N.A. [Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs]. *Lechashchiy vrach.* 2020; (10): 6–10. DOI: 10.26295/OS.2020.62.62.001 (in Russian).
29. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
30. Bem J.L., Peck R. Dextromethorphan: An overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992; 7 (3): 190–199. DOI: 10.2165/00002018-199207030-00004.
31. Lauterbach E.C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrorphan. *Med. Hypotheses.* 2012; 78 (6): 693–702. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.012.
32. Matthys H., Bleicher B., Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11 (2): 92–100. DOI: 10.1177/030006058301100206.
33. Werling L.L., Lauterbach E.C., Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms

Поступила: 08.10.21
Принята к печати: 21.12.21

References

1. Zaytsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V. et al. [Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines)]. *Lechashchiy Vrach.* 2020; (6): 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014 (in Russian).
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement [corporate author]. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ.* 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
3. Lovato A., Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–576. DOI: 10.1177/0145561320920762.
4. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. [Cough: Guidelines for physicians]. Moscow: Burdenko General Clinical Hospital; 2021. Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vracej_Cough_Guidelines_for_physicians (in Russian).
5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
6. Tsinzerling V.A., Vashukova M.A., Vasil'eva M.V. [Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19]. *Zhurnal infektologii.* 2020; 12 (2): 5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11 (in Russian).
7. Zaccane E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3 – induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
8. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
9. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
10. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1364–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
11. Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung.* 2020; 198 (6): 867–877. DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4.

- of action. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 272–293. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
34. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583 (7816): 459–468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
 35. CHPA statement regarding use of dextromethorphan and COVID-19. CHPA. May 6, 2020. Available at: <https://www.chpa.org/news/2020/05/chpa-statement-regarding-use-dextromethorphan-and-covid-19> [Accessed: December 29, 2020].
 36. Enkirch T., Sauber S., Anderson D.E. et al. Identification and *in vivo* efficacy assessment of approved orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1097. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01097.
 37. Sarkar I., Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Biomol. Struct. Dyn.* [Preprint. Posted: 2020, Nov. 23]. DOI: 10.1080/07391102.2020.1850528.
 38. Klein M., Musacchio J.M. High affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: Effect of sigma ligands and other agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251 (1): 207–215. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/251/1/207>
 39. Plusa T. [Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 69–74 (in Polish).
 40. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (6): 1272–1280. DOI: 10.1111/bcp.12458.
 41. Geppe N.A., Kondyurina E.G., Galustyan A.N. et al. [Rengalin, a novel drug for treatment of cough in children: Intermediate data on multicentre, comparative randomized clinical trial]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2014; 59 (7–8): 16–24. Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/555/555> (in Russian).
 42. Tsyganko D.V., Berdnikova N.G., Ekaterinchev V.A. [Clinical and pharmacological approaches to optimizing therapy in a coughing patient]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (4): 112–119. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119 (in Russian).
 43. Harsanyi K., Tardos L., Feher I., Nagy G. Pharmacologic, clinico-pharmacologic and clinical effects of Libexin. *Boll. Chim. Farm.* 1973; 112 (10): 691–699.
 44. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm. Pharmacol.* 1992; 5 (2): 143–147. DOI: 10.1016/0952-0600(92)90033-d.
 45. Shams H., Daffonchio L., Scheid P. Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibres in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117 (5): 853–858. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15271.x.
 46. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266 (in Italian).
 47. Bruschi C., Crotti P., Dacosto E. et al. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (4): 231–236. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00053-1.
 48. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest*. 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
 49. Nosalova G., Kardosova A., Franova S. Antitussive activity of a glucuronoxylan from *Rudbeckia fulgida* compared to the potency of two polysaccharide complexes from the same herb. *Pharmazie*. 2000; 55 (1): 65–68.
 50. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
 51. Luporini G., Barni S., Marchi E., Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (1): 97–101. DOI: 10.1183/09031936.98.12010097.
 52. Zatolochina K.E., Zyryanov S.K., Ushkalova E.A. [The role of levodropropizine in cough therapy]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (5): 125–132. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-125-132 (in Russian).
 53. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.

Received: October 08, 2021

Accepted for publication: December 21, 2021

Информация об авторах / Author Information

Оковитый Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-39-00; e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>)

Sergey V. Okovityi, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (812) 499-39-00; e-mail: okovityi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>)

Суханов Дмитрий Сергеевич — д. м. н., врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 12»; тел.: (812) 251-26-84; e-mail: dmitriysukhanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>)

Dmitry S. Sukhanov, Doctor of Medicine, pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Tuberculosis Dispensary No.12”; tel.: (812) 251-26-84; e-mail: dmitriysukhanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Оковитый С.В. — разработка концепции и подготовка основного текста статьи

Суханов Д.С. — доработка и оформление статьи

Зайцев А.А. — разработка концепции и ответственность за целостность всех частей статьи

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

Authors Contribution

Okovityi S.V. — development of the concept and composition of the main text of the article

Sukhanov D.S. — revision and design of the article

Zaicev A.A. — development of the concept and responsibility for the integrity of all parts of the article

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.

Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов

В.Б.Полищук¹ ✉, М.П.Костинов^{1,2}, А.А.Рыжов¹, Н.А.Карчевская³, Е.А.Тарабрин³, Т.Э.Каллагов³

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

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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Резюме

Реципиенты солидных органов представляют собой группу высокого риска по всем неблагоприятным исходам, связанным с инфекцией SARS-CoV-2 вследствие проводимого иммуносупрессивного лечения и наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия. **Целью** обзора явилась оценка безопасности и способности к формированию поствакцинального иммунного ответа вакцин против новой коронавирусной инфекции (НКИ) у реципиентов солидных органов. **Заключение.** По данным анализа литературы показано, что вакцины против SARS-CoV-2 не вызывают необычных явлений в клинической картине у реципиентов солидных органов, однако у них регистрируются более низкие показатели поствакцинальных антител по сравнению с таковыми в общей популяции, особенно у лиц пожилого возраста, принимающих антиметаболиты, трансплантация у которых выполнена недавно. Для таких пациентов необходима разработка альтернативных схем иммунизации против НКИ, что может включать введение > 2 бустерных доз или комбинированную схему с использованием разных типов вакцин, а также удвоение дозы вакцины.

Ключевые слова: COVID-19, трансплантация солидных органов, вакцинация, иммуносупрессия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Для цитирования: Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э. Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 239–243. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-239-243

Approaches to vaccination against the new coronavirus infection in solid organ recipients

Valentina B. Polishchuk¹ ✉, Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Alexey A. Ryzhov¹, Natal'ya A. Karchevskaya³, Evgeniy A. Tarabrin³, Tajmuraz E. Kallagov³

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

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Solid organ recipients represent a high risk group for all adverse outcomes associated with SARS-CoV-2 infection due to the immunosuppressive treatment and the presence of comorbidities such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, and arterial hypertension. **The aim** of the study was to assess the ability of solid organ recipients to form immune response after vaccination against a new coronavirus infection and safety of the vaccines in this population. **Conclusion.** An analysis of the literature and the results obtained in Russia show that vaccines against SARS-CoV-2 do not cause unusual clinical events in recipients of solid organs. Levels of post-vaccination antibodies in these patients, especially in the elderly patients shortly after transplantation who take antimetabolites, are lower than in the general population. This group of patients needs alternative immunization schemes against the new coronavirus infection, which may include more than two booster doses or a combination of different types of vaccines, as well as doubling the vaccine dose.

Key words: COVID-19, solid organ transplant, vaccination, immunosuppression.

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

Funding. This work did not receive any external funding or support.

For citation: Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Kallagov T.E. Approaches to vaccination against new coronavirus infection in solid organ recipients. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 239–243 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-239-243

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидного органа (ТСО), подвергаются особенно высокому риску неблагоприятного исхода в случае инфицирования SARS-CoV-2 [1–3]. Факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) являются как наличие коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия), которые у данных больных встречаются чаще, чем в общей популяции [2], так и пожизненная иммуносупрессивная терапия. Одновременно с этим, согласно предыдущему опыту работы с родственными вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, показано, что у реципиентов, перенесших ТСО, можно ожидать длительное выделение вируса, при которой потенциально увеличиваются передаваемость, заболеваемость и смертность у пациентов данной группы.

С целью изучения связи между ТСО, тяжестью течения COVID-19 и смертностью G.Ao *et al.* проведен систематический обзор и метаанализ, по результатам которого показан более высокий риск смерти от COVID-19 у реципиентов, перенесших ТСО, по сравнению с таковым у лиц, ТСО у которых не проводилась (относительный риск — 1,54; 95-ный доверительный интервал — 1,03–2,32; $p = 0,037$) [1].

Поскольку альтернативы лечения COVID-19 по-прежнему ограничены, вакцинация имеет ключевое значение для предотвращения заболевания, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

Целью работы явился анализ данных о формировании поствакцинального иммунного ответа и безопасности вакцин против НКИ у реципиентов солидных органов.

В настоящее время ряд вакцин против НКИ как в России, так и за рубежом успешно прошли испытания и одобрены к применению. Пациенты, перенесшие ТСО, из первоначальных испытаний вакцин были исключены. Однако с учетом того, что потенциальные преимущества вакцины, вероятно, перевешивают риски, связанные с инфекцией, специалистами Европейского общества по трансплантации органов и Американского общества по трансплантации рекомендуется вакцинация реципиентов, перенесших ТСО [4, 5]. Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (*International Society for Heart and Lung Transplantation* — ISHLT) отмечено, что, поскольку ни одна из доступных в настоящее время вакцин против SARS-CoV-2 не основана на живых реплицирующихся вирусных векторах, все они приемлемы для реципиентов трансплантата. Рекомендуется проводить вакцинацию всех кандидатов на ТСО, т. е. введение вакцины до начала иммуносупрессивной терапии повышает иммуногенность вакцины. После трансплантации проведение вакцинации против НКИ рекомендовано не ранее чем через 1 мес., а в случае использования препаратов анти-Т- и В-клеточной терапии — через 3 мес. В случае, если 1-я доза вакцины была введена до ТСО, 2-ю рекомендуется вводить не ранее чем через 1 мес. после операции, а в случае применения препаратов, истощающих Т- и В-клетки, — не ранее чем через 3 мес. [6].

В настоящее время по объективным причинам отсутствуют данные рандомизированных исследований по безопасности, иммуногенности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у реципиентов ТСО. При вакцинации здорового населения после введения 2 доз мРНК вакцин эффективность по предотвращению COVID-19 составила около 95 % [7]. Отмечены высокие концентрации S1-связывающего иммуноглобулина G и высокие титры нейтрализующих антител [8].

После введения 1-й дозы мРНК-вакцины антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 определялись у 4–17 % вакцинированных реципиентов, перенесших ТСО [9–11]. При введении 2-й дозы вакцины доля серопозитивных пациентов увеличивалась до 18–54 % [9, 10, 12], при этом уровень антител был значительно выше у тех вакцинированных, у которых антитела появились уже после 1-й дозы вакцины [12].

По данным исследований, при проведении которых гуморальный иммунитет оценивался только после 2-й дозы вакцины, доля серопозитивных пациентов к спайковому белку SARS-CoV-2 составила 0–58,8 % [9, 13–23]. Самые низкие результаты получены при вакцинации реципиентов легких — по результатам одного из исследований приведены данные о вакцинированных пациентах ($n = 46$), ни у одного из которых антиспайковых антител после введения 2 доз мРНК-вакцины не выявлено [16].

По результатам исследований, при проведении которых были сформированы контрольные группы, отмечено, что антитела вырабатывались у 98,5–100 % вакцинированных групп контроля, а их уровень был выше по сравнению с таковым у реципиентов солидных органов [13–15, 17, 21, 23]. При оценке свойств сыворотки крови у вакцинированных лиц в нейтрализации psSARS-2 показана эффективность у 57 % пациентов после ТСО и 94,8 % — у лиц группы здорового контроля [21].

Поствакцинальный клеточный иммунитет оценен по данным меньшего числа публикаций, однако их оказалось достаточно для демонстрации важности исследований в этом направлении. Как было показано выше, при вакцинации пациентов, которым была проведена трансплантация легких ($n = 46$), антиспайковые антитела через 1 и 4–6 нед. после 2-й дозы вакцины не определялись ни у одного из вакцинированных. Однако при изучении клеточного иммунитета через 9 нед. после полной вакцинации Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2 (антиген S-RBD), выявлены у 4 из 12 обследованных (0,03 (0,007–0,06) % CD4⁺ Т-клеток и 0,015 (0,005–0,03) % — CD8⁺ Т-клеток) [16].

Обнадешающие результаты по вакцинации пациентов после трансплантации почки и почки + поджелудочная железа представлены D.Cucchiari *et al.* В данном исследовании проводилось определение как гуморального, так и клеточного иммунитета после вакцинации 2 дозами мРНК-вакцины. Антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 выявлены у 29,9 %, а клеточно-опосредованный ответ — у 54,7 % вакцинированных. Развитие как гуморального, так и клеточного ответа наблюдалось у 23 (19,6 %) пациентов.

В конечном итоге у 76 (65,0 %) пациентов отмечен какой-либо ответ на вакцину мРНК-1273, серонегативными оставались 41 (35,0 %) [22].

При рассмотрении показателей иммуногенности мРНК-вакцин сероконверсия отмечалась у пациентов с различными трансплантированными органами. Так, сероконверсия отмечена в 16,6–37,5 % случаев после пересадки почки [13–15, 18, 20], в 37,5–47,5 % случаев – после пересадки печени [15, 17], 18–49 % – сердца [10, 15, 21], 0–24,7 % – легких [9, 16, 19]. Наиболее вероятным фактором, обуславливающим данные различия, является иммуносупрессивная терапия, интенсивность которой выше у пациентов после трансплантации легких.

Среди факторов, предрасполагающих к низкой сероконверсии, выделены следующие:

- пожилой возраст [9–11, 14, 15, 17, 22];
- небольшой срок после проведения трансплантации [15];
- низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [17, 18];
- сопутствующий СД [15, 22] и иммуносупрессивная терапия [10, 11, 14, 17, 22, 23].

Среди препаратов иммуносупрессивной терапии отрицательное влияние на формирование гуморального поствакцинального иммунитета оказывали прием антиметаболических препаратов [10, 14, 17, 21, 23], высоких доз глюкокортикостероидов [14, 17], ингибиторов mTOR [9, 14], тройная иммуносупрессия [17]. Факторами, оказавшими отрицательное влияние на формирование клеточного ответа на вакцинацию, являлись пожилой возраст, СД, прием антигипертензивного глобулина в течение последнего года, лимфопения, время, прошедшее с момента трансплантации, < 1 года, снижение СКФ. По данным многофакторного анализа факторами, которые были связаны с низкими показателями клеточного ответа, являлись СД, лимфопения и снижение СКФ [22].

Отмечено, что у пациентов, перенесших ТСО, не выявлено серьезных нежелательных явлений. Среди местных реакций регистрировалась кратковременная болезненность места инъекции от легкой до умеренной степени выраженности в 25,7–86 % случаев, среди общих реакций – усталость, головная боль [9, 14, 15, 17, 22]. Не выявлено различий в частоте местных и общих реакций по сравнению с таковыми у вакцинированных из группы контроля, а также корреляции между наличием общих и местных симптомов и показателями сероконверсии [14, 21].

По результатам анализа частоты возникновения местных и общих реакций после вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов после трансплантации легких ($n = 14$) отмечено, что 2-кратно с соблюдением рекомендуемого интервала были привиты 13 (92,9 %) больных: 8 (57,1 %) – вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 4 (28,6 %) – ЭпиВакКорона, 1 (7,1 %) – вакциной КовиВак; еще 1 (7,1 %) пациент вакцинирован препаратом Спутник Лайт однократно. Местные реакции после введения 1-й дозы вакцин в виде болезненности места инъекции отмечены у 6 (42,9 %) пациентов (в 3 случаях – после введения вакцины

ЭпиВакКорона, в 2 – Гам-КОВИД-Вак, в 1 – Спутник Лайт). После введения 2-й дозы вакцины болезненность в месте введения препарата наблюдалась у 4 (30,8 %) из 13 пациентов, 3 из которых привиты вакциной ЭпиВакКорона и 1 – Гам-КОВИД-Вак. Реакции общего характера после введения 1-й дозы вакцины выявлены у 7 (50 %) пациентов: у 5 – после введения вакцин Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона ($n = 1$) и КовиВак ($n = 1$). Преобладали жалобы на слабость ($n = 3$), повышение температуры тела ($n = 2$), насморк ($n = 2$); в единичных случаях отмечались одышка, мышечная боль, сонливость, цистит. После введения 2-й дозы вакцины реакции общего характера отмечены у 6 (46,2 %) из 13 пациентов (у 4 – после введения вакцины Гам-КОВИД-Вак, у 2 – ЭпиВакКорона). У 2 пациентов отмечена субфебрильная температура, в единичных случаях – слабость, сонливость, повышение артериального давления, кашель, насморк.

Данные об отторжении трансплантата приведены только в 1 исследовании у пациента с трансплантированными легкими после введения 1-й дозы мРНК-вакцины [16].

При сравнении иммуногенности 2 мРНК-вакцин показано, что эффективность вакцины мРНК-1273 была выше по сравнению с таковой BNT162b2 [11, 19].

Данные об иммуногенности вакцин против НКИ у пациентов, перенесших ТСО, представлены в подавляющем большинстве случаев для мРНК-вакцин. Однако появляются первые публикации по сравнению эффективности вакцин против SARS-CoV-2, созданных на разных платформах. Так, по предварительным данным *T.Schmidt et al.*, при сравнении мРНК-вакцин и векторной вакцины показаны заметные различия 2 типов вакцин, поскольку после введения 1-й дозы выработка антител и нейтрализующая активность были более выраженными после вакцинации мРНК-вакцинами, тогда как показатели клеточного иммунитета были выше после введения векторной вакцины [24].

Учитывая низкий поствакцинальный ответ у реципиентов, переживших ТСО, для таких пациентов необходима разработка особых стратегий вакцинации против COVID-19 – введение > 2 бустерных доз, комбинированной схемы с использованием разных типов вакцин, увеличение дозы вакцины.

В настоящее время опубликовано несколько работ по оценке иммунологической эффективности введения 3-й дозы вакцины пациентам после ТСО. По данным этих исследований, у 33–45,2 % серонегативных до введения 3-й дозы вакцины пациентов антиковидные антитела определялись через 4 нед., а у серопозитивных пациентов при введении 3-й дозы отмечено значительное увеличение титра антител [25–27].

В некоторых странах пациентам после ТСО рекомендовано 3-е введение мРНК-вакцины [5, 28–30].

Таким образом, требуется дальнейшее изучение возможности применения комбинированной схемы вакцинации против НКИ с использованием вакцин разных типов. Перспективность данного направления показана в работе *T.Schmidt et al.* по сравнению

с таковой иммуногенности и безопасности гомологичных и гетерологичных схем вакцинации у здоровых взрослых [31].

Для улучшения иммунного ответа на введение вакцины против НКИ у лиц после ТСО рассматривается возможность увеличения дозы вакцины. Данный подход изучен при вакцинации против гриппа реципиентов солидных органов [32, 33]. Однако в настоящее время публикаций об использовании данного подхода при вакцинации против НКИ у пациентов, переживших ТСО, не обнаружено.

Заключение

По результатам анализа литературы и полученных в России данных показана безопасность применения вакцин против SARS-CoV-2 у реципиентов солидных органов. Для повышения иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов данной группы необходима разработка альтернативных схем иммунизации.

Литература / References

1. Ao G., Wang Y., Qi X. et al. The association between severe or death COVID-19 and solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2021; 35 (3): 100628. DOI: 10.1016/j.trre.2021.100628.
2. Belsky J.A., Tullius B.P., Lamb M.G. et al. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J. Infect.* 2021; 82 (3): 329–338. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.022.
3. CDC. COVID-19. People with certain medical conditions. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
4. ECDC. COVID-19 vaccination and prioritization strategies in the EU/EEA. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>
5. CDC. Summary document for interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized or approved in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/summary-interim-clinical-considerations.pdf>
6. ISHLT. Guidance from the International Society for Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. Revised: February 1, 2021. Available at: https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf
7. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (27): 2603–2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
8. Sahin U., Muik A., Vogler I. et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021; 595 (7868): 572–577. DOI: 10.1038/s41586-021-03653-6.
9. Shostak Y., Shafra N., Heching M. et al. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): e52–53. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00184-3.
10. Itzhaki Ben Zadok O., Shaul A.A., Ben-Avraham B. et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients - a prospective cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23 (9): 1555–1559. DOI: 10.1002/ehfj.2199.
11. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K. et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325 (17): 1784–1786. DOI: 10.1001/jama.2021.4385.
12. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K. et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325 (21): 2204–2206. DOI: 10.1001/jama.2021.7489.
13. Korth J., Jahn M., Dorsch O. et al. Impaired humoral response in renal transplant recipients to SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2 (pfizer-bioNTech). *Viruses*. 2021; 13 (5): 756. DOI: 10.3390/v13050756.
14. Grupper A., Rabinowich L., Schwartz D. et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (8): 2719–2726. DOI: 10.1111/ajt.16615.
15. Mazzola A., Todesco E., Drouin S. et al. Poor antibody response after two doses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2022; 74 (6): 1093–1096. DOI: 10.1093/cid/ciab580.
16. Havlin J., Svorcova M., Dvorackova E. et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (8): 754–758. DOI: 10.1016/j.healun.2021.05.004.
17. Rabinowich L., Grupper A., Baruch R. et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J. Hepatol.* 2021; 75 (2): 435–438. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
18. Rozen-Zvi B., Yahav D., Agur T. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (8): 1173.e1–1173.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.028.
19. Narasimhan M., Mahimainathan L., Clark A.E. et al. Serological response in lung transplant recipients after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (7): 708. DOI: 10.3390/vaccines9070708.
20. Bertrand D., Hamzaoui M., Lemée V. et al. Antibody and T-cell response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (9): 2147–2152. DOI: 10.1681/ASN.2021040480.
21. Peled Y., Ram E., Lavee J. et al. BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: Clinical experience and antibody response. *J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (8): 759–762. DOI: 10.1016/j.healun.2021.04.003.
22. Cucchiari D., Egri N., Bodro M. et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (8): 2727–2739. DOI: 10.1111/ajt.16701.
23. Marinaki S., Adamopoulos S., Degiannis D. et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (8): 2913–2915. DOI: 10.1111/ajt.16607.
24. Schmidt T., Klemis V., Schub D. et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 21 (12): 3990–4002. DOI: 10.1111/ajt.16818.
25. Kamar N., Abravanel F., Marion O. et al. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (7): 661–662. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.
26. Del Bello A., Abravanel F., Marion O. et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2021; 22 (1): 322–323. DOI: 10.1111/ajt.16775.
27. Werbel W.A., Boyarsky B.J., Ou M. T. et al. Safety and immunogenicity of a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: a case series. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (9): 1330–1332. DOI: 10.7326/L21-0282.
28. DGS-Urgent. Vaccins contre La COVID-19: modalités d'administration des rappels. April 11, 2021. Available at: https://www.mesvaccins.net/textes/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf
29. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional vaccine dose for certain immunocompromised individuals. August 12, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
30. ASTS. ASTS position on COVID-19 vaccine and transplant patients. August 25, 2021. Available at: <https://asts.org/news-and-publications/asts-news/2021/08/25/asts-position-on-covid-19-vaccine-transplant-patients#.YYLs6FVByM8>
31. Schmidt T., Klemis V., Schub D. et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat. Med.* 2021; 27 (9): 1530–1535. DOI: 10.1038/s41591-021-01464-w.

32. Natori Y., Shiotsuka M., Slomovic J. et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66 (11): 1698–1704. DOI: 10.1093/cid/cix1082.
33. Mombelli M., Rettb N., Perreau M. et al. Immunogenicity and safety of double versus standard dose of the seasonal influenza vaccine in

solid-organ transplant recipients: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018; 36 (41): 6163–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.057.

Поступила: 17.11.21

Принята к печати: 19.01.22

Received: November 17, 2021

Accepted for publication: January 19, 2022

Информация об авторах / Author Information

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000305330909>)

Valentina B. Polischuk, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polischuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000305330909>)

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000213829403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-13829403>)

Рыжов Алексей Анатольевич — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: 5231201@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>)

Aleksey A. Ryzhov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: 5231201@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>)

Карчевская Наталья Анатольевна — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Natal'ya A. Karchevskaya, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Тарабрин Евгений Александрович — д. м. н., руководитель отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495)-680-66-53; e-mail: t_ev_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-1161>)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, Head of the Scientific Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-66-53; e-mail: t_ev_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-1161>)

Каллагов Таймураз Эльбрусович — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN-код: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

Taymuraz E. Kallagov, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

Участие авторов

Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э. — концепция статьи

Полищук В.Б., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Каллагов Т.Э. — сбор и анализ литературных источников

Полищук В.Б., Костинов М.П., Карчевская Н.А. — написание текста

Костинов М.П., Тарабрин Е.А. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Kallagov T.E. — the concept of the article

Polishchuk V.B., Ryzhov A.A., Karchevskaya N.A., Kallagov T.E. — the literature search and analysis

Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Karchevskaya N.A. — writing the text

Kostinov M.P., Tarabrin E.A. — editing the text

All authors contributed substantially to the research and analysis, preparation of the article, read and approved the final version prior to publication.

Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной системы

Е.Д.Баздырев¹ ✉, Л.С.Гофман², О.Л.Барбараш¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бул., 6

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» Министерства здравоохранения Кузбасса: 650066, Россия, Кемерово, Октябрьский просп., 22

Резюме

По мере старения населения заболевания легких, такие как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких — одни из наиболее распространенных у пожилых людей, представляют собой важную проблему для системы здравоохранения. Синдром старческой астении (ССА) — гериатрический синдром, который характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем, в т. ч. респираторной, приводит к повышенной уязвимости организма пожилого человека. **Целью** работы явился обзор исследований, при проведении которых затрагивались вопросы современного представления о ССА, патофизиологических изменений респираторной системы у пожилых, распространенности, а также возможных механизмах развития ССА у пожилых пациентов с заболеваниями респираторной системы. **Заключение.** ССА и заболевания респираторной системы тесно связаны между собой. С одной стороны, эти патофизиологические процессы закономерно присутствуют у пожилых людей, с другой — это сама патология, которая вносит дополнительные изменения, усиливающих процесс старения. Несомненно, изучение вопроса взаимодействия, а также влияния ССА на течение и исходы заболевания имеет огромное значение для улучшения прогноза у пожилых пациентов. Раннее распознавание ССА у пациентов с патологией респираторной системы поможет предотвратить или отсрочить ухудшение функциональности, инвалидности и смерти. При оценке степени «слабости» у пациентов могут улучшиться стратификация рисков и персонализированный подход к управлению данными рисками, а также результаты лечения.

Ключевые слова: астения, преастения, синдром старческой астении, респираторная система, пожилой пациент, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной системы. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 244–252. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-244-252

Frailty syndrome in patients with respiratory diseases

Evgeny D. Bazdyrev¹ ✉, Liudmila S. Gofman², Olga L. Barbarash¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”: Sosnoviy bul. 6, Kemerovo, 650002, Russia

² State Autonomous Health Institution “S.V.Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of Kuzbass: Oktyabrskiy prosp. 22, Kemerovo, 650066, Russia

Abstract

Respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease are especially prevalent in elderly people and have become a significant problem for healthcare due to ageing of population. Frailty syndrome (FS) is a geriatric syndrome characterized by an age-associated declines in physiologic reserve and functions of multiple systems, including respiratory system. This syndrome leads to increased vulnerability of the elderly. **The aim** of the study is to review the available data on modern understanding of FS, pathophysiological changes in the respiratory system associated with aging, the prevalence of FS, and its potential underlying mechanisms in elderly patients with respiratory diseases. **Conclusion.** FS is strongly associated with respiratory diseases. On one hand, these pathophysiological processes are inherent in elderly patients. On the other hand, the condition itself causes additional changes that enhance the aging process. Undoubtedly, their association and the influence of FS on the course and outcomes of the respiratory disease should be studied to improve the prognosis of elderly patients. Early recognition of FS in patients with respiratory diseases will help prevent or delay decline in physiologic reserve and functions of multiple systems and lower the disability and mortality rates. Comprehensive assessment of “frail” patients can assist in developing a better risk stratification and provide a personalized approach to managing these risks, as well as improve the patient outcomes.

Key words: asthenia, frailty, prefrailty, frailty syndrome, respiratory system, elderly patient, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out with the financial support of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”.

For citation: Bazdyrev E.D., Gofman L.S., Barbarash O.L. Frailty syndrome in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 244–252 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-244-252

По мере старения населения (а данная тенденция является мировой) наиболее распространенными среди пожилых людей патологиями легких являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые представляют собой важную проблему для системы здравоохранения. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, к пожилому и старческому возрасту относятся лица 60–75 и 75–90 лет соответственно. Исследований, направленных на изучение связи возраста с развитием патологии респираторной системы, достаточно много, однако патофизиологические взаимосвязи болезни и изменения гомеостаза, свойственные старости, отражены в единичных работах.

Современное представление о синдроме старческой астении (*frailty*)

Первые упоминания об особенностях пожилого человека, а именно — старческой астении (СА) отнесены к 1940-м годам, когда гериатрами была выделена подгруппа пожилых людей, чьи функциональные ограничения и сопутствующие заболевания оказались больше, чем можно было ожидать только в хронобиологическом возрасте [1]. Однако только в начале XXI в. это явление определено исследователями как отдельный синдром — *frailty* («хрупкость») [1]. В настоящее время упоминание «хрупкости» наиболее часто рассматривается как СА в результате накопления физиологического дефицита в нескольких взаимосвязанных системах, что приводит как к одновременным функциональным ограничениям, так и к уязвимости перед новыми стрессорами [1]. *Frailty* представляет собой «состояние риска», при котором относительно небольшой стрессор превышает сниженные в данный период физиологические резервы пожилого человека, что приводит к непропорциональному и потенциально катастрофическому ухудшению состояния его здоровья [1].

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации геронтологов и гериатров (2018), данные изменения объединены понятием синдром СА (ССА) — гериатрический синдром, который характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [2]. В гериатрии ССА связан с наиболее важным для пожилых людей последствием — потерей физического и когнитивного функционирования, необходимого для поддержания независимого образа жизни. Кроме того, ССА выявляется у пациентов с повышенным риском падений, госпитализации, ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, и смерти [1, 3–7].

В зависимости от методов оценки и разнородности населения распространенность ССА существенно различается [5, 8]. В общей популяции распространенность ССА увеличивается с возрастом, чаще отмеча-

ется среди женщин по сравнению с мужчинами [9], однако относительный риск смерти у женщин ниже, чем у мужчин [10]. По разным оценкам, СА развивается у 10,7 % лиц в возрасте старше 65 лет, у 15,7 % лиц 80–84 лет и 26,1 % — старше 85 лет [11]. Несмотря на это, ССА можно рассматривать как обычное явление, тем не менее оно отличается от старения, поскольку до 75 % пациентов старше 85 лет не являются «хрупкими» [8].

Среди хронических заболеваний, связанных с ССА, следует отметить такие как артериальная гипертензия, хроническое заболевание почек, остеоартрит, депрессия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, ревматоидный артрит, инсульт, патология периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность, ХОБЛ и ряд других хронических неинфекционных заболеваний [12–14].

Если придерживаться концепции, то можно отметить, что у «хрупких» пациентов с заболеванием легких выявляется повышенный риск обострений патологии бронхолегочной системы, а обострение при ССА ассоциируется как с большим ухудшением респираторной функции легких, так и с развитием фатального исхода [15–17]. Недавно *frailty* определена как фактор риска неблагоприятных исходов не только у пожилых пациентов с патологией легких, но и у относительно молодых больных [4, 5, 18].

Возраст-ассоциированные изменения респираторной системы

Говоря о влиянии ССА на течение заболеваний легких, необходимо помнить и о закономерных процессах, происходящих в респираторной системе и развивающихся с возрастом. Так, к основным патофизиологическим изменениям бронхолегочной системы, которые, как считается, происходят в процессе старения, относятся следующие:

- морфологические изменения (нарушения в составе легочной паренхимы, увеличение количества бокаловидных и уменьшение реснитчатых клеток; снижение активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов);
- снижение силы дыхательной мускулатуры;
- повышение ригидности грудной стенки, увеличение остаточного объема легких (и как следствие, развитие гиперинфляции с увеличением «мертвого пространства»);
- уменьшение площади альвеолярно-капиллярной мембраны;
- снижение жизненной емкости легких;
- уменьшение диаметра мелких воздухоносных путей (и как следствие, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁)).
- снижение вентилиционного ответа на изокапническую гипоксию, утрату эластической тяги легких;
- повышенная микробная колонизация слизистых респираторного тракта;
- формирование гиперреактивности бронхов [19, 20].

Необходимо отметить, что с возрастом неизменными остаются такие параметры, как общая емкость

легких (что является важным различием между «старческой» эмфиземой и эмфиземой, обусловленной obstructивной патологией), сопротивление дыхательных путей и легочно-сосудистое сопротивление [19].

При наличии заболевания легких указанные патофизиологические процессы ускоряются. Известно, что показатели функции легких достигают максимума в возрасте 18–25 лет и после этого снижаются. Так, например, по результатам исследования, проведенного в Копенгагене [21], БА установлена у 1 095 участников из 17 506. Показано, что за 15 лет наблюдения у лиц данной категории наблюдалось двукратное снижение ОФВ₁ по сравнению с таковым у здоровых (снижение — 38 мл vs 22 мл в год).

Основные патофизиологические механизмы при синдроме старческой астении у пациентов с заболеванием бронхолегочной системы

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе ССА, многочисленны и отражают сложность процесса старения. *C. López-Otín et al.* [22] предложены 9 молекулярных и клеточных признаков старения, на которые оказывают влияние генетика и эпигенетика, а также экологические факторы. К указанным накопительным молекулярным и клеточным повреждениям, ассоциированным с возрастом, отнесены следующие:

- истощение стволовых клеток;
- изменение межклеточных взаимосвязей;
- геномная неустойчивость;
- укорочение теломер;
- эпигенетические изменения;
- нарушение протеостаза (поддержания белкового гомеостаза);
- нарушение распознавания питательных веществ;
- митохондриальная дисфункция;
- клеточное старение.

В дополнение к указанным признакам старения (иммунное старение, митохондриальная дисфункция, укорочение теломер) другие предполагаемые причины ССА включают в себя отсутствие физической активности (гиподинамия), недостаточность питания и возраст-ассоциированные заболевания (например, деменция, остеопороз). Считается, что эти факторы индивидуально или в комбинации приводят к ряду патофизиологических нарушений, таким как хроническое воспаление, иммунное старение, эндокринная дисрегуляция, мышечная дисфункция и саркопения [23]. К тому же воздействие некоего стрессового фактора (в качестве которого может выступать любое заболевание, его нестабильное течение или обострение) может повлечь за собой превышение имеющихся физиологических резервов и привести не только к инвалидизации, но и к смерти.

Хроническое системное воспаление считается одним из основных патофизиологических процессов, приводящих к развитию ССА [24, 25]. Так, по данным проведенных исследований, у пациентов этой категории в сыворотке крови выявлены более высокие уровни провоспалительного цитокина — интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли-α (TNF-α)

и С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с таковыми у пожилых пациентов без признаков ССА [24, 25].

Как известно, воспаление играет важную роль в развитии как БА, так и ХОБЛ, что является одним из ведущих объединяющих факторов этих заболеваний и ССА [8, 26]. Кроме этого, известно, что при БА и ХОБЛ более высокие уровни системных воспалительных биомаркеров связаны с неблагоприятными исходами, такими как ускоренное снижение функции легких, риск развития более частых обострений и смерть. Также системное воспаление в настоящее время является признанным фактором риска для других сопутствующей патологий, обычно наблюдаемых у пациентов с респираторной патологией (БА и ХОБЛ), включая ИБС, атеросклероз, кахексию, анорексию и остеопороз [27–29].

Активность системного воспаления несет ответственность за развитие еще одного проявления ССА — саркопении [30]. Саркопения характеризуется прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц. При саркопении повышается риск неблагоприятных исходов — формируется зависимость от посторонней помощи, снижается качество жизни, повышается риск смерти [2]. Известно, что повышение уровней IL-6 и TNF-α непосредственно вызывает катаболизм мышц [30]. Другими механизмами саркопении являются дефицит белка и микроэлементов, эндокринная дисрегуляция [31], что также часто является возраст-ассоциированными патологическими процессами.

По данным ряда исследований показана связь между низкими показателями индекса массы тела (ИМТ) и снижением срока выживаемости у пациентов с ХОБЛ [32]. Однако согласно более поздним данным отмечено, что специфические неблагоприятные изменения в составе тела, особенно уменьшение мышечной массы, могут быть более надежными предикторами смерти по сравнению с только низким показателем ИМТ [33].

У пациентов с ХОБЛ старше 50 лет мышечная масса уменьшается на 1–2 % в год [33]. Кроме того, среди лиц в возрасте 50–60 лет и старше 60 лет показано, что мышечная сила снижается на 1,5 и 3,0 % в год соответственно [33]. Это явление, известное как саркопения, является важным показателем синдрома слабости. Показано, что саркопения встречается примерно у 5–13 % лиц старше 65 лет [34], а также у 20–40 % больных ХОБЛ, в число которых могут быть включены 10–15 % лиц с нормальной массой тела [32].

Целью исследования *Min Kwang Byun et al.* [35] с участием пациентов из Южной Кореи ($n = 80$) с установленным диагнозом ХОБЛ явились анализ распространенности саркопении, а также оценка взаимосвязи саркопении и системного воспаления. В качестве маркеров системного воспаления определены IL-6 и высокочувствительный TNF-α (*hsTNF-α*). Саркопения выявлена у 20 (25 %) больных ХОБЛ. Пациенты с саркопенией были значительно старше ($73,1 \pm 8,0$ года vs $66,8 \pm 8,7$ года; $p = 0,006$), у них отмечены более низкие показатели ИМТ ($21,1 \pm 1,7$ кг / м² vs $24,1 \pm 3,2$; $p < 0,001$), большее число сердечно-сосу-

дистых заболеваний (10 (50 %) vs 9 (15 %), $p = 0,003$) и более тяжелые симптомы одышки, оцененные с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) ($0,95 \pm 0,86$ балла vs $0,62 \pm 0,78$; $p = 0,044$). Значительных различий в частоте обострения ХОБЛ между пациентами 2 групп не отмечено.

Что касается воспалительных биомаркеров, то следует отметить значительно более высокие уровни $hsTNF-\alpha$ ($p = 0,013$) и $IL-6$ ($p = 0,044$) у пациентов с саркопенией по сравнению с таковыми у лиц без саркопении. По данным многомерного анализа показано, что существенными факторами, с помощью которых определяется наличие саркопении у пациентов со стабильной ХОБЛ, являлись старость (отношение шансов (ОШ) – 1,19; 95%-ный ДИ – 1,03–1,36), низкий ИМТ, наличие предыдущих сердечно-сосудистых заболеваний и высокий уровень $hsTNF-\alpha$.

Для анализа распространенности саркопении у пациентов с ХОБЛ и определения, коррелирует ли саркопения с тяжестью и прогнозом ХОБЛ ($n = 91$), у пациентов в возрасте $67,4 \pm 8,7$ года и средним ИМТ $25,8 \pm 6,1$ кг / м² проводилась двуэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия (денситометрия) [36]. Диагноз саркопении устанавливался на основе индекса скелетных мышц, определяемого как соотношение показателей аппендикулярной мышечной массы / рост² (только для лиц с низкой массой тела) с поправкой на массу жира – у субъектов с нормальной или избыточной массой тела. Кроме того, у всех пациентов проведен расчет индекса BODE как инструмента, позволяющего прогнозировать риск летального исхода. Индекс BODE представляет собой мультипараметрическую систему оценки (в баллах) состояния пациента с ХОБЛ, включающую показатели ОФВ₁, дистанции, пройденной за 6 мин, оценку по mMRC и ИМТ. Пр продемонстрировано, что саркопения наблюдалась у 36 (39,6 %) пациентов без различий по полу, возрасту или статусу курения. Саркопения не была связана со степенью обструкции, ХОБЛ, ОФВ₁, и ИМТ. Процентное содержание жира в организме и общая мышечная масса были ниже у пациентов с саркопенией по сравнению с таковыми у пациентов без саркопении ($p < 0,001$). Установлена большая распространенность саркопении среди пациентов в квартилях BODE 3 или 4 по сравнению с квартилями 1 или 2 ($p = 0,009$). По результатам многофакторного анализа показано, что квартиль BODE был в значительной степени связан с саркопенией независимо от возраста, пола, статуса курения и стадии ХОБЛ.

По данным разных исследований, дисфункция эндокринной системы, особенно гипоталамо-гипофизарной, контролирующей метаболизм и использование энергии посредством сигнальных действий ряда гомеостатических гормонов, также связана с ССА [37]. Эндокринная дисфункция у пожилых, связанная с ССА, объясняется снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что является сигнальной мишенью для гормона роста и ключевым анаболическим эффектором мышц [38–40]. Кроме

того, у пациентов с признаками ССА наблюдается снижение уровня половых гормонов – эстрогена у женщин и тестостерона (дегидроэпиандростерона) – у мужчин, так же, как и уровня 25-гидроксивитамина D [38, 41–46].

Проблема синдрома старческой астении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме

У пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы детально описано влияние возраста на неблагоприятные исходы ССА. Так, например, у пациентов с ХОБЛ отмечаются признаки хронического системного воспаления и эндокринной дисрегуляции (оцениваемые по биомаркерам, включая $IL-6$, $TNF-\alpha$, CRP и $IGF-1$) по сравнению с таковыми у лиц без ХОБЛ [47]. Кроме того, при ХОБЛ более высокие уровни биомаркеров системного воспаления связаны с ухудшением физической функции, обострениями и смертью [1, 48, 49]. Саркопения и кахексия чаще встречаются при ХОБЛ по сравнению со здоровыми субъектами группы сравнения и независимо связаны с пониженной физической нагрузкой, функциональной способностью, состоянием здоровья, периода ремиссии после госпитализации, обусловленной обострением, а также смертностью [1, 50]. Кроме того, у пожилых лиц с ХОБЛ наблюдается дисфункция скелетных мышц на биохимическом, клеточном и структурном уровнях [1]. Предполагается, что ХОБЛ оказывает влияние на функцию эндокринной системы посредством гипоксемии, гиперкапнии, системного воспаления, а также терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [8].

Обнаружено немало исследований с участием больных БА. Так, по данным итальянских ученых *G. Ciprandi et al.* [51] продемонстрировано, что у пожилых (65–85 лет) пациентов ($n = 391$), несмотря на получаемую терапию высокими дозами ГКС, БА реже была контролируемой, в большей степени отмечались выраженные нарушения функции легких.

По результатам проспективного исследования *E. Rönmark et al.*, проведенного в Северной Швеции, показано, что у больных БА ($n = 309$) наименьшее достижение контроля, т. е. стабильное течение без ухудшения симптомов БА, наблюдалось у пациентов более старшего возраста, а именно – 50–60 лет [52].

Аналогичный вывод сделан *J. G. Zein et al.* [21]. Установлено, что пожилые пациенты с БА реже страдали атопией, у них отмечены более низкие показатели функции легких (ОФВ₁ – $76,04 \pm 20,08$ %_{долж.} vs $92,11 \pm 17,68$ %_{долж.} ($p < 0,0001$), форсированной жизненной емкости легких ($86,3 \pm 16,5$ %_{долж.} vs $99,4 \pm 14,9$ %_{долж.} ($p < 0,0001$) и более высокий уровень нейтрофилии дыхательных путей, определенный по результатам анализа бронхоальвеолярной лаважной жидкости ($2,5 \pm 4,5$ % vs $1,9 \pm 3,1$ %; $p = 0,03$) и мокроты ($51,1 \pm 27,0$ % vs $40,1 \pm 25,3$ %; $p < 0,0001$).

По данным многофакторного анализа показано, что тяжелая БА связана с возрастом старше 45 лет (ОШ – 2,73; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,96–

3,81). Кроме того, в более старшей возрастной группе наблюдалось более низкое качество жизни по сравнению с более молодыми пациентами по данным опросника о качестве жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ): у пожилых пациентов – $4,24 \pm 1,31$; у более молодых – $4,70 \pm 1,26$; средняя разница составляла $-0,46$ ($-0,62$; $-0,30$).

По результатам перекрестного исследования, проведенного в Бразилии, больные БА ($n = 868$) были распределены по группам в зависимости от фенотипа БА (тяжелая, эозинофильная, атопическая и БА с необратимой обструкцией дыхательных путей) [53]. Более высокие шансы развития необратимой обструкции дыхательных путей отмечены у больных 41 года – 64 лет (ОШ – 1,83; 95%-ный ДИ – 1,32–2,54) и лиц ≥ 65 лет (ОШ – 3,45; 95%-ный ДИ – 2,12–5,60); тяжелые фенотипы БА отмечены у больных 41 года – 64 лет (ОШ – 3,23; 95%-ный ДИ – 2,26–4,62) и ≥ 65 лет (ОШ – 4,55; 95%-ный ДИ – 2,39–8,67) по сравнению с пациентами ≤ 40 лет.

Кроме того, низкие шансы развития атопического дерматита отмечены у больных БА 41 года – 64 лет (ОШ – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,39–0,79), ≥ 65 лет (ОШ – 0,47; 95%-ный ДИ – 0,27–0,84) и лиц с эозинофильным фенотипом 41 года – 64 лет (ОШ – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,46–0,84) и ≥ 65 лет (ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,24–0,64). Пожилые люди нуждались в большем количестве ингаляционных препаратов для лечения БА ($p < 0,01$), у них также выявлены более высокие показатели по опроснику по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) ($p < 0,01$) и худшая функция легких ($p < 0,01$).

Основной вывод, представленный по результатам приведенных в обзоре исследований, заключается в следующем: чем старше возраст пациента, тем реже отмечается контролируемая БА, тем тяжелее она протекает при менее благоприятном прогнозе. Действительно, дебют БА приходится на молодой, а порой и детский возраст. Закономерно, что длительное течение БА сопровождается в большей степени ремоделированием дыхательных путей, более выраженным снижением функции легких, у таких пациентов требуется назначение более агрессивной и многокомпонентной терапии, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Доказано, что риск тяжелой БА увеличивается на 7 % каждый год у пациентов до 45 лет, т. е. длительность БА является фактором риска тяжелой БА у молодых взрослых мужчин и женщин. Этим подтверждается идея о том, что продолжительная БА приводит к более тяжелому ее течению [21]. По данным представленных исследований возникает определенный вопрос о влиянии только возраста и, соответственно, длительности заболевания на течение БА или ССА, который встречается у пожилых пациентов с БА и обуславливает неблагоприятный исход. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования, при проведении которых учитывался бы не только возраст, но и наличие других проявлений ССА, оказывающих влияние на тяжесть БА.

Вместе с тем исследования ССА у взрослых с заболеваниями легких с использованием проверенных

инструментов малочисленны и сосредоточены на пациентах с ХОБЛ или смешанных популяциях больных с заболеваниями легких. *N. Mittal et al.* (Техас, США) проведен анализ данных, полученных у пациентов ($n = 120$) с ХОБЛ (56 %), БА (31 %), легочным фиброзом (9 %) и артериальной легочной гипертензией (13 %) [17]. Исходя из критериев *Fried's*, у 22 (18 %) пациентов отмечен ССА, у 76 (64 %) – преастения; у 22 (18 %) больных не выявлено признаков астении и преастении. О распространенности ССА среди лиц с различными заболеваниями легких не сообщалась. У пациентов с ССА отмечены более частые госпитализации и падения. По-видимому, ССА связан с большей вероятностью госпитализаций (76 %), по сравнению с пациентами с преастенией (60 %) и лиц без возрастных фенотипов (32 %).

Распространенность ССА у пациентов с ХОБЛ, по разным данным, колеблется в диапазоне 6,6–75,5 %, в зависимости от того, какие группы изучались и какие инструменты для скрининга ССА использовались [17, 54]. *A. Marengoni et al.* [15] по данным метаанализа 27 исследований показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития ССА в 2 раза выше по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ. В частности, распространенности преастении, т. е. состояния, предшествующего развитию ССА, которое характеризуется наличием отдельных его признаков, количественно недостаточно для установления диагноза ССА [4], частота преастении у пациентов с ХОБЛ составила 56 % (95%-ный ДИ – 52–60; I2 – 80,8 %), а распространенность СА – 19 % (95%-ный ДИ – 14–24; I2 – 94,4 %). Кроме этого, *frailty* коррелирует с тяжестью ХОБЛ [16].

C.A. Vaz Fragoso et al. [55] при использовании результатов продольного популяционного исследования сердечно-сосудистых заболеваний, целью которого являлось выявление факторов, связанных с началом и течением ИБС и инсульта у лиц ($n = 3\,578$) в возрасте 65–80 лет [56], оценена связь между слабостью и нарушением функции дыхания, включая их совокупное влияние на смертность. Наличие нарушения функции дыхания оценивалось по наличию респираторных нарушений при спирометрии. После поправки на соответствующие ковариаты установлено, что у лиц с преастенией и признаками ССА вероятность развития респираторных нарушений на 42 % выше по сравнению с таковой у пациентов без ССА. И наоборот, у лиц с нарушениями функции дыхания на исходном уровне отмечена на 58 % более высокая вероятность развития преастении или ССА по сравнению с таковой у участников без респираторных нарушений. Влияние исходной выраженности респираторных нарушений и ССА оказалось синергичным по влиянию на смертность. Самая высокая смертность отмечена среди участников с ССА и респираторной дисфункцией (скорректированное соотношение рисков – 3,91; 95%-ный ДИ – 2,93–5,22) по сравнению с лицами, у которых слабость и респираторные нарушения не наблюдались [55].

Аналогичный вывод сделан *L. Lahousse et al.* при проведении популяционного исследования ($n = 2\,142$:

402 (18,8 %) пациента с ХОБЛ и 1 740 (81,2 %) — без ХОБЛ) [16]. Показано, что при ХОБЛ более чем в 2 раза чаще наблюдался ССА по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ. Кроме того, продемонстрирована зависимость степени тяжести уровня обструкции от частоты выявления ССА. Для оценки исходов пациенты наблюдались в среднем в течение 805 дней. По результатам данного наблюдения выявлено, что у пациентов с ССА и ХОБЛ отмечался почти в 3 раза более высокий уровень смертности по сравнению с таковым у лиц без признаков ССА и ХОБЛ. Таким образом, ССА явился более сильным фактором, определяющим смертность, по сравнению с ОФВ₁ или сопутствующей патологией [16].

У ХОБЛ и ССА отмечаются некоторые важные общие факторы риска. Так, нарушение функции дыхания может быть обусловлено совокупным воздействием табакокурения, респираторных инфекций, производственной пыли, загрязнения воздуха и самого пожилого возраста. В свою очередь, при нарушении функции дыхания риск неблагоприятных исходов может увеличиться. В дополнение к респираторной симптоматике внелегочные проявления при ХОБЛ (усталость, снижение массы тела и физической активности, мышечная слабость и остеопороз) очень похожи на симптомы СА. Как только развивается ССА, обострение ХОБЛ как один из возможных стрессоров может привести к прогрессирующему ухудшению состояния, включая прогрессирование заболевания, инвалидность и смерть. Частое сосуществование ХОБЛ и ССА, по-видимому, указывает на общие патофизиологические механизмы [8].

Заключение

Таким образом, *frailty* и заболевания респираторной системы тесно связаны между собой. С одной стороны, эти патофизиологические процессы закономерно присутствуют у пожилых людей, с другой — сама патология, которая вносит свои, дополнительные, изменения и усиливает процесс старения. Несомненно, изучение вопроса взаимодействия, а также влияния ССА на течение и исходы заболевания играют важную роль при улучшении прогноза у пожилых пациентов. Раннее распознавание ССА у пациентов с патологией респираторной системы поможет предотвратить или отсрочить ухудшение функциональности, инвалидность и смерть. При оценке степени «слабости» у пациентов могут улучшиться стратификация рисков и персонализированный подход к управлению данными рисками, а также результаты лечения.

По данным литературных источников установлено, что противоречие относительно лучшего инструмента оценки «слабости» у пожилых людей с заболеванием бронхолегочной системы продолжает оставаться актуальным вопросом. Некоторые инструменты подходят для скрининга состояния здоровья населения, в то время как другие — для оценки состояния амбулаторных пациентов или лиц, подвергшихся неотложной терапии. Бесспорно, для

создания более эффективных инструментов оценки, способных повысить эффективность скрининга, необходимы дальнейшие исследования в данной области, нацеленные на конкретные группы больных, что позволило бы применять в системе здравоохранения индивидуальные специфические особенности схемы лечения таких пациентов.

Литература

1. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Старческая астения: клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-rekomendatsii-ot01012018-h4397221/
3. Lin C.C., Li C.I., Chang C.K. et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-dwelling elders in Taiwan. *PloS One*. 2011; 6 (7): e21841. DOI: 10.1371/journal.pone.0021841.
4. Saum K.U., Dieffenbach A.K., Müller H. et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (3): 171–179. DOI: 10.1007/s10654-014-9891-6.
5. Shamlivan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res. Rev.* 2013; 12 (2): 719–736. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001.
6. Bone A.E., Hepgul N., Kon S., Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (1): 85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664.
7. Eeles E.M., White S.V., O'Mahony S.M. et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012; 41 (3): 412–416. DOI: 10.1093/ageing/afs021.
8. Guan C., Niu H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 1513–1524. DOI: 10.2147/CIA.S173239.
9. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M146–156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
10. Theou O., Brothers T.D., Pena F.G. et al. Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62 (5): 901–906. DOI: 10.1111/jgs.12773.
11. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
12. Limpawattana P., Putraveephong S., Inthasuwana P. et al. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1193–1198. DOI: 10.2147/COPD.S134233.
13. Angulo J., El Assar M., Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol. Aspects Med.* 2016; 50: 1–32. DOI: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
14. Weiss C.O. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (1): 39–52. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.003.
15. Marengoni A., Vetrano D.L., Manes-Gravina E. et al. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2018; 154 (1): 21–40. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.014.
16. Lahousse L., Ziere G., Verlinden V.J.A. et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71 (5): 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.
17. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J. Prim. Care Community Health*. 2016; 7 (1): 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.
18. Latham N.K., Harris B.A., Bean J.F. et al. Effect of a home-based exercise program on functional recovery following rehabilitation after hip fracture: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (7): 700–708. DOI: 10.1001/jama.2014.469.
19. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012; 9 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1479972311433766.

20. Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых. *Пульмонология*. 2014; (4): 91–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99.
21. Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133490. DOI: 10.1371/journal.pone.0133490.
22. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
23. Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54 (6): 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
24. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (7): 1268–1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
25. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M. et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103–3109. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x.
26. Chen X., Mao G., Leng S.X. Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging*. 2014; 9: 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
27. Баздырев Е.Д., Иванов С.В., Павлова В.Ю., Барбараш О.Л. Профилактика респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении планового коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; (1): 37–50. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-37-50.
28. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
29. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Взаимосвязь курения с показателями системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 264–271. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271.
30. Cesari M., Landi F., Vellas B. et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192.
31. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* 2012; 29 (Suppl. 1): i44–48. DOI: 10.1093/fampra/cmr063.
32. Maltais F. Body composition in COPD: looking beyond BMI. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (1): 3–4. DOI: 10.5588/ijtld.13.0868.
33. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A. Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.ame.2005.09.028.
34. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014; 11 (3): 177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269139/>
35. Byun M.K., Cho E.N., Chang J. et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 669–675. DOI: 10.2147/COPD.S130790.
36. Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (5): 415–421. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000040.
37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010; 464 (7288): 529–535. DOI: 10.1038/nature08983.
38. Puts M.T., Visser M., Twisk J.W. et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63 (4): 403–411. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x.
39. Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16 (2): 153–157. DOI: 10.1007/BF03324545.
40. Leng S.X., Hung W., Cappola A.R. et al. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (4): 499–502. DOI: 10.1093/gerona/gln047.
41. Joseph C., Kenny A.M., Taxel P. et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181–201. DOI: 10.1016/j.mam.2005.01.004.
42. Trivison T.G., Nguyen A.H., Naganathan V. et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2464–2474. DOI: 10.1210/jc.2011-0143.
43. Shardell M., Hicks G.E., Miller R.R. et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (1): 69–75. DOI: 10.1093/gerona/gln007.
44. Cawthon P.M., Ensrud K.E., Laughlin G.A. et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3806–3815. DOI: 10.1210/jc.2009-0417.
45. Eichholzer M., Barbir A., Basaria S. et al. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*. 2012; 15 (4): 208–215. DOI: 10.3109/13685538.2012.705366.
46. Voznesensky M., Walsh S., Dauser D. et al. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009; 38 (4): 401–406. DOI: 10.1093/ageing/afp015.
47. Breyer M.K., Rutten E.P., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02686.x.
48. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0037483.
49. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
50. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
51. Ciprandi G., Schiavetti I., Ricciardolo F.L.M. The impact of aging on outpatients with asthma in a real-world setting. *Respir. Med.* 2018; 136: 58–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.018.
52. Rönmark E., Lindberg A., Watson L., Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2370–2377. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.011.
53. Ponte E.V., Lima A., Almeida P.C.A. et al. Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*. 2017; 22 (8): 1558–1563. DOI: 10.1111/resp.13102.
54. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G., Larson J.L. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey Dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013; 42 (3): 163–170. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.07.004.
55. Vaz Fragoso C.A., Enright P.L., McAvay G. et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am. J. Med.* 2012; 125 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.
56. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276. DOI: 10.1016/1047-2797(91)90005-W.

Поступила: 04.09.19

Принята к печати: 18.02.20

References

1. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Senile asthenia: clinical guidelines]. 2018. Available at: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-rekomendatsii-ot01012018-h4397221/ (in Russian).
3. Lin C.C., Li C.I., Chang C.K. et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-

- dwelling elders in Taiwan. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e21841. DOI: 10.1371/journal.pone.0021841.
4. Saum K.U., Dieffenbach A.K., Müller H. et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (3): 171–179. DOI: 10.1007/s10654-014-9891-6.
 5. Shamliyan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res. Rev.* 2013; 12 (2): 719–736. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001.
 6. Bone A.E., Hepgul N., Kon S., Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (1): 85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664.
 7. Eeles E.M., White S.V., O'Mahony S.M. et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012; 41 (3): 412–416. DOI: 10.1093/ageing/afs021.
 8. Guan C., Niu H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive respiratory diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 1513–1524. DOI: 10.2147/CIA.S173239.
 9. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M146–156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
 10. Theou O., Brothers T.D., Pena F.G. et al. Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62 (5): 901–906. DOI: 10.1111/jgs.12773.
 11. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
 12. Limpawattana P., Putraveephong S., Inthasuwana P. et al. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1193–1198. DOI: 10.2147/COPD.S134233.
 13. Angulo J., El Assar M., Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol. Aspects Med.* 2016; 50: 1–32. DOI: 10.1016/j.mam.2016.06.001.
 14. Weiss C.O. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (1): 39–52. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.003.
 15. Marengoni A., Vetrano D.L., Manes-Gravina E. et al. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2018; 154 (1): 21–40. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.014.
 16. Lahousse L., Ziere G., Verlinden V.J.A. et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71 (5): 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.
 17. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J. Prim. Care Community Health.* 2016; 7 (1): 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.
 18. Latham N.K., Harris B.A., Bean J.F. et al. Effect of a home-based exercise program on functional recovery following rehabilitation after hip fracture: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (7): 700–708. DOI: 10.1001/jama.2014.469.
 19. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. *Chron. Respir. Dis.* 2012; 9 (1): 63–67. DOI: 10.1177/1479972311433766.
 20. Dvoretzkiy L.I. [Interstitial lung disease in elderly]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 91–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99 (in Russian).
 21. Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133490. DOI: 10.1371/journal.pone.0133490.
 22. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
 23. Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54 (6): 991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
 24. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (7): 1268–1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
 25. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Savva G.M. et al. Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 3103–3109. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x.
 26. Chen X., Mao G., Leng S.X. Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging*. 2014; 9: 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
 27. Bazdyrev E.D., Ivanov S.V., Pavlova V.Yu., Barbarash O.L. [Prevention of respiratory complications in subjects with coronary artery disease when performing planned coronary artery bypass grafting]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2016; (1): 37–50. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-37-50 (in Russian).
 28. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 29. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. [Relationship between smoking and indicators of systemic inflammation in patients with coronary heart disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (3): 264–271. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271 (in Russian).
 30. Cesari M., Landi F., Vellas B. et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 192. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00192.
 31. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* 2012; 29 (Suppl. 1): i44–48. DOI: 10.1093/fampra/cmr063.
 32. Maltais F. Body composition in COPD: looking beyond BMI. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (1): 3–4. DOI: 10.5588/ijtld.13.0868.
 33. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.ame.2005.09.028.
 34. Santilli V., Bernetti A., Mangone M., Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014; 11 (3): 177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269139/>
 35. Byun M.K., Cho E.N., Chang J. et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 669–675. DOI: 10.2147/COPD.S130790.
 36. Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (5): 415–421. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000040.
 37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010; 464 (7288): 529–535. DOI: 10.1038/nature08983.
 38. Puts M.T., Visser M., Twisk J.W. et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63 (4): 403–411. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x.
 39. Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16 (2): 153–157. DOI: 10.1007/BF03324545.
 40. Leng S.X., Hung W., Cappola A.R. et al. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (4): 499–502. DOI: 10.1093/gerona/gln047.
 41. Joseph C., Kenny A.M., Taxel P. et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26 (3): 181–201. DOI: 10.1016/j.mam.2005.01.004.
 42. Travison T.G., Nguyen A.H., Naganathan V. et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): 2464–2474. DOI: 10.1210/jc.2011-0143.
 43. Shardell M., Hicks G.E., Miller R.R. et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (1): 69–75. DOI: 10.1093/gerona/gln007.
 44. Cawthon P.M., Ensrud K.E., Laughlin G.A. et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (10): 3806–3815. DOI: 10.1210/jc.2009-0417.
 45. Eichholzer M., Barbir A., Basaria S. et al. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*. 2012; 15 (4): 208–215. DOI: 10.3109/13685538.2012.705366.

46. Voznesensky M., Walsh S., Dauser D. et al. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009; 38 (4): 401–406. DOI: 10.1093/ageing/afp015.
47. Breyer M.K., Rutten E.P., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02686.x.
48. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0037483.
49. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
50. Singer J.P., Lederer D.J., Baldwin M.R. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1394–1404. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-833FR.
51. Ciprandi G., Schiavetti I., Ricciardolo F.L.M. The impact of aging on outpatients with asthma in a real-world setting. *Respir. Med.* 2018; 136: 58–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.018.
52. Rönmark E., Lindberg A., Watson L., Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2370–2377. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.011.
53. Ponte E.V., Lima A., Almeida P.C.A. et al. Age is associated with asthma phenotypes. *Respirology*. 2017; 22 (8): 1558–1563. DOI: 10.1111/resp.13102.
54. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G., Larson J.L. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey Dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013; 42 (3): 163–170. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.07.004.
55. Vaz Fragoso C.A., Enright P.L., McAvay G. et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am. J. Med.* 2012; 125 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.
56. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276. DOI: 10.1016/1047-2797(91)90005-W.

Received: September 04, 2019

Accepted for publication: February 18, 2020

Информация об авторах / Author Information

Баздырев Евгений Дмитриевич — д. м. н., заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (384) 264-42-40; e-mail: edb624@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>)

Evgeny D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; tel.: (384) 264-42-40; e-mail: edb624@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>)

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» Министерства здравоохранения Кузбасса; тел.: (384) 264-42-40; e-mail: shelly.shell538@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>)

Liudmila S. Gofman, Pulmonologist, State Autonomous Health Institution “S.V.Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of Kuzbass; tel.: (384) 264-42-40; e-mail: shelly.shell538@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6867-5694>)

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (384) 264-33-08; e-mail: olb61@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>)

Olga L. Barbarash, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; tel.: (384) 264-33-08; e-mail: olb61@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>)

Участие авторов

Баздырев Е.Д. — анализ литературы, написание текста, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Гофман Л.С. — анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Барбараш О.Л. — анализ литературы, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Bazdyrev E.D. — literature analysis, text writing, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

Gofman L.S. — literature analysis, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

Barbarash O.L. — literature analysis, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

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, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}✉, С.Ю.Чикина¹, О.А.Суворова¹

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

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

Резюме

При обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ухудшается статус здоровья, повышаются частота госпитализаций, вероятность прогрессирования заболевания и риск неблагоприятного исхода. Одной из основных целей терапии стабильной ХОБЛ на сегодняшний день является снижение частоты обострений заболевания, в связи с этим крайне актуальным для клинической практики является расширение терапевтических возможностей в отношении данного показателя. Патогенетически обоснованным методом лечения ХОБЛ, направленным в т. ч. на снижение частоты обострений, является применение муколитических препаратов с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. **Целью** работы явилось описание дополнительных возможностей фармакотерапии с использованием мукоативного препарата эрдостеина в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ, направленной на профилактику обострений основного заболевания. **Заключение.** Продemonстрировано, что применение эрдостеина у пациентов со стабильной ХОБЛ, в первую очередь II стадии по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), способствует снижению частоты и продолжительности обострений заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, муколитические препараты, эрдостеин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Си Эс Си ЛТД». ООО «Си Эс Си ЛТД» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Си Эс Си ЛТД» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. Подготовка статьи проводилась при финансовой поддержке ООО «Си Эс Си ЛТД», организации, представляющей на российском рынке оригинальный эрдостеин.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259

The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalia V. Trushenko^{1,2}✉, Svetlana Yu. Chikina¹, Olga A. Suvorova¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Exacerbations of COPD worsen health status, increase the frequency of hospitalizations, the likelihood of disease progression, and the risk of adverse outcomes. One of the main goals of the treatment of stable COPD today is to reduce the frequency of exacerbations of the disease. Thus, the expansion of suitable therapeutic options is extremely relevant for clinical practice. Use of mucolytic drugs with antioxidant and anti-inflammatory effects in COPD is justified by the pathogenetic mechanisms. These drugs are able to reduce the frequency of exacerbations, among other positive effects. **Aim.** This article describes additional possibilities of pharmacotherapy using the mucoactive drug erdosteine as maintenance therapy for COPD aimed at preventing exacerbations of this disease. **Conclusion.** The use of erdosteine in patients with stable COPD helps reduce the frequency and duration of exacerbations of the disease, primarily in the patients with stage II according to GOLD.

Key words: COPD, exacerbation, mucolytics, erdosteine.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The article was published with the financial support of LLC “CSC Ltd Russia”. LLC “CSC Ltd Russia” is not responsible for the content of the article. The opinion of LLC “CSC Ltd Russia” may differ from the opinion of the authors and editors of the article. The article was prepared with the financial support of LLC “CSC Ltd Russia”, an organization representing the original erdosteine on the Russian market.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 253–259 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259

Основу современной стратегии ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет непрерывное мониторирование выраженности клинических симптомов и вероятности развития обострений и тактики терапии,

направленное как на купирование клинических проявлений, так и на снижение частоты обострений заболевания [1, 2].

При обострении ХОБЛ ухудшается статус здоровья, увеличивается частота госпитализаций, повышаются

вероятность прогрессирования заболевания и риски неблагоприятного исхода. У ряда пациентов с ХОБЛ при любой тяжести заболевания часто развиваются обострения (≥ 2 в год) [1].

Показано, что существенная доля обострений ХОБЛ не фиксируется медицинскими работниками, при этом, несмотря на свою непродолжительность, данные эпизоды оказывают существенное влияние на течение болезни [3, 4]. Бóльшая продолжительность обострения ассоциируется с бóльшей вероятностью госпитализации, увеличением риска рецидива обострений и прогрессированием функциональных нарушений [5–7].

В среднем продолжительность обострения ХОБЛ составляет около 7–10 дней, но в ряде случаев симптомы обострения сохраняются существенно дольше [1, 8]. Так, *T.Seemungal et al.* показано, что на 8-й неделе от начала обострения 20 % больных ХОБЛ еще не вернулись к прежнему объему терапии [9]. При этом бóлее затяжные обострения с бóльшей вероятностью способствуют прогрессированию ХОБЛ [7].

Обострение ХОБЛ характеризуется сочетанием различных патофизиологических процессов – усилением воспаления в дыхательных путях, гиперсекрецией слизи, нарастанием обструкции бронхов и гиперинфляции легких, а также нарушением вентиляционно-перфузионного баланса. Оксидативный стресс, воспалительный процесс и гиперсекреция слизи являются существенными патогенетическими факторами в развитии обострений ХОБЛ. Таким образом, снижение частоты обострений на фоне терапии препаратами с антиоксидантами, противовоспалительными и муколитическими свойствами является ожидаемым [1, 10, 11].

Хотя по результатам метаанализа исследований по муколитическим препаратам при ХОБЛ показана эффективность лекарственных средств указанной группы при профилактике обострений ХОБЛ, этот эффект не подтвердился по результатам некоторых исследований, что, вероятно, обусловлено различиями в дизайне исследований и критериях включения [12, 13]. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно данных о влиянии мукоактивных препаратов на продолжительность обострений.

Целью данной работы является описание дополнительных возможностей фармакотерапии с использованием мукоактивного препарата эрдостеина в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ, направленной на профилактику обострений основного заболевания.

Патогенетическое обоснование использования эрдостеина при хронической обструктивной болезни легких

Хорошо известно, что обострение ХОБЛ ассоциировано с усилением воспаления в дыхательных путях и системного воспаления, а также увеличением продукции бронхиального секрета [14]. Исходя из патогенетических предпосылок, можно предположить, что применение эрдостеина – мукоактивного препарата с выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами – вероятно, будет способ-

ствовать снижению частоты и продолжительности обострений ХОБЛ [15].

Эрдостеин является тиоловым производным и содержит 2 заблокированные сульфгидрильные группы. Эрдостеин быстро и активно метаболизируется в печени, в результате чего он превращается в биологически активный метаболит – N-тиодигликолилгомоцистеин (Met I), содержащий открытую сульфгидрильную группу, с помощью которой препарат модулирует продукцию и состав бронхиального секрета, при этом уменьшается его вязкость и улучшается мукоцилиарный транспорт, облегчая таким образом отделение мокроты [16]. В среднем через 7–10 дней от начала терапии эрдостеином объем мокроты снижается на 35–78 % [17–19].

По данным исследований показано, что действие эрдостеина не ограничивается его мукоактивными свойствами, препарат также обладает антиоксидантной, противовоспалительной и антиадгезивной активностью [16, 20].

Выраженная антиоксидантная активность эрдостеина защищает бронхиальный эпителий от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся под влиянием табачного дыма и хронического воспаления при ХОБЛ [21].

Основу антиадгезивного действия эрдостеина составляет влияние его активного метаболита на бактериальные фимбрии, в которых под влиянием препарата нарушается целостность дисульфидных связей белка пилина, в результате чего микроорганизмы лишаются возможности связываться с рецепторами клеток эпителия [22].

С клинической точки зрения при приеме эрдостеина ускоряется по сравнению с плацебо разрешение обострений хронического бронхита, уменьшаются клинические симптомы и элиминируются из бронхов бактериальные возбудители (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) [23].

По результатам исследования *Dal Negro et al.* подтверждена противовоспалительная активность эрдостеина у пациентов с ХОБЛ. Показано, что при терапии эрдостеином в бронхиальном секрете больных ХОБЛ снижается концентрация выдыхаемого NO и реактивных продуктов кислорода и провоспалительных цитокинов (интерлейкины -6 и -8, фактор некроза опухоли- α) [21].

Эффективность эрдостеина в лечении стабильной хронической обструктивной болезни легких

По результатам исследования EQUALIFE ($n = 124$) показано, что среди пациентов, принимавших 600 мг эрдостеина в течение 8 мес., число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо ($0,92 \pm 1,12$ vs $1,38 \pm 1,39$ обострения на 1 пациента ($p < 0,01$) и $0,16 \pm 0,57$ vs $0,31 \pm 0,74$ госпитализации на 1 пациента ($p < 0,05$) соответственно). Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни (снижение общего числа баллов по шкале Госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (*St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)

на ≥ 4 балла) также оказалась более существенным на фоне приема эрдостеина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [24]. В то же время ограничениям исследования EQUALIFE являются недостаточная продолжительность терапии (8 мес. в зимний период) и объем выборки, которых все-таки недостаточно для рекомендации эрдостеина в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ с высоким риском обострений.

В 2010 г. по данным метаанализа 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием больных хроническим бронхитом или ХОБЛ ($n = 1\,046$) показано, что при назначении эрдостеина по сравнению с плацебо и другими муколитическими препаратами быстрее уменьшались клинические симптомы обострения: частота кашля — на 81 %, интенсивность кашля — на 70 %. Отмечена также более высокая общая эффективность эрдостеина, оцененная врачами, по сравнению с плацебо и другими муколитическими препаратами [25].

Ключевое значение для реальной практики имеет исследование RESTORE (*Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD*) — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения из 47 пульмонологических клиник 10 стран Европы. Важно отметить, что продолжительность курса терапии эрдостеином / плацебо в рамках данного исследования составила 12 мес., что должно нивелировать влияние сезонности на частоту обострений ХОБЛ.

В исследовании приняли участие пациенты с подтвержденным диагнозом ХОБЛ II–III стадии по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 30–70 %) со стабильным режимом терапии в течение > 8 нед. С учетом конечной цели исследования отобраны больные ХОБЛ с частыми обострениями (≥ 2 за последний год), но при условии отсутствия обострений за 2 мес. до включения в исследование.

Существенным преимуществом исследования RESTORE является комплексный подход к оценке влияния эрдостеина на обострения ХОБЛ, который включал в себя оценку не только частоты, но и продолжительности обострений, а также времени до развития 1-го обострения.

С учетом ведущего значения оценки обострений в дизайне RESTORE важно четко определить критерии обострения ХОБЛ, используемые исследователями. В описании методологии указано, что обострением считались эпизоды (продолжительностью ≥ 2 дней) ухудшения симптомов и / или увеличения потребности в объеме терапии, обращения за неотложной медицинской помощью. Симптоматика оценивалась при ежедневном мониторинговании по дневникам пациентов с 5-балльной оценкой интенсивности одышки, кашля, затруднения в отхождении мокроты, еженедельных опросов по поводу

изменений в терапии и дополнительных обращений за медицинской помощью.

В исследование RESTORE вошли пациенты с ХОБЛ ($n = 467$), из которых 228 включены в группу эрдостеина, 239 — в группу плацебо. В течение 1 года частота обострений в группе эрдостеина составила 196 (42,9 %) случаев, в группе плацебо — 261 (57,1 %). У 91 (42 %) больного, получавшего эрдостеин, и 70 (30 %) пациентов, получавших плацебо, обострений не зафиксировано ($p = 0,001$). На фоне терапии эрдостеином продемонстрировано снижение частоты обострений на 19,4 % (0,91 обострения vs 1,13 обострения на 1 пациента в год соответственно; $p = 0,01$).

При анализе эффективности препарата в зависимости от степени тяжести обострений выявлены определенные различия. Так, частота легких обострений снижалась на 57,1 % (0,23 обострения vs 0,54 обострения на 1 пациента в год в группе эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,002$). В группе эрдостеина также установлена более низкая частота среднетяжелых и тяжелых обострений, хотя различия не достигли статистической значимости (0,68 обострения vs 0,59 обострения на 1 пациента в год в группе эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,054$).

В соответствии с дизайном исследования в качестве легкого обострения рассматривались эпизоды нарастания симптомов ХОБЛ, при которых требовалось усиление бронхолитической терапии. Следует учитывать, что в реальной клинической практике данные эпизоды часто не диагностируются, хотя легкие обострения оказывает влияние на течение и прогноз ХОБЛ.

Терапия эрдостеином ассоциировалась со снижением продолжительности всех обострений на 24,6 % ($9,5 \pm 7,2$ дня — в группе эрдостеина и $12,6 \pm 9,7$ дня — в группе плацебо; $p = 0,023$). При этом достоверно снижалась частота как легких, так и среднетяжелых и тяжелых обострений. У больных группы эрдостеина отмечена тенденция к увеличению продолжительности периода до наступления следующего обострения, но статистической значимости различия не достигнуто (рис. 1).

Также важно отметить, что эффективность эрдостеина не зависела от приема ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Полученные по данным исследования RESTORE результаты отличаются от таковых в исследовании BRONCUS, в котором терапия N-ацетилцистеином не оказывала влияния на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получавших иГКС [26]. Одним из объяснений может служить дополнительный эффект эрдостеина на адгезию бактериальных агентов, хотя вероятно также влияние различий в методологии исследований.

Частота использования бронходилататоров короткого действия по потребности увеличилась только у 10,2 % больных, получавших эрдостеин, в то время как в группе плацебо данный показатель составил 33,7 % ($p < 0,001$). Учитывая то, что увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия ассоциируется с увеличением риска развития обострений [27], данный эффект подтверждает перспективы использования эрдостеина для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ.

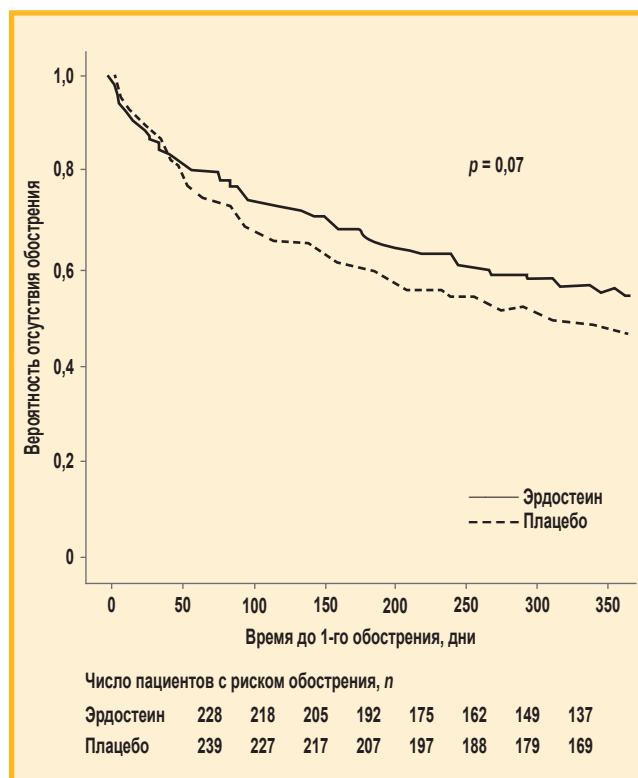


Рис. 1. Число дней до наступления следующего обострения в группе пациентов, получавших эрдостеин, и в группе плацебо (кривые Каплана–Мейера*)

Примечание: * – вероятность отсутствия обострения на каждом этапе исследования; по оси абсцисс показано число выживших пациентов в группах рандомизации и лечения через 50, 100, 150, 200, 250, 300 и 350 дней.

Figure 1. Days number until the next exacerbation in the erdosteine and placebo groups (Kaplan – Meier plot*)
Note: *, the probability of no exacerbation at each stage of the study; the abscissa shows the number of survivors in the randomization and treatment groups at 50, 100, 150, 200, 250, 300, and 350 days.

По данным исследования RESTORE положительный эффект эрдостеина наблюдался не только при обострениях ХОБЛ, но и в отношении влияния на клинические симптомы болезни: общая оценка тяжести заболевания пациентами составила $1,48 \pm 0,74$ vs $1,65 \pm 0,74$ ($p = 0,022$), при этом общая оценка тяжести заболевания по сообщениям врачей также была ниже у больных группы эрдостеина ($1,53 \pm 0,73$ vs $1,68 \pm 0,8$; $p = 0,048$).

Достоверных различий между группами пациентов по тяжести бронхиальной обструкции, показателям 6-минутного шагового теста не выявлено, так же, как влияния эрдостеина на качество жизни по SGRQ. Полученные результаты во многом предсказуемы, обусловлены механизмом действия препарата, не связанного с влиянием на легочную вентиляцию.

По результатам исследования RESTORE подтвержден также высокий профиль безопасности эрдостеина, поскольку достоверных различий по частоте нежелательных явлений в группах терапии и плацебо не выявлено [28].

Здесь важно подчеркнуть, что, поскольку эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, то, проходя через желудок, он не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь,

что существенно влияет на вероятность развития соответствующих нежелательных явлений [16].

P.M.A. Calverley et al. проведен *post-hoc*-анализ данных исследования RESTORE, в котором оценивалось влияние эрдостеина на частоту обострений при ХОБЛ средней степени тяжести (II стадии по GOLD), показатель ОФВ₁ при этом составил 50–79 %_{доп.} [29].

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 254$) с ХОБЛ II стадии (GOLD), 126 из которых получали эрдостеин в дозе 300 мг 2 раза в день, а 128 получали плацебо в течение 12 мес. в дополнение к стандартной поддерживающей терапии ХОБЛ.

Число обострений за 12 мес. терапии составило 53 (42,1 %) случая в группе эрдостеина и 74 (57,8 %) – в группе плацебо. По данным анализа подтвердилось значимое снижение частоты обострений на 47 % в группе эрдостеина по сравнению с таковым показателем в группе плацебо (относительный риск – 0,53; 95%-ный доверительный интервал – 0,32–0,87; $p = 0,017$).

Существенным результатом также явилось сокращение продолжительности обострений на фоне терапии эрдостеином. Так, средняя продолжительность обострений в группе эрдостеина составила $9,1 \pm 7,4$ дня vs $12,3 \pm 9,6$ дня – в группе плацебо ($p = 0,022$).

У больных группы эрдостеина выявлена достоверно большая продолжительность периода до наступления 1-го обострения по сравнению с группой плацебо (182 ± 19 дней vs 169 ± 25 дней соответственно ($p < 0,001$)). За период исследования в группе эрдостеина среднее число дней без обострений составило на 51 день больше по сравнению с таковым показателем в группе плацебо ($p < 0,001$).

По результатам работы *P.M.A. Calverley et al.* продемонстрировано, что эффективность эрдостеина по влиянию на основные расчетные показатели, используемые в оценке обострений ХОБЛ, была наибольшей у больных группы ХОБЛ II стадии (GOLD) (рис. 2, 3).

Стратификация эффективности терапии в зависимости от степени бронхиальной обструкции при ХОБЛ проводилась также в отношении основных современных препаратов для лечения данного заболевания, включая комбинации бронходилататоров и бронходилататоров длительного действия и иГКС. При этом в большинстве случаев достоверных различий по эффективности терапии при ХОБЛ различной степени тяжести заболевания не получено [29, 30].

P.M.A. Calverley et al. подтверждено, что эффект эрдостеина в отношении частоты и продолжительности обострений, а также времени наступления следующего обострения не зависел от приема иГКС (75 % пациентов) и уровня эозинофилии крови (рис. 4).

В последней версии GOLD подчеркивается, что клиническая эффективность эрдостеина при ХОБЛ не зависит от использования иГКС [1]. Полученные данные могут быть использованы при отмене иГКС у пациентов с ХОБЛ для снижения рисков увеличения частоты обострений [31].

Важной вехой в исследовании роли муколитических агентов у пациентов с ХОБЛ явился метаанализ

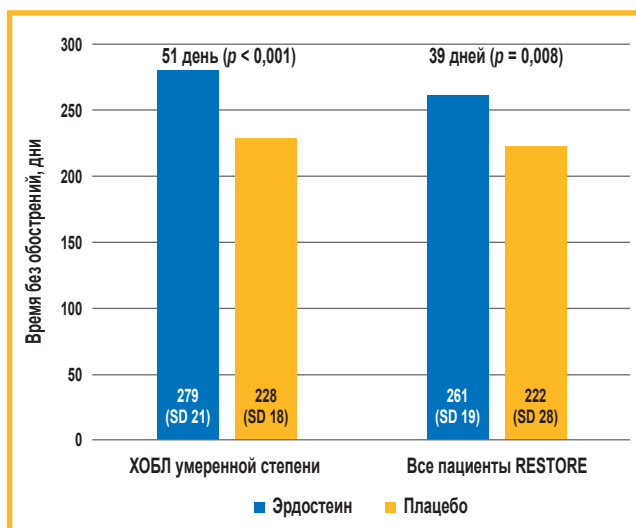


Рис. 2. Среднее количество дней вне обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии (GOLD) и у всех пациентов в исследовании RESTORE

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Figure 2. Mean exacerbation-free time (days) in patients with moderate COPD (GOLD II) and all patients in the RESTORE study

P.Rogliani et al. (2019) результатов 7 РКИ с участием пациентов с ХОБЛ ($n = 2\,753$), принимавших эрдостеин в дозе 600 мг или N-ацетилцистеин в дозе 1 200 мг, или карбоцистеин в дозе 1 500 мг в течение ≥ 6 мес. [32]. Основной целью исследования являлась оценка влияния муколитической терапии на частоту и продолжительность обострений ХОБЛ, в анализ также было включено определение частоты госпитализаций

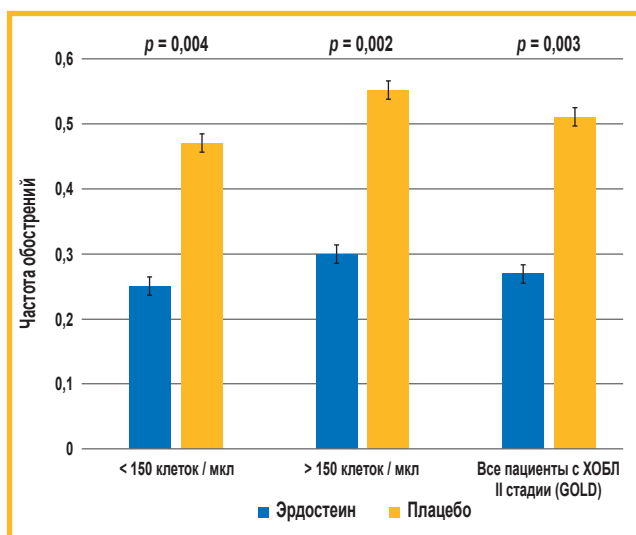


Рис. 4. Частота обострений в зависимости от количества эозинофилов в крови (< 150 и ≥ 150 клеток / мкл) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии (GOLD), получавших эрдостеин или плацебо

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Figure 4. Exacerbation rate by blood eosinophil count (< 150 and ≥ 150 cells/ μ L) for patients with moderate COPD (GOLD II) in the erdosteine and placebo groups

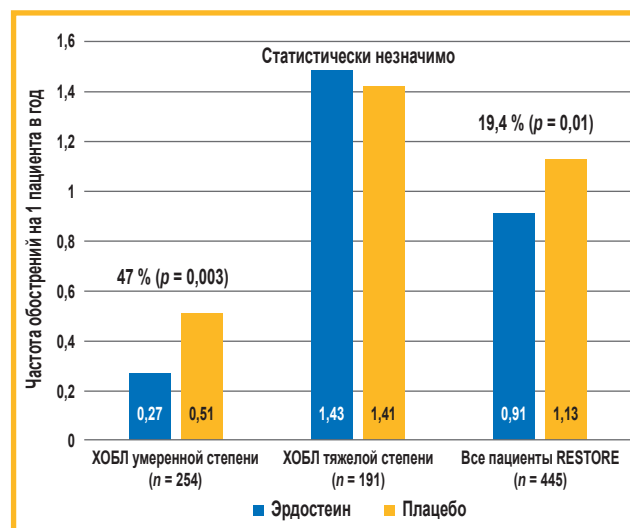


Рис. 3. Частота обострений на 1 пациента в год у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени и у всех пациентов в исследовании RESTORE, получавших эрдостеин или плацебо

Figure 3. Annual exacerbation rate per patient in patients with II or III stage according to GOLD and all patients in the RESTORE study in the erdosteine and placebo groups

по поводу ХОБЛ [32]. Продemonстрировано преимущество эрдостеина по сравнению с карбоцистеином и ацетилцистеином в отношении уменьшения риска обострений ХОБЛ (рис. 5) [32]. В ходе статистической обработки данных выявлено, что для предупреждения 1 обострения ХОБЛ в течение 1 года нужно пролечить эрдостеином меньшее число больных по сравнению с пациентами группы плацебо ($p < 0,05$), в то время как для карбоцистеина и N-ацетилцистеина достоверных различий с группой плацебо не получено.

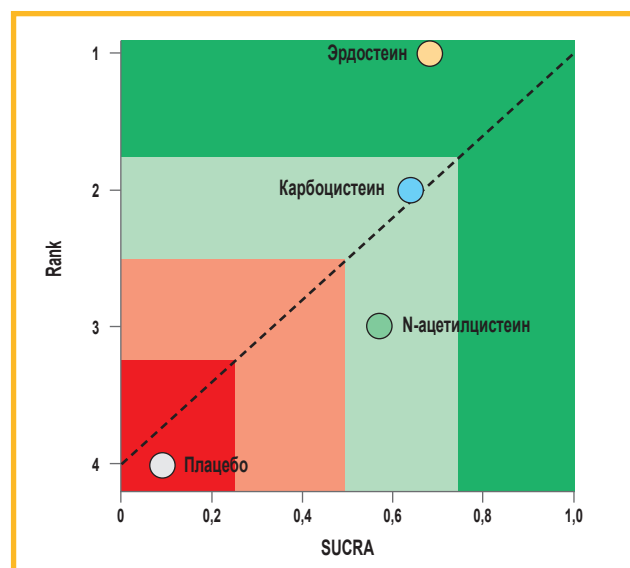


Рис. 5. График ранжирования эффективности N-ацетилцистеина, карбоцистеина и эрдостеина в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких, полученный в результате сетевого метаанализа (SUCRA)

Figure 5. Ranking plot of the effectiveness of N-acetylcysteine, carbocysteine, and erdosteine in the prevention of exacerbations of COPD, assessed in a network meta-analysis (SUCRA)

P.Rogliani et al. продемонстрировано, что при назначении именно эрдостеина, но не карбоцистеина или N-ацетилцистеина, значимо снижался риск возникновения по меньшей мере 1 обострения ХОБЛ по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,01$). При приеме и эрдостеина, и N-ацетилцистеина значимо уменьшалась продолжительность обострений по сравнению с плацебо ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), данные по карбоцистеину в отношении такового показателя в настоящее время отсутствуют. Согласно результатам данного метаанализа, при приеме эрдостеина, в отличие от N-ацетилцистеина, значимо ($p < 0,05$) уменьшался риск госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. По результатам метаанализа подтвержден высокий профиль безопасности препаратов указанной группы [32].

Заключение

Таким образом, одной из основных целей терапии ХОБЛ (GOLD) является снижение частоты обострений. На сегодняшний день существуют различные терапевтические подходы, при использовании которых получены доказательства их эффективности в отношении снижения частоты обострений ХОБЛ, при которых применяются лекарственные средства, направленные на улучшение механики дыхания, средства с противовоспалительной активностью, фенотип-специфическая терапия. Однако при назначении современных средств фармакотерапии частота обострений ХОБЛ снижается, но не устраняется [3, 33–35]. Одной из дополнительных терапевтических возможностей, направленных на снижение частоты обострений ХОБЛ, является использование муколитических препаратов с антиоксидантными свойствами.

Эрдостеин — пероральный мукоактивный препарат с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, при приеме которого уменьшается адгезивность патогенных бактерий и увеличивается эффективность антибактериальных препаратов [16]. Все указанные действия крайне актуальны для комплексной терапии ХОБЛ с позиций как профилактики обострений, так и их лечения.

В настоящее время представляет интерес поиск терапевтических подходов у больных ХОБЛ на более раннем этапе с целью предотвращения прогрессирования заболевания [29]. В связи с этим при снижении частоты обострений ХОБЛ на фоне терапии эрдостеином, особенно у пациентов с ХОБЛ II стадии (GOLD), существенно расширяются возможности лечения данного заболевания. На российском рынке оригинальный эрдостеин представлен препаратом Эдомари («Эдмонд Фарма С.р.л.», Италия). Представленные в статье исследования проводились компанией-производителем с использованием оригинального эрдостеина.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>

2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.
3. Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (12): 1298–1303. DOI: 10.1164/rccm.200310-1443OC.
4. Vijayasaratha K., Stockley R.A. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest.* 2008; 133 (1): 34–41. DOI: 10.1378/chest.07-1692.
5. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax.* 2012; 67 (3): 238–243. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768.
6. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 527–534. DOI: 10.1183/09031936.00092506.
7. Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B. et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (8): 943–950. DOI: 10.1164/rccm.201412-2269OC.
8. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Гайнитдинова В.В. и др. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (12): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000011. / Avdeev S.N., Trushenko N.V., Gaynitdinova V.V. et al. [Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (12): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000011 (in Russian).
9. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1608–1613. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9908022.
10. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
11. Zheng J.P., Kang J., Huang S.Q. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371 (9629): 2013–2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60869-7.
12. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD.* 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
13. Papi A., Avdeev S., Calverley P.M.A. et al. Use of mucolytics in COPD: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* 2020; 175: 106190. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106190.
14. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care.* 2007; 52 (9): 1176–1197. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/52/9/1176>
15. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Invest.* 2005; 25 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007; 1 (3): 307–316. DOI: 10.1586/17476348.1.3.307.
17. Hotzinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis: a double blind clinical trial. *Med. Praxis.* 1991; 12: 171–181.
18. Zanasi A., Menarini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12: 207–217.
19. Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled double-blind study vs placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 113–120.
20. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5 (3): 333–343. DOI: 10.1517/17425250902814790.
21. Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.

22. Braga P. Bacterial adhesion to human cells. In: Edi-Aipo Scientifica. Pisa; 2000: 1–63.
23. Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988; 43 (8): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
24. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152.
25. Cazzola M., Floriani I., Page C.P. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (2): 135–144. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.10.002.
26. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N.R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
27. Jenkins C.R., Postma D.S., Anzueto A.R. et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 97. DOI: 10.1186/s12890-015-0077-0.
28. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
29. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
30. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W. et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 2733–2744. DOI: 10.2147/COPD.S221852.
31. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10 (1): 59. DOI: 10.1186/1465-9921-10-59.
32. Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs*. 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
33. Rogliani P.R., Matera M.G., Page C. et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine and N-acetylcysteine. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 104. DOI: 10.1186/s12931-019-1078-y.
34. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/nejmoa1516385.
35. Martinez F.J., Vestbo J., Anderson J. et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of COPD in patients with moderate airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 881–888. DOI: 10.1164/rccm.201607-1421OC.

Поступила 01.02.22

Принята к печати: 17.02.22

Received: February 01, 2022

Accepted for publication: February 17, 2022

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), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (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 the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — 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), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

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 (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Суворова Ольга Александровна — ординатор 1-го года кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; olga.a.suvorova@mail.ru
Olga A. Suvorova, 1st year Resident of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Участие авторов

Авдеев С.Н. — рецензирование статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи

Трушенко Н.В. — обработка материала, написание текста

Чикина С.Ю. — редактирование, рецензирование статьи

Суворова О.А. — редактирование, рецензирование статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — review of the article, editing, approval of the final version of the manuscript

Trushenko N.V. — material processing, text writing

Chikina S.Yu. — editing, article review

Suvorova O.A. — editing, article review

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Комфорт в дыхательных путях!

- Согласно рекомендациям GOLD 2021 по лечению ХОБЛ — единственный муколитик, эффективный у всех пациентов с ХОБЛ, независимо от сопутствующей терапии ГКС^{1,2,3}
- Выводит мокроту при любых «застойных» процессах в дыхательных путях⁴



Дозировка

Взрослые:

по 1 капсуле
2 — 3 раза в день

+18



edomari.ru

1. 2022 report strategy for prevention, diagnosis and management of COPD [Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD 2022]
2. Paola Rogliani et al. Meta-Analysis. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdoesteine, carbocysteine and N-acetylcysteine Respir Res. 2019 May 27;20(1):104
3. Roberto W Dal Negro et al. Effect erdoesteine on the rate and duration of COPD exacerbations the RESTORE study. Eur Respir J. 2017 Oct 12;50(4):1700711
4. Olivieri D et al. Activity of erdoesteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. Respiratorian, 5, 91, 1991

Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией

М.А.Рябова, В.П.Молодцова, Г.В.Портнов , А.Л.Акопов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одной из сложнейших проблем среди доброкачественных опухолей верхних и нижних дыхательных путей. Диссеминация опухолевого процесса и поражение легочной ткани не только создают вероятность малигнизации, но и усложняют выбор тактики лечения и во многом ограничивают хирургические возможности, обуславливая необходимость мультидисциплинарного подхода. **Материалы и методы.** С 2000 г. по настоящее время пациенты с РРП ($n = 190$) получали лечение в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У 5 (2,6 %) больных (2 мужчин и 3 женщины) с агрессивным течением заболевания выявлены изменения в легочной ткани. **Результаты.** Представлена клиническая характеристика пациентов и исходы течения поражения легких при РРП. У 4 пациентов установлена малигнизация опухоли в виде веррукозной карциномы верхней трети трахеи с прорастанием в мягкие ткани шеи ($n = 1$) и злокачественное перерождение очага в паренхиме легких ($n = 3$). **Заключение.** По данным представленных редких наблюдений продемонстрирован полиморфизм клинической и рентгенологической симптоматики поражения трахеобронхиальной системы и легких папилломатозным процессом.

Ключевые слова: респираторный папилломатоз, папилломатоз легких, малигнизация папилломатоза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В., Акопов А.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 261–269. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269

Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation

Marina A. Ryabova, Valentina P. Molodtsova, Gleb V. Portnov , Andrey L. Akopov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis (RP) is one of the most challenging benign tumors of the upper and lower respiratory tract. Dissemination of the tumor process and damage to the lung tissue not only increase the likelihood of malignancy, but also complicate the choice of treatment tactics, largely limit the surgical options, and necessitate a multidisciplinary approach. **Methods.** The enrolled patients with RP have been treated ($n = 190$) in the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation, from 2000 to the present. Changes in the lung tissue were detected in 5 (2.6%) patients (2 men and 3 women) with aggressive course of the disease. **Results.** The clinical characteristics of patients and the outcomes of lung damage in RP are presented. Four patients had malignant transformation of the tumor into verrucous carcinoma of the upper third of the trachea with invasion into the soft tissues of the neck ($n = 1$) or malignant degeneration of the lesion in the lung parenchyma ($n = 3$). **Conclusion.** The presented rare observations suggest polymorphism of clinical and radiological symptoms of papillomatous damage to the tracheobronchial system and lungs.

Key words: respiratory papillomatosis, pulmonary papillomatosis, malignant transformation of papillomatosis.

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

Funding. This work was a non-sponsored initiative.

For citation: Ryabova M.A., Molodtsova V.P., Portnov G.V., Akopov A.L. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 261–269 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одним из сложнейших вопросов современной ларингологии и респираторной медицины. Проблема лечения папилломатоза обусловлена отсутствием противовирусной этиотропной терапии при наличии эффективных, но не влияющих на дальнейшее течение патологического процесса методов

хирургического удаления опухоли в гортани и трахее. Эффективная тактика диагностики и лечения папилломатоза с распространением в легкие в настоящее время не выработана.

В общепринятой классификации заболевания выделяются 2 клинические формы — ювенильная и взрослая. Согласно последним тенденциям, к юве-

нильной форме относится папилломатоз, возникший в возрасте до 20 лет [1]. По разным данным, ранее этот возраст ограничивался 8–14 годами и был связан с пубертатным периодом [2, 3]. Для ювенильного папилломатоза характерны частое рецидивирование и агрессивное течение, при этом с более ранним началом связан более тяжелый прогноз заболевания. Также известно, что для ювенильной формы РРП характерно распространение на нижележащие дыхательные пути, в т. ч. легочную ткань [2, 4].

Так, по данным крупного отечественного исследования Ю.Л.Солдатского и соавт. (2007) показано, что среди включенных в исследование пациентов детского возраста ($n = 448$) частота распространения папиллом на нижележащие дыхательные пути составила около 40 (9 %), а у 20 % лиц с поражением не только гортани, но и трахеи и бронхов выявлена патология легких. У 92,5 % пациентов с поражением нижних дыхательных путей установлена трахеостома [4].

По данным обзорного исследования (2008) и анализа 101 исследования, посвященного респираторному папилломатозу, группой канадских авторов из 1 666 случаев поражения легких выявлены 55 (3,3 %) случаев папилломатоза [1]. Эти данные в целом совпадают с таковыми, представленными в статьях и обзорных исследованиях C.S.Derkay et al. [5]. Частота малигнизации процесса в легких по данным наиболее крупного метаанализа составила 16 % от числа случаев поражения легочной ткани при РРП [1].

В последнее время в диагностике папилломатоза легких отмечается положительная тенденция. Если по данным более ранних исследований поражение легких выявлялось лишь в связи с активными жалобами пациентов на дыхательные нарушения или в качестве случайной находки, то в последнее время некоторые исследователи относятся к рентгенографии грудной клетки как к скрининговому методу у пациентов группы риска [6, 7].

Ввиду отсутствия возможностей хирургического лечения терапия папилломатоза легких является намного более трудной задачей, т. к. процесс, как правило, диссеминирован [8]. Течение усугубляется при присоединении воспалительных заболеваний легких на фоне нарушения дренажной функции, при этом повышаются риски малигнизации и летальность [1].

При условном положении заболевания в ряду доброкачественных процессов, несмотря на склонность к рецидивированию, агрессивность роста и высокие риски малигнизации, возможности химиотерапевтического лечения ограничены. Хотя по данным многих зарубежных исследований [9–14] показаны обнадеживающие результаты в лечении распространенных форм папилломатоза при помощи современных химиопрепаратов (цидофовир, моноклональные антитела к рецепторам фактора роста эпителия (*Epidermal growth factor* (EGF) и эндотелиальному фактору роста (*Vascular endothelial growth factor* (VEGF))), требуется дальнейшее изучение их применения у пациентов данной группы. Кроме того, в Российской Федерации такое лечение не входит в установленные для доброкачественных процессов стандарты.

Материалы и методы

В 2000–2018 гг. пациенты с РРП ($n = 190$) получали лечение в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России).

Хроническими носителями трахеостомы являлись 22 (12 %) пациента с распространенной и часто рецидивирующей формой папилломатоза с поражением, помимо гортани, трахеи и / или бронхов.

При предоперационном обследовании хронических канюленосителей, входящих в группу риска, у 5 пациентов были выявлены изменения в легочной ткани, при этом у 3 из них поражение легких протекало бессимптомно [15, 16]. Эти пациенты ($n = 5$) были включены в группу обследования.

В рамках обследования, помимо общего осмотра оториноларинголога и сбора данных анамнеза, проводились фиброларингоскопия, трахеобронхоскопия, по необходимости – компьютерная томография (КТ) мягких тканей шеи и легких, определение иммунологического статуса. У всех больных ($n = 5$) диагноз РРП с вовлечением легочной ткани был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов, полученных при бронхоскопии с рентгеноскопическим контролем [17].

Помимо лазерного удаления папиллом гортани, трахеи, у пациентов выполнялись аргонплазменная коагуляция папиллом нижних отделов трахеи и бронхов при бронхоскопии, фотодинамическая терапия гортани и трахеи препаратами группы производных хлорина Е6 (фотодитазин, радахлорин, системная и местная терапия препаратами интерферона, проспидия хлорида).

Клиническое течение РРП у пациентов представлено в таблице.

Результаты

Каждое приведенное в таблице клиническое наблюдение представляет интерес с точки зрения развития разных осложнений и исходов заболевания. Все пациенты ($n = 5$: 2 мужчины, 3 женщины) страдали папилломатозом с раннего детства. Возраст больных на момент выявления поражения легких составлял 18–38 лет. У всех больных отмечен длительный стаж ношения трахеостомы, при этом агрессивность течения папилломатоза, выражаемая в среднем количестве необходимых оперативных вмешательств в год за общий «стаж» заболевания, составляла 0,7–5,8. У 4 (80 %) из 5 больных наблюдалась малигнизация опухоли: в 1 наблюдении – в виде веррукозной карциномы верхней трети трахеи с прорастанием в мягкие ткани шеи, в 3 наблюдениях – в виде злокачественного перерождения очага в легком. Четкой связи между агрессивностью течения, исходом заболевания и типом вируса папилломы человека (ВПЧ) не выявлено.

Таблица
Характеристика пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом* с вовлечением легких

Table
Characteristics of the patients with recurrent respiratory papillomatosis* and lung involvement

Пациент	Возраст на момент включения в исследования, годы	Возраст дебюта / длительность заболевания	Возраст, в котором трахеостома наложена впервые, годы	Длительность использования трахеостомы, годы	Число предшествующих операций	Расчетное число операций в год	Тип ВПЧ по данным ПЦР	Исход
Пациент Ш.	38	4 года / 34 года	4	34 (постоянно с 4 лет)	≈ 130	3,8	6, 11	Веррукозная карцинома мягких тканей шеи
Пациентка Ш.	18	2 года / 16 лет	4	5 (постоянно с 13 до 18 лет)	92	5,8	6, 11 16	Рак легкого
Пациентка Х.	24	4 года / 20 лет	5	12 (с 5 до 7 и с 17 до 24 лет)	40	2	16, 57, 6, 11, 18, 59	Рак легкого
Пациент К.	30	5 лет / 25 лет	4	20 т, (с 4 до 14 и с 20 до 30 лет)	18	0,7	Нет данных	Папилломатоз легких
Пациентка Д.	34	2 лет / 32 года	23	11 (постоянно)	80	2,7	6, 11	Рак легкого

Примечание: ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; * – у всех пациентов отмечена ювенильная форма респираторного папилломатоза.

Note: *, all patients had a juvenile form of respiratory papillomatosis.

По данным представленных клинических наблюдений продемонстрирован полиморфизм клинической и рентгенологической симптоматики поражения трахеобронхиальной системы и легких папилломатозным процессом.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Ш. 38 лет наблюдался в ЛОР-клинике с 2008 г.

Неоднократно производилось лазерное удаление папиллом гортани в вестибулярном и подскладковом отделах, папиллом трахеи – выше уровня трахеостомы. В 2012 г.

впервые в связи с изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки была выполнена мультиспиральная КТ органов грудной клетки и выявлены изменения, характерные для папилломатоза (рис. 1А, В). Патологический процесс в легких развивался по типу формирования новых мягкотканых очагов, которые в дальнейшем превращались в полостные образования. У пациента не наблюдалось симптомов дыхательной недостаточности, спонтанных пневмотораксов.

За период наблюдения, помимо очевидного прогрессирования процесса в легких по данным КТ, отмечалось прогрессирование местного процесса в трахее с распространением на ее среднюю треть в виде рубцово-грануля-

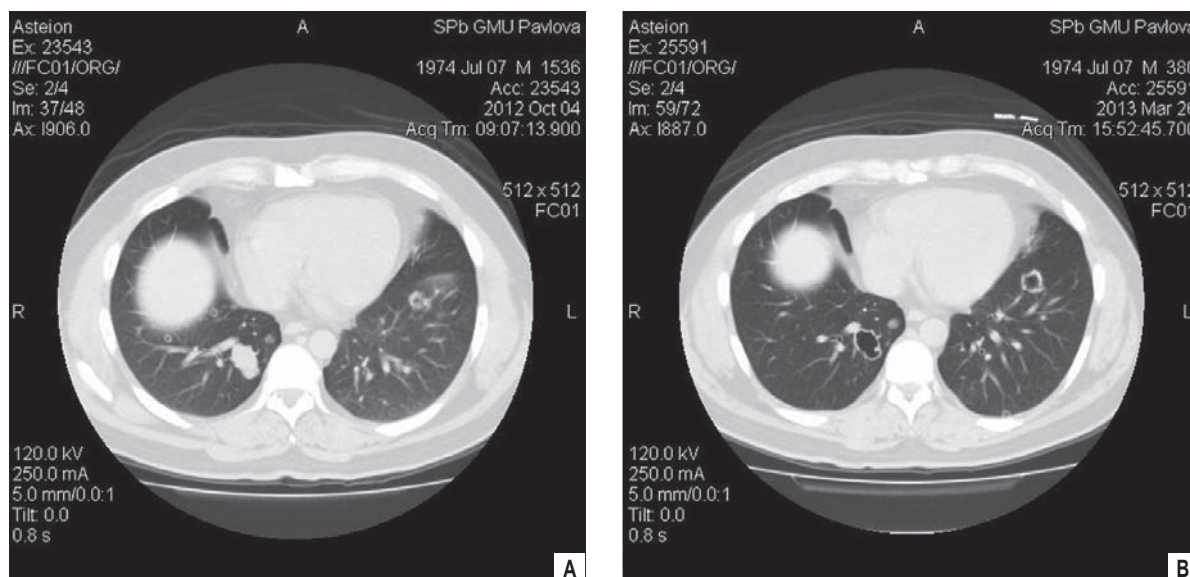


Рис. 1. А – компьютерная томография органов грудной клетки от 04.10.12. С обеих сторон выявляются множественные новообразования мягкотканой плотности неправильной формы. Мягкотканый инфильтрат в S10 нижней доли правого легкого. В – контрольная компьютерная томография органов грудной клетки от 26.03.13: по сравнению с результатами, полученными 04.10.12, отмечается формирование толстостенной полости в месте ранее визуализированного инфильтрата в S10

Figure 1. A, computed tomography of the chest on October 04, 2012 revealed multiple soft tissue density neoplasms with irregular shape on both sides and soft tissue infiltrate in S10 of the right lung lower lobe. B, Control computed tomography scan of the chest on March 26, 2013 showed formation of a thick-walled cavity at the site of infiltrate in S10 that was visualized on October 04, 2012

ционного вала, покрытого папилломатозными разрастаниями. Удаление папиллом гортани и трахеи проводилось в условиях общей анестезии до того момента, пока при диссеминированном поражении легких с появлением крупных тонкостенных полостей не повысились риски анестезиологического пособия. За время наблюдения в течение 6 лет у пациента на фоне агрессивного рецидивирования папиллом в подскладковом отделе гортани морфологически констатирован папилломатоз с выраженным фиброзным компонентом. Макроскопически вначале наблюдалось расширение подскладкового отдела гортани и верхней трети трахеи, а затем в течение 1,5–2 лет по результатам КТ и магнитно-резонансной томографии выявлены признаки истончения и разрушения стенки трахеи в верхней трети с распространением папиллом на мягкие ткани шеи и формированием опухолевых очагов паратрахеально (рис. 2, 3).

При этом на коже шеи вокруг трахеостомы вначале выявлялись болезненные округлые инфильтраты, при пункции и дренировании которых проступало гнойное отделяемое с частицами опухолевого детрита, что было расценено как

внутриканальные абсцессы на фоне прорастания опухоли и дальнейшего опухолевого распада. Патоморфологически удаленные папилломы расценивались как доброкачественные даже при пересмотре препаратов в независимых онкологических учреждениях.

Дальнейшее хирургическое лечение по восстановлению просвета трахеи, в т. ч. направленное на обеспечение проходимости средней трети трахеи и безопасной смены трахеостомической трубки, потеряло смысл из-за прогрессирования и инфильтративного роста папиллом вокруг трахеостомического канала (рис. 4).

Пациент направлен в онкологическое учреждение, где была выполнена наружная резекция опухоли шеи; по результатам гистологического заключения — веррукозная карцинома. В настоящее время пациент проходит лечение в специализированном лечебно-профилактическом учреждении, получает химиотерапию цетуксимабом (моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста) и лучевое лечение; отмечается уменьшение размеров опухоли, инфильтрата на шее, снижение кровоточивости опухоли (см. рис. 4), стабилизация патологического процесса в легких.



Рис. 2. Компьютерная томограмма шеи и органов грудной клетки от 14.12.16. Визуализируется обтурация просвета подскладкового отдела гортани с признаками истончения и деструкции дуги перстневидного хряща, прорастания опухоли в мягкие ткани шеи (щитовидную железу)

Figure 2. Computed tomography of the neck and chest on December 14, 2016 visualized obturation of the subglottic lumen with signs of thinning and destruction of the cricoid cartilage arch and tumor invasion into the neck soft tissues (thyroid gland)



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма шеи от 15.12.16. Экстратрахеальный рост опухоли с распространением на щитовидную железу и мягкие ткани шеи

Figure 3. MRI of the neck on December 15, 2016 revealed extratracheal tumor growth, spreading to the thyroid gland and soft tissues of the neck

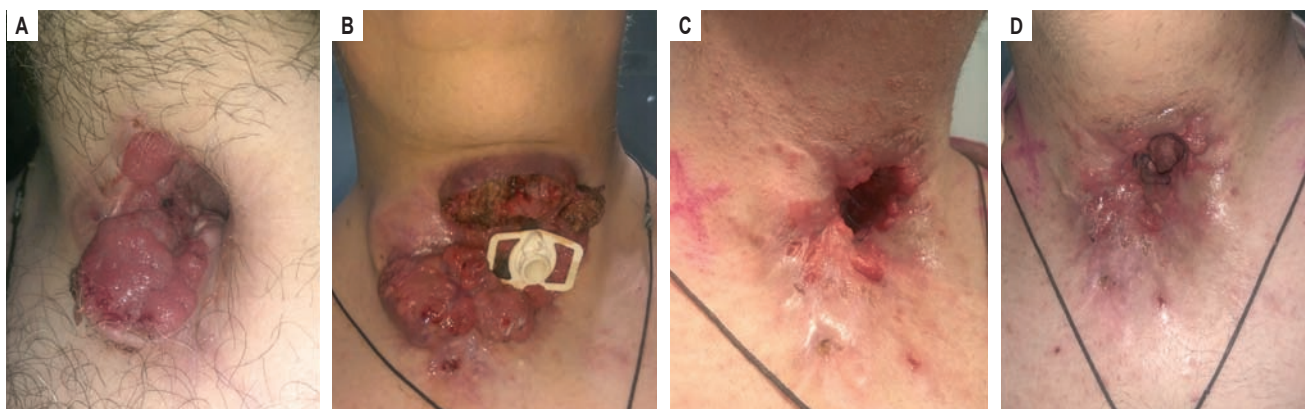


Рис. 4. А, В — передняя поверхность шеи и трахеостома с обильным ростом и инвазией папиллом в мягкие ткани шеи (2017, 2018); С, D — состояние тканей шеи на фоне начатого химиолучевого лечения

Figure 4. A, B, the anterior surface of the neck and tracheostomy with abundant growth and invasion of papillomas into the neck soft tissues (2017, 2018); C, D, condition of the neck tissues soon after initiation of chemoradiation therapy

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Ш. 18 лет. Наблюдалась в ЛОР-клинике с 2014 г. Основные клинические данные течения заболевания представлены в таблице.

Из анамнеза известно, что в 2012 г. в Корее выполнялось удаление большого объема папиллом трахеи при помощи CO_2 -лазера, после чего у пациентки развились рубцовая деформация гортани и стеноз трахеи. Произведено восстановление просвета трахеи и стентирование при помощи Т-образного стента в ЛОР-клинике по месту жительства. На момент поступления в клинику ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России у пациентки наблюдались признаки поражения легких, в посевах мокроты высевалась *Pseudomonas aeruginosa*.

По данным КТ от 23.10.13: в паренхиме обоих легких выявлены множественные кистовидные полости размерами $\leq 0,5$ см, толщина их стенок неровная, $\leq 0,5$ см, содержимого в полостях нет, в нижней доле правого легкого — округлое образование $\leq 3,0$ см.

Т-образный стент удален, удалены папилломы из трахеи, установлен силиконовый дилататор для поддержания просвета трахеостомического канала. В течение 4 лет 2–3 раза в год проводилось лазерное удаление папиллом гортани и трахеи в условиях местной анестезии. На фоне купирования воспалительных явлений в трахее, связанных с установкой

стента, стабилизации процесса в трахее и гортани отмечена отрицательная динамика со стороны легких. Пациентка периодически получала лечение в отделении пульмонологии — специфическую терапию против синегнойной инфекции легких и ингаляционную терапию дорназой альфа.

В сентябре 2018 г. с жалобами на общую слабость, онемение и боли в правой верхней конечности с иррадиацией в область шеи, боль в правой половине грудной клетки, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку при физической нагрузке, температуру до $37,8^\circ\text{C}$ поступила в отделение пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. При поступлении у пациентки отмечены признаки астенизации, дефицит массы тела, увеличение надключичных лимфатических узлов справа. При выполнении контрольной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием выявлены признаки двусторонних нодулярно-полостных изменений, новообразование верхней доли правого легкого с инвазией в средостение и надплечье (рис. 5).

При бронхоскопии на стенках трахеи определялись стеющие папилломы, выявлена обтурация устья В1 правого легкого папилломатозными разрастаниями. Выполнены браш-биопсия из устья В1 для верификации ВПЧ методом полимеразной цепной реакции и цитологического исследования, а также биопсия из В1 — для гистологического исследования (рис. 6).

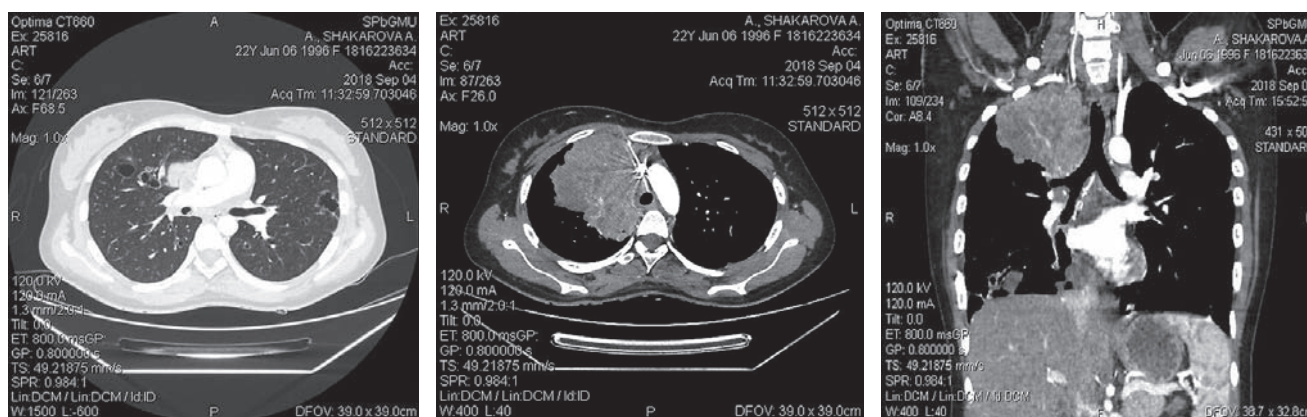


Рис. 5. Двусторонние нодулярно-полостные изменения (проявления легочного папилломатоза), новообразования верхней доли правого легкого с инвазией в средостение и надплечье

Figure 5. Bilateral nodular-cavity changes (manifestations of pulmonary papillomatosis), neoplasms of the upper lobe of the right lung with invasion into the mediastinum and shoulder girdle



Рис.6. Обтурация устья В1 правого легкого папилломатозными разрастаниями

Figure 6. Obturation of B1 mouth of the right lung by the papillomatous masses

По результатам цитологического и гистологического исследований выявлены опухолевые полиморфные клетки с кератинозом, диагностирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак (рис. 7).

Больная консультирована химиотерапевтом, с учетом тяжести состояния, высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятного прогноза принято решение воздержаться от проведения системной химиотерапии. С паллиативной целью рекомендован прием циклофосфида в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 1 мес. с дальнейшими контролем клинического анализа крови и наблюдением в динамике.

В настоящий момент состояние пациентки улучшилось, получает бевацизумаб.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент К. 30 лет, страдающий РРП с детства. Необычным является возникновение поражения легких при относительно неагрессивно рецидивирующем процессе в гор-

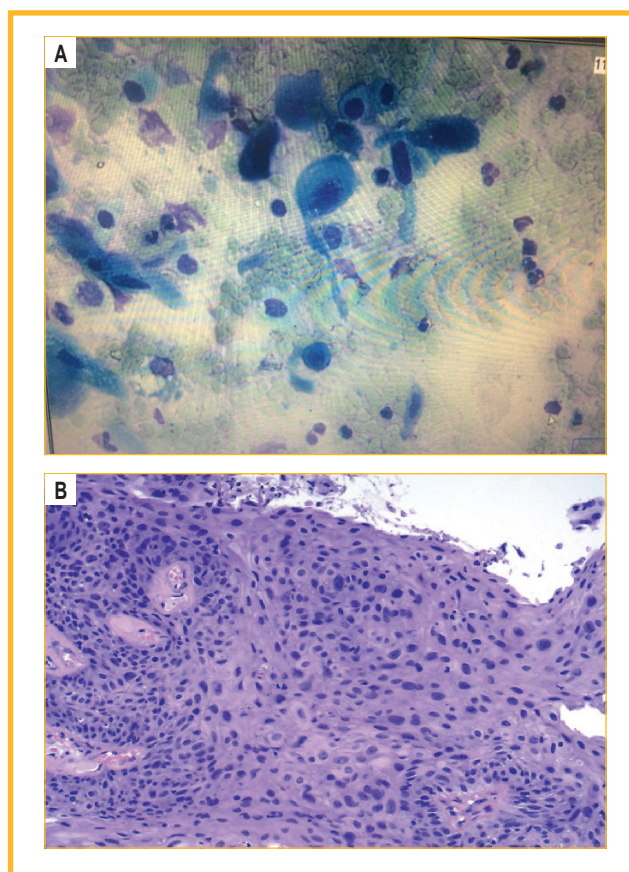


Рис. 7. А — цитологическое заключение от сентября 2018 г.: высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак; В — гистологическое заключение от сентября 2018 г.: инвазивный высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха

Figure 7. A, cytological findings dated September 2018: highly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma; B, histological findings dated September 2018: invasive highly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma that developed in squamous cell papilloma of the bronchial wall

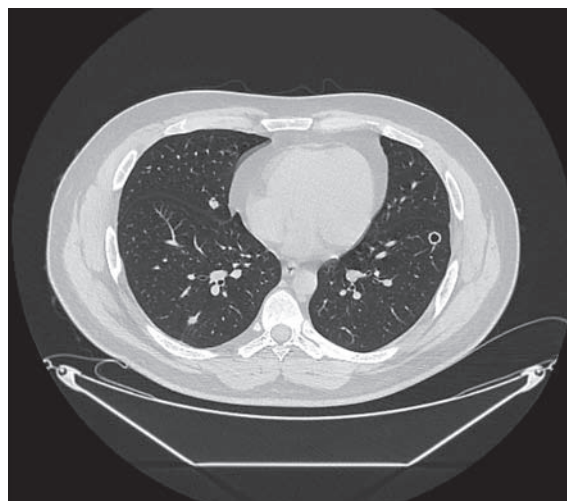


Рис. 8. Пациент К. 30 лет. По данным компьютерной томографии шеи и грудной клетки определяются частичная обтурация просвета подскладочного отдела гортани и полная обтурация верхней трети трахеи мягкотканым компонентом. В легочной ткани на всем протяжении легочных полей с обеих сторон выявляются множественные округлой формы новообразования диаметром 3–17 мм, в некоторых выявляются полости распада

Figure 8. Patient K., 30 y.o. Computed tomography of the neck and chest showed partial obstruction of subglottic lumen and complete obstruction of upper third of the trachea by a soft tissue component. Multiple rounded neoplasms with diameter of 3 – 17 mm, some with decay cavities, are visualized along the pulmonary fields on both sides

тани и трахеи, меньшее число оперативных вмешательств. В анамнезе у больного — ежегодные операции (около 10) с момента выявления папилломатоза до подросткового возраста, затем — клиническая ремиссия в течение 6 лет. Провоцирующим фактором к возобновлению активного процесса послужило дорожно-транспортное происшествие, госпитализация в отделение реанимации, искусственная вентиляция легких, трахеотомия.

С распространением папилломатоза на слизистую гортани и трахеи пациент впервые обратился в клинику через 1 год после травмы. В течение 4 лет пациенту 1 раз в год выполнялось удаление папиллом гортани, трахеи, фотодинамическая терапия гортани и трахеи. С 2014 по 2017 гг. пациент в клинику не обращался, со слов, удаления папиллом не производилось. Однако в связи с возникшими трудностями при смене трахеостомической канюли в 2018 г. вновь обратился за помощью. При обследовании, помимо обтурации просвета гортани и верхних отделов трахеи папилломатозными массами, обратили на себя внимание изменения на рентгенограмме легких, в связи с этим пациенту выполнена КТ грудной клетки и выявлены изменения, характерные для поражения легочной ткани папилломатозным процессом (рис. 8).

Данных за малигнизацию процесса в легких в настоящее время нет.

Обсуждение

По данным представленных клинических наблюдений подтверждены основные закономерности течения тяжелых форм папилломатоза. Возникновение заболевания в детском возрасте и склонность к частым рецидивам, раннее наложение трахеостомы, даже при наличии периода клинической ремиссии и деканюляции, являются факторами риска дальнейшего возобновления опухолевого роста на фоне различных провоцирующих факторов [2–5].

Существует мнение, что распространению процесса на трахею и бронхи способствует вынужденное, часто urgentное, наложение трахеостомы [1, 6, 7]. Однако остается дискуссионным вопрос: что является причиной процесса в легких — первичная латентная инфекция, частые оперативные вмешательства и диссеминация вируса или трахеостомия с распространением папиллом на трахею? Отсутствует также и ответ на вопрос: является ли рост папиллом в трахее следствием хирургической травмы, сопутствующих воспалительных процессов при неправильном уходе за трахеостомой или распространение папилломатоза на трахею, бронхи и легкие отражает в целом тяжесть первичного процесса, уровень иммунологических нарушений у пациента?

Вероятность малигнизации при поражении легких у пациентов с РРП возрастает со временем, т. к. нарастает местная иммуносупрессия за счет застоя и воспалительного процесса в кистозных полостях, неизбежно возрастает число оперативных вмешательств на гортани и трахее. Эта тенденция подтверждается как приведенными клиническими случаями, так и литературными данными [1]. Отмеченная выше перспективность лечения моноклональными антителами к рецептору EGF подтверждается данными одного из клинических наблюдений (больной Ш.), которые

свидетельствуют о сокращении не только массива злокачественной опухоли, но и папиллом в просвете трахеи, однако применение препарата в рамках существующих стандартов стало возможным лишь после верификации злокачественного перерождения опухоли [10, 12–14].

Заключение

Итак, проявления РРП могут быть рассмотрены в качестве различных стадий прогрессирования папилломатозного поражения верхних и нижних дыхательных путей, при этом подчеркивается необходимость своевременной диагностики экстраларингеального распространения опухоли у пациентов с часто рецидивирующей формой ювенильного РРП.

Таким образом, диагностика РРП должна осуществляться профилактически, т. е. до появления первых клинических признаков. Показания к проведению КТ легких и необходимая частота исследований при динамическом наблюдении должны быть пересмотрены. Ввиду отсутствия эффективных методов местного лечения и возможности юридически обоснованного применения системной терапии противоопухолевыми препаратами проблема остается нерешенной и актуальной.

Литература

- Gélinas J.F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72. (4): 433–452. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003
- Lindeberg H., Oster S., Oxlund I., Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1986; 11 (6): 423–429. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1986.tb02032.x.
- Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994; 104 (5, Pt 1). 523–527. DOI: 10.1002/lary.5541040503.
- Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. *Вопросы современной педиатрии.* 2007; 6 (1): 69–74.
- Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008; 118 (7): 1236–1247. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31816a7135.
- Soldatski I.L. et al. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope.* 2005; 115 (10): 1848–1854. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173155.57491.2a.
- Zawadzka-Głós L., Jakubowska A., Chmielik M. et al. Lower airway papillomatosis in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (10): 1117–1121. DOI: 10.1016/S0165-5876(03)00191-5.
- Рябова М. А., Молодцова В. П., Улупов М. Ю. и др. Рентгено-бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза верхних и нижних дыхательных путей у взрослых. *Лучевая диагностика и терапия.* 2015; 6 (3): 44–52. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-3-44-52.
- Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 731–738. DOI: 10.2147/TCRM.S81825.
- Moldan M.M., Bostrom B.C., Tibesar R.J. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Res.* 2013; 2: 202. DOI: 10.12688/f1000research.2-202.v1.
- Shah U., Lall A., Kumar J. Treatment option in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) needing frequent deobstruction. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA765. DOI: 10.1183/13993003.2016.
- Best S. R., Friedman A. D., Landau-Zemer T. et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory

- papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (9): 587–593. DOI: 10.1177/000348941212100905.
13. Sidell D.R., Nassar M., Cotton R.T. et al. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123 (3): 214–221. DOI: 10.1177/0003489414522977.
 14. Rogers D. J., Ojha S., Maurer R., Hartnick C. J. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 139 (5): 496–501. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1810.
 15. Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В. и др. Лечебная тактика у больных с распространением респираторного папилломатоза на легкие. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014; 20 (4): 52–62.
 16. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 25: 323–326. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.019.
 17. Молодцова В.П., Акопов А.Л., Двораковская И.В. и др. Современные бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018; 24 (3): 40–54.
- Поступила: 24.02.21**
Принята к печати: 16.10.20
- ## References
1. Gélinas J.F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72. (4): 433–452. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003
 2. Lindeberg H., Oster S., Oxlund I., Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1986; 11 (6): 423–429. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1986.tb02032.x.
 3. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope.* 1994; 104 (5, Pt 1): 523–527. DOI: 10.1002/lary.5541040503.
 4. Soldatskiy Yu.L. [Recurrent respiratory papillomatosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2007; 6 (1): 69–74 (in Russian).
 5. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008; 118 (7): 1236–1247. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31816a7135.
 6. Soldatskiy I.L. et al. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope.* 2005; 115 (10): 1848–1854. DOI: 10.1097/01.mlg.0000173155.57491.2a.
 7. Zawadzka-Głós L., Jakubowska A., Chmielik M. et al. Lower airway papillomatosis in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (10): 1117–1121. DOI: 10.1016/S0165-5876(03)00191-5.
 8. Ryabova M. A., Molodtsova V. P., Ulupov M. Yu. et al. [Radiological and bronchoscopic methods of diagnostics and treatment of recurrent papillomatosis of upper and inferior airways in adults]. *Lučevaya diagnostika i terapiya.* 2015; 6 (3): 44–52. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-3-44-52 (in Russian).
 9. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 731–738. DOI: 10.2147/TCRM.S81825.
 10. Moldan M.M., Bostrom B.C., Tibesar R.J. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *F1000Res.* 2013; 2: 202. DOI: 10.12688/f1000research.2-202.v1.
 11. Shah U., Lall A., Kumar J. Treatment option in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) needing frequent deobstruction. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA765. DOI: 10.1183/13993003.2016.
 12. Best S. R., Friedman A. D., Landau-Zemer T. et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (9): 587–593. DOI: 10.1177/000348941212100905.
 13. Sidell D.R., Nassar M., Cotton R.T. et al. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123 (3): 214–221. DOI: 10.1177/0003489414522977.
 14. Rogers D. J., Ojha S., Maurer R., Hartnick C. J. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 139 (5): 496–501. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1810.
 15. Ryabova M.A., Molodtsova V.P., Portnov G.V. et al. [Therapeutic tactics in patients with the spread of respiratory papillomatosis in the lungs]. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2014; 20 (4): 52–62 (in Russian).
 16. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 25: 323–326. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.019.
 17. Molodtsova V.P., Akopov A.L., Dvorakovskaya I.V. et al. [Modern combined bronchial methods of diagnosis and treatment of recurrent papillomatosis of trachea, bronchi and lungs of adults]. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018; 24 (3): 40–54 (in Russian).

Received: February 24, 2021

Accepted for publication: October 24, 2020

Информация об авторах / Author Information

Рябова Марина Андреевна — д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-76; e-mail: marinaryabova@mail.ru

Marina A. Ryabova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-71-76; e-mail: marinaryabova@mail.ru

Молодцова Валентина Павловна — д. м. н., врач-эндоскопист отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-38; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru

Valentina P. Molodtsova, Doctor of Medicine, Endoscopist, Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-38; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru

Портнов Глеб Валерьевич — к. м. н., врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (951) 669-09-71; e-mail: gleb_portnov@mail.ru

Gleb V. Portnov, Candidate of Medicine, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (951) 669-09-71; e-mail: gleb_portnov@mail.ru

Акопов Андрей Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Andrey L. Akopov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Участие авторов

Рябова М.А. — лечение и обследование пациентов, сбор и анализ полученных данных, редактирование текста статьи (25 %)

Молодцова В.П. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, подготовка литературного обзора, написание текста статьи (25 %)

Портнов Г.В. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, подготовка литературного обзора, написание текста статьи (25 %)

Акопов А.Л. — лечение и обследование пациентов, сбор данных, анализ полученных данных, редактирование 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

Ryabova M.A. — treatment and examination of patients, collection and analysis of the obtained data, text editing (25%)

Molodtsova V.P. — treatment and examination of patients, data collection, preparation of a literature review, text writing the of an article (25%)

Portnov G.V. — treatment and examination of patients, data collection, preparation of a literature review, writing the text of an article (25%)

Akopov A.L. — treatment and examination of patients, data collection, analysis of the data obtained, editing the text of the article (25%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1941). Фото-портрет

Dmitry Dmitrievich Pletnev (1871–1941). Photo portrait

7 декабря 2021 г. исполнилось 150 лет со дня рождения профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнева — выдающегося терапевта, талантливого клинициста-исследователя, мыслителя и педагога, блестящего оратора, одного из основоположников отечественной кардиологии.

Вклад Д.Д.Плетнева в развитие медицины трудно переоценить — им были предложены критерии дифференциальной диагностики инфарктов левого и правого желудочков сердца до появления электрокардиографического метода исследования. Д.Д.Плетнев был клиницистом с широким кругозором — его работы по сей день пользуются немалым спросом у современного поколения практикующих врачей.

Пациентами Д.Д.Плетнева в разные годы были В.И. Ленин, Н.К.Крупская, И.П.Павлов, почти все крупные партийные и государственные деятели страны.

Судьба Д.Д.Плетнева сложилась трагично — в конце 1937 г. он был обвинен в использовании вредительских методов лечения, арестован и в 1941 г. расстрелян. Реабилитирован Д.Д.Плетнев был только спустя 47 лет. В апреле 1988 г. Верховный Суд СССР прекратил уголовное дело Плетнева и полностью реабилитировал выдающегося врача.

Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом

Е.К.Жекайте , Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*), при наличии которой определяется тяжесть поражения легких, является наиболее распространенной высокопатогенной флорой у пациентов с муковисцидозом (МВ) и оказывает влияние на продолжительность жизни. По данным регистра больных МВ (2019), в Российской Федерации распространенность инфицирования легких *P. aeruginosa* у пациентов с МВ составляет 34,3 %. Согласно европейским и российским рекомендациям, при эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с МВ препаратом выбора является тобрамицин в ингаляциях, а применение препарата Брамитоб, согласно клиническим исследованиям, у пациентов с МВ позволяет добиться высокого результата в борьбе с синегнойной инфекцией. **Целью** исследования явилась демонстрация эффективности и безопасности эрадикационной терапии (ЭТ) ингаляционным тобрамицином у детей с МВ на примере клинических наблюдений. **Материалы и методы.** Проведен анализ 6 клинических наблюдений эффективной ЭТ *P. aeruginosa* у пациентов с МВ (1 случай представлен для ознакомления с новым подходом к оценке резистентности *P. aeruginosa* при применении ингаляционной антибактериальной терапии тобрамицином). Высев *P. aeruginosa* у всех пациентов подтвержден в специализированных лабораториях (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Все пациенты получали тобрамицин в ингаляциях в течение 1–3 курсов по 300 мг 2 раза в день (курс 28 дней ингаляций / 28 дней — перерыв). **Результаты.** При использовании тобрамицина отмечалась хорошая переносимость препарата у всех детей, при этом 2 больных были моложе 6 лет. Эффективность ЭТ подтверждена отсутствием высева *P. aeruginosa* при динамическом наблюдении с микробиологическим контролем ежеквартально в течение 1 года. Показана оценка резистентности к ингаляционному тобрамицину на примере клинического наблюдения, что особенно важно при полирезистентности патогена. **Заключение.** По данным клинических наблюдений подтверждены клиническая эффективность и широкие возможности применения тобрамицина при ЭТ *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, эрадикация, тобрамицин, ингаляционная антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Funding. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого законного представителя пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И. Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 270–280. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-270-280

Clinical cases of *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis

Elena K. Zhekaite , Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 1115478, Russia

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is the most common highly pathogenic flora in patients with cystic fibrosis. It is associated with severe lung damage and affects life expectancy. According to the register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation (2019), the incidence of *P. aeruginosa* pulmonary infection among them is 34.3%. Inhaled tobramycin is the drug of choice for the eradication of *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis according to European and Russian recommendations. Clinical studies showed that Bramitob is highly effective against *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. **The aim** of the study: to demonstrate the effectiveness and safety of eradication therapy with inhaled tobramycin in several clinical cases of children with cystic fibrosis. **Methods.** The article analyzes 6 clinical cases of effective eradication of *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis, including 1 clinical case that involved a new approach to assessing the resistance of *P. aeruginosa*. Positive culture of *P. aeruginosa* was confirmed in all patients in specialized laboratories (State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow”, Federal State Budgetary Institution “N.F.Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology”, Ministry of Health of the Russian Federation). All patients received inhaled tobramycin 300 mg 2 times a day for 1 – 3 courses (a course of 28 days of inhalations/28 days — a break). **Results.** All children tolerated tobramycin well, and two of them were younger than 6 years old. The effectiveness of eradication was confirmed by negative cultures of *P. aeruginosa* during 1-year follow-up that included quarterly microbiological control. The clinical case that involved assessment of resistance to inhaled tobramycin is especially important because of polyresistance of the pathogen. **Conclusion.** The presented clinical cases of eradication of *P. aeruginosa* with the use of tobramycin confirm its clinical efficacy and wider application possibilities.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, eradication, tobramycin, inhaled antibacterial therapy.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Each legal representative of the patient has received written informed consent to participate in the study.

For citation: Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Clinical cases of *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 270–280 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-270-280

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых распространенных наследственных заболеваний, передающееся по аутосомно-рецессивному типу при наследовании 2 мутантных аллелей и обусловленное мутацией в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) [1]. Вследствие мутации гена нарушается синтез, структура и функция белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (*CFTR*), хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, это вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи [2]. Формирование «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей (ДП), инфекцию и воспаление, является причиной рецидивирующих респираторных эпизодов (бронхиты, бронхолиты, пневмонии) [1, 3, 4].

Несмотря на мультисистемный характер заболевания, основной причиной смерти при МВ является дыхательная недостаточность, возникающая в результате хронической легочной инфекции [2]. В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у пациентов с МВ уже в течение 1-го года жизни происходит ин-

фицирование ДП различными микроорганизмами. Хроническое инфицирование ДП патогенной флорой приводит к прогрессирующему разрушению легких и дыхательной недостаточности [5]. Бронхолегочные обострения при МВ оказывают значительное влияние на качество и продолжительность жизни [6]. Наиболее распространенными патогенами, вызывающими хроническую инфекцию легких у пациентов с МВ, являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. По данным национального регистра больных МВ (2019), при оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено увеличение частоты высева грамотрицательной флоры с возрастом больных [7]. Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* отмечалась в возрастных группах 4–8 и 8–12 лет, где она составила 66,3 и 70,2 % соответственно, *P. aeruginosa* чаще регистрировалась в возрастных группах 28–32 и старше 32 лет с частотой 55,2 и 56,4 % соответственно. У детей в возрасте 4–8 и 8–12 лет частота инфицирования *P. aeruginosa* составила 17,0 и 32,6 % соответственно (рис. 1).

Известно, что *P. aeruginosa* обладает большим набором компонентов, которые могут играть роль факторов патогенности, вызывающих повреждение тканей и обеспечивающих выживание *P. aeruginosa*

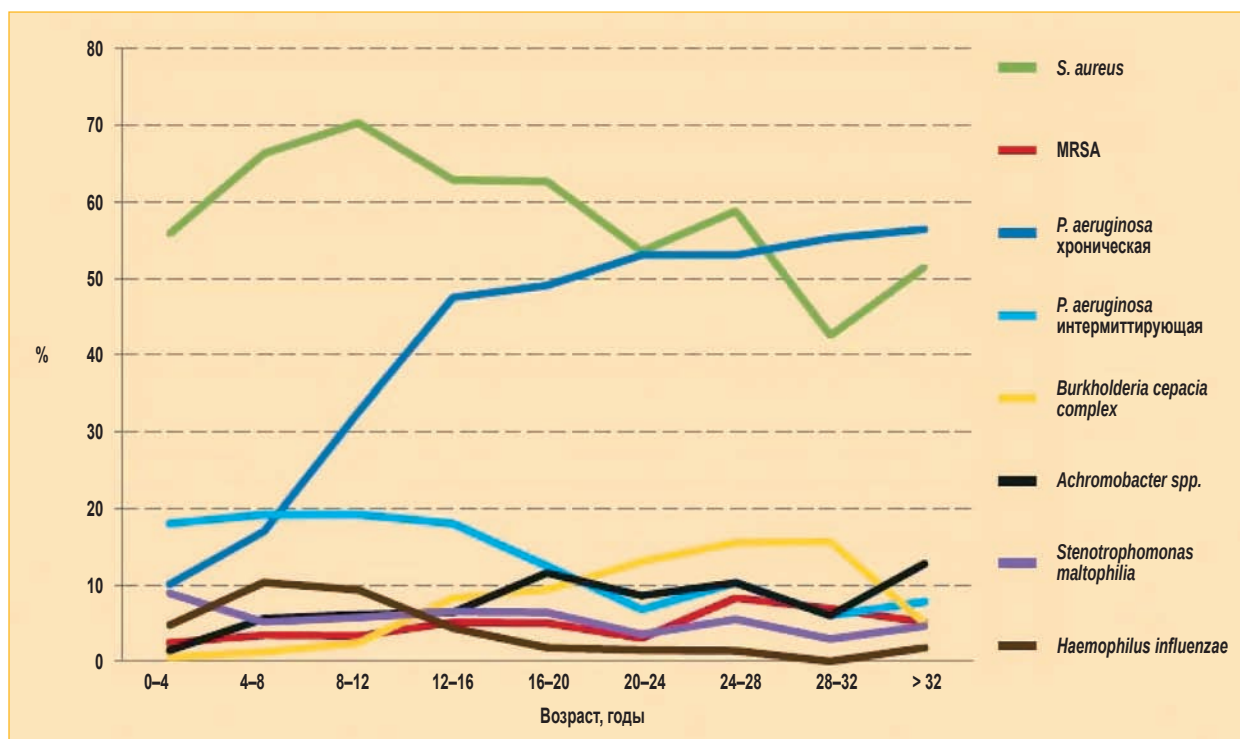


Рис. 1. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста [7]

Примечание: MRSA — метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*.

Figure 1. Changes of the respiratory tract microflora of the patients with cystic fibrosis, depending on the age [7]

Note: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

в организме. Факторы патогенности при синегнойной инфекции, к которым относятся наличие подвижности, токсинообразование и продукция гидролитических ферментов, активно действуют на всех этапах инфекционного процесса — адгезии, инвазии, в случае диссеминации и персистенции, а также вызывают прямую интоксикацию и обеспечивают ускользание от иммунного ответа [8]. Прогноз ухудшается при высокой резистентности *P. aeruginosa* к воздействию антибактериальных препаратов (АБП). Известно, что *P. aeruginosa* имеет 2 основных фенотипа — мукоидный и немуконидный. После первичного высевы наблюдается прогрессирующее увеличение плотности колоний *P. aeruginosa* в нижних ДП [9]. Исходные изоляты демонстрируют немуконидный фенотип, однако по мере прогрессирования инфекции может преобладать мукоидный фенотип, который труднее поддается эрадикации [10].

Хронической инфекцией ДП при МВ принято считать обнаружение *P. aeruginosa* в 50 % посевов мокроты (или хотя бы 4 посева), собранных в течение 12 мес. [11].

На рис. 2 представлена доля больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa* (хроническая инфекция), проживающих в различных федеральных округах Российской Федерации, которая по стране составила 34,3 %. Доля пациентов с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa* составила 15,8 %.

Наличие *P. aeruginosa* в дыхательных выделениях является основным прогностическим параметром смертности у детей с МВ [12]. Как правило, у инфицированных *P. aeruginosa* отмечается тяжелое течение заболевания с более быстрым снижением функции легких и качества жизни, низкими показателями роста и массы тела, увеличением числа госпитализаций и высокой потребностью в лечении антимикробными препаратами [13]. АБТ при *P. aeruginosa* у больных МВ остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни. При выявле-

нии первичного высевы *P. aeruginosa* у пациентов с МВ активное вмешательство с целью предотвращения развития хронической инфекции является решающим. Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, ведущими препаратами для борьбы с *P. aeruginosa* являются ингаляционный тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам [14–17] — препараты с высокой степенью доказательности эффективности и безопасности [18–21]. Ингаляционные формы АБП с большим успехом широко применяются во всех странах мира для лечения больных МВ уже не первое десятилетие. Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске развития системных побочных эффектов [18, 19].

Впервые эрадикационная терапия (ЭТ) *P. aeruginosa* с помощью раствора тобрамицина предложена в 2001 г. [22]; по данным последующих рандомизированных исследований, эрадикация первичного высевы с применением 300 мг раствора тобрамицина 2 раза в день достигалась в течение 28 дней [23]. По результатам исследования ELITE (сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии первого высевы *P. aeruginosa*, использовались 2 режима терапии) выявлена высокая эффективность ингаляционной формы тобрамицина для ЭТ *P. aeruginosa* при первом ее высеве как при 28-, так и при 56-дневном курсе лечения. Доказано преимущество короткого курса перед более длительной терапией [17].

Ингаляционная терапия тобрамицином входит в европейские и российские стандарты терапии МВ [24, 15] и является терапией выбора с высокой степенью доказательности.

Целью исследования явилась демонстрация эффективности и безопасности ЭТ ингаляционным тобрамицином у детей с МВ на примере клинических наблюдений.

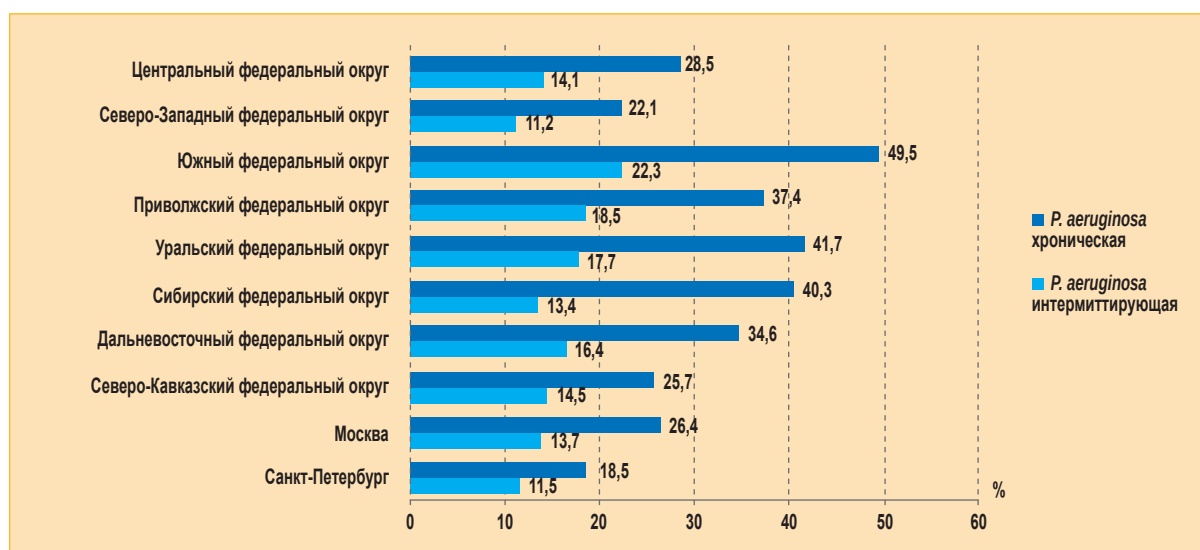


Рис. 2. Доля больных муковисцидозом, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* [7]

Figure 2. The proportion of patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa* [7]

Материалы и методы

В отделении МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» наблюдались пациенты ($n = 6$), получавшие ингаляционный тобрамицин с целью эрадикации *P. aeruginosa*.

Средний возраст обследованных здоровых детей (3 (50 %) мальчика и 3 (50 %) девочки) составил $6,6 \pm 4,9$ года. Клинический случай 6-го пациента представлен для ознакомления с новым подходом к оценке резистентности *P. aeruginosa* при применении ингаляционной антибактериальной терапии (АБТ) тобрамицином.

Ингаляционный тобрамицин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в виде ингаляции 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней. Все пациенты получали базисную терапию согласно рекомендациям национального консенсуса [1].

Представлены случаи использования 1–3 курсов ингаляций тобрамицина (цикл: 28 дней ингаляций / 28 дней – перерыв). Длительность наблюдения после отсутствия высева *P. aeruginosa* составила 12 мес.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с общей медицинской практикой, стандартами и клиническими рекомендациями. Проводились физикальный осмотр, включая оценку сопутствующих заболеваний, а также все необходимые лабораторные и инструментальные анализы [24].

При проведении спирометрии у детей старше 6 лет определялись объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, л, %_{дож.}) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л, %_{дож.}) в соответствии со стандартными рекомендациями Американ-

ского торакального и Европейского респираторного обществ [25].

Высев *P. aeruginosa* у всех пациентов был подтвержден в специализированных лабораториях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Микробиологические исследования флоры ДП после АБТ при динамическом наблюдении проводились в лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации согласно рекомендациям [24]. Для определения чувствительности и резистентности микроорганизмов к АБП применялся дискодиффузионный метод (по Кирби–Бауэр); интерпретация результатов проводилась согласно МУК 4.2.1890-04.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого законного представителя пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В соответствии с целью исследования проведен анализ 6 случаев инфицирования *P. aeruginosa* ДП пациентов с МВ, у которых с целью эрадикации применялся ингаляционный тобрамицин – Брамитоб (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика больных муковисцидозом с успешной эрадикацией *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1
Characteristics of patients with cystic fibrosis with successful eradication of *Pseudomonas aeruginosa*

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Возраст, годы	12 лет 8 мес.	1 год 7 мес.	7 лет 10 мес.	10 лет 5 мес.	6 лет 1 мес.
Пол	Женский	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Генотип	F508del/F508del	F508del/2143delT	F508del/F508del	F508del/S1196X	F508del/F508del
Панкреатическая недостаточность	+	–	+	+	+
ОФВ ₁ в зависимости от инфицирования <i>P. aeruginosa</i> , л (% _{дож.}):					
• до	1,42 (84)		1,04 (75)	1,48 (86)	
• после	1,54 (80)		1,47 (91)	1,56 (77)	
• после эрадикации	2,04 (78)		1,78 (102)	1,65 (81)	
Коморбидные состояния	Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет	Нет	Хронический полипозный риносинусит	Хронический полипозный риносинусит	Детский церебральный паралич
	Хронический гастродуоденит		Фиброз печени	Хронический гастродуоденит	Гипотрофия 3-й степени

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

Пациенты 2 и 5 на момент высева *P. aeruginosa* не могли выполнить спирометрию в связи с возрастными ограничениями.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 2005 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма (Е 84.8), тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Распространенные бронхиоло-, бронхоэктазы обеих легких. ДН 0–1-й степени. Хронический риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Микробиологический диагноз — хроническая стафилококковая инфекция. Высев *P. aeruginosa* — в 2018, 2020 гг.

Генетический диагноз — гомозигота *F508del*.

Сопутствующий диагноз — хронический гастродуоденит, стадия неполной ремиссии. МВ-ассоциированный сахарный диабет.

Диагноз МВ установлен в возрасте 4 лет на основании данных клинической картины заболевания (частый жирный стул, плохая прибавка массы тела, частый кашель) и положительного результата потовой пробы, полученного при помощи аппарата Нанодакт (100 ммоль / л; норма ≤ 50 ммоль / л). Диагноз подтвержден по результатам генетического обследования (выявлен патогенный вариант гена *CFTR F508del* в гомозиготном состоянии) при низком уровне панкреатической эластазы (< 15 мкг / г; норма > 200 мкг / г). При микробиологическом исследовании мокроты в 2017 г. отмечен хронический высев метициллин-чувствительного *S. aureus* (MSSA), периодически — *Streptococcus viridans*, *Neisseria perflava*. В январе 2018 г. перенесла ветрянную оспу. В феврале 2018 г. (возраст пациентки на момент высева составлял 12 лет 8 мес.) — первый высев *P. aeruginosa*, чувствительной к имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, ципрофлоксацину. Клинических проявлений обострения бронхолегочного процесса при инфицировании *P. aeruginosa* не установлено. По данным компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух выявлены признаки ринополисинусита и правостороннее искривление носовой перегородки; КТ органов грудной клетки — бронхиоло-, бронхоэктазы обеих легких.

С марта 2018 г. начата ингаляционная АБТ препаратом тобрамицин. Ингаляции проводились с помощью ингаляторов PARI согласно рекомендациям национального консенсуса [1]. Длительность терапии препаратом составила 28 дней (1 курс). Переносимость лечения была удовлетворительной, среднее время ингаляций составляло 15 мин. В базисную терапию также были включены дорназа-альфа, панкреатические ферменты, витамины, урсодезоксихолевая кислота, кинезитерапия. Эрадикация возбудителя установлена после 1-го курса терапии.

На фоне инфицирования *P. aeruginosa* отмечалось снижение ОФВ₁ (с 84 до 80 %). Одновременно у пациентки диагностировано нарушение толерантности к глюкозе; при последующей спирометрии показатели ОФВ₁ были также снижены (78 %).

В контрольных посевах от 03.04.18, 08.05.18, 27.08.18, 25.09.18 и 30.01.19 *P. aeruginosa* не обнаружена. За прошедший год тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено, госпитализаций не требовалось, АБТ проводилась таблетированными препаратами при острой респираторной инфекции (ОРИ). Наблюдается у эндокринолога по поводу МВ-ассоциированного сахарного диабета (суточная доза инсулина длительного действия — 9 Ед.).

В октябре 2020 г. (через 2 года после АБТ) при микробиологическом исследовании обнаружен новый высев *P. aeruginosa* на фоне удовлетворительного самочувствия и отсутствия клинических проявлений со стороны ДП. Назначен курс препарата Брамитоб 300 мг 2 раза в течение 28 дней. В посевах от 11.11.20, 16.02.21, 21.04.21 и 28.05.21 *P. aeruginosa* не обнаружена (табл. 2).

Эрадикация *P. aeruginosa* произошла после 28-дневного курса тобрамицина.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 2015 года рождения, диагноз МВ, преимущественно легочная форма (Е 84.8). Хронический гнойный обструктивный бронхит.

Микробиологический диагноз — рост MSSA, высев *P. aeruginosa* (2017).

Генетический диагноз — *F508del/2143delT*.

МВ установлен в возрасте 1 мес. по данным неонатального скрининга (уровень иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) — 251 нг / мл (норма ≤ 65 нг / мл), ретест — 240 нг / мл (норма — 40 нг / мл)), подтвержден положительной потовой пробой при помощи аппарата Нанодакт (проводимость — 116 ммоль / л при норме 50 ммоль / л) и наличием 2 патогенных мутаций в гене *CFTR F508del/2143delT*. Показатели панкреатической эластазы неоднократно — в пределах нормы (> 200 мкг / г). Течение заболевания стабильное, ОРИ — 2–3 раза в год (терапия пероральными АБП).

В посеве мокроты от 14.03.17 (возраст пациентки на момент исследования составлял 1 год 7 мес.) на фоне удовлетворительного состояния и самочувствия установлен рост MSSA, *P. aeruginosa*, чувствительной к цефтазидиму, тобрамицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, азтреонаму, колистину.

С целью эрадикации *P. aeruginosa* назначен курс ингаляционного тобрамицина, который пациентка получала в течение 28 дней. Следует отметить, что применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, при условии подписания информированного согласия родителями (законным представителем) и ребенком в возрасте старше 15 лет [24]. Терапию перенесла хорошо, нежелательных явлений не зарегистрировано.

По завершении курса ингаляционной АБТ сдан контрольный бактериологический анализ, в котором *P. aeruginosa* не обнаружилась. В посевах через 3, 6, 9 и 12 мес. *P. aeruginosa* не идентифицировалась (см. табл. 2).

По результатам клинического наблюдения продемонстрирована успешность терапии и хорошая переносимость у ребенка до 6 лет.

Клиническое наблюдение № 3

Ребенок 2011 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение (Е 84.8). Хронический гнойный обструктивный бронхит, диффузный пневмофиброз, ДН — 0–1-й степени. Хронический гнойный полипозный гайморит, состояние после оперативного лечения — двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия (май 2019 г.) Хроническая панкреатическая недостаточность. Холестаз. Фиброз печени, F2-3 METAVIR.

Микробиологический диагноз — хроническая MSSA. *P. aeruginosa* (первый высев — 27.05.19, новый высев — 19.05.21).

Генетический диагноз — гомозигота по *F508del*.

Таблица 2

Динамика посевов мокроты пациентов в течение 1 года после проведения эрадикационного курса
Pseudomonas aeruginosa ингаляционным тобрамицином

Table 2

Dynamics of sputum cultures during 1 year after the *Pseudomonas aeruginosa* eradication course
with inhaled tobramycin

Бактериологический статус в течение 12 мес. после инфицирования	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Первичная идентификация <i>P. aeruginosa</i>	28.02.18	14.03.17	27.05.19	01.08.17	08.04.19
	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ КОЕ / мл, чувствительность к цефтазидиму, тобрамицину, цiproфлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, азтреонаму, колистину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ КОЕ / мл, чувствительность к пиперациллину, тикарциллину, клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, дорипенему, гентамицину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, колистину	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительная имипенему, цефтазидиму, цефепиму, тобрамицину, колистину, цiproфлоксацину
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительный ко всему спектру, кроме эритромицина, цефалексина, левофлоксацина	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл, чувствительный ко всему спектру, кроме эритромицина, цефалексина, левофлоксацина		<i>Enterobacter cloacae</i> , чувствительность к цефтазидиму, цефтриаксону, цефперазону, цефотаксиму, цефепиму, триметоприму, левофлоксацину, цiproфлоксацину	
1 мес.	03.04.18	17.05.17	25.06.19	12.09.17	23.05.19
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 5 КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	Патогенной флоры не обнаружено	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. viridans</i> 10 ⁵ КОЕ / мл		
		<i>Enterococcus spp.</i>			
3 мес.	08.05.18	31.07.17	27.08.19	15.11.17	26.09.19
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
		<i>E. coli</i>	<i>S. viridans</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. viridans</i>	<i>R. pickettii</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
			<i>Candida albicans</i> 10 ² КОЕ / мл		
6 мес.	27.08.18	03.10.17	26.11.19	16.01.18	27.11.19
	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>			<i>S. viridans</i>	<i>R. pickettii</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
					<i>S. maltophilia</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
9 мес.	25.09.18	25.01.18	13.02.20	16.01.18	13.02.20
	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ³ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>		<i>N. perflava</i>	<i>S. viridans</i>	<i>S. maltophilia</i> 10 ⁴ КОЕ / мл
12 мес.	30.01.19	02.04.18	09.09.20	29.08.18	19.05.20
	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ¹ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁴ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ / мл
	<i>N. perflava</i>	<i>E. coli</i>			<i>S. viridans</i> 10 ⁵ КОЕ / мл
					<i>Candida albicans</i> 10 ² КОЕ / мл

МВ установлен по результатам положительного неонатального скрининга на МВ (ИРТ — 165,4 нг / мл (норма ≤ 70 нг / мл); ретест не проводился), положительной потовой пробы в лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского» (проводимость пота — 118 ммоль / л (норма ≤ 50 ммоль / л) установлена при помощи аппарата Нанодакт; результат повторной потовой пробы в центре муковисцидоза — 102 ммоль / л). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом — выявлен патогенный вариант гена *CFTR F508del* в гомозиготном состоянии (II класс, «тяжелый» генотип). Панкреатическая эластаза кала — < 15 мкг / г (норма > 200 мкг / г). Проявления заболевания с первых месяцев жизни, респираторный синдром в виде навязчивого кашля, кишечный синдром с рождения — плохая прибавка массы тела, частый жирный стул. По данным рентгенографии органов грудной клетки в возрасте 1 мес. — усиление бронхолегочного рисунка.

Получает базовую терапию (дорназа альфа, гипертонический раствор, панкреатические ферменты). В 2011–2018 гг. состояние стабильное, ОРИ — 3–4 раза в год (получала АБП перорально), при микробиологических исследованиях — хронический высев *MSSA*, *E. coli*.

В мае 2019 г. — первый высев *P. aeruginosa* (возраст пациентки на момент посева составлял 7 лет 10 мес.). В июне 2019 г. ребенку проведена двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия. Получала ингаляции тобрамицина в течение 3 мес. подряд в связи с оперативным лечением, в первые 3 нед. — в сочетании с ципрофлоксацином в дозе 750 мг в сутки. По завершении курса ЭТ показатели функции легких повысились (с 91 до 102 %). В контрольных микробиологических исследованиях мокроты в 2019–2020 гг. роста *P. aeruginosa* не обнаружено (см. табл. 2).

19.05.21 отмечен новый высев *P. aeruginosa*, назначена терапия.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2007 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма (Е 84.8), среднетяжелое течение.

Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Полипозный риносинусит (полипотомия в 2017 г.).

Микробиологический диагноз — хроническая стафилококковая инфекция. Первый высев *P. aeruginosa* — 01.08.17. Генетический диагноз — *F508del/S1196X*.

Сопутствующий диагноз — хронический гастроудоденит, период неполной ремиссии.

МВ установлен по данным неонатального скрининга (ИРТ — 172 нг / мл, ретест — 94 нг / мл), положительных потовых проб, выявленных при помощи аппарата Нанодакт (112, 110 ммоль / л), клинической картины (кишечный синдром, респираторный синдром), анализа панкреатической эластазы кала — 15 мкг / г (норма > 200 мкг / г), ДНК-диагностики (выявлено 2 патогенных варианта в гене *CFTR*).

Получает базовую терапию (дорназа альфа, маннитол в ингаляциях, панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота). В 2007–2016 гг. — состояние стабильное, болел редко. В июне 2016 г. отмечено бронхолегочное обострение со снижением сатурации кислорода до 92 %, проведено лечение пероральными АБП. В июле 2017 г. проведена двусторонняя эндоназальная эндоскопическая гайморэтомидосфеномия. При микробиологическом исследовании от 01.08.17 (возраст пациента — 10 лет 5 мес.) выделена *P. aeruginosa* 10^5 КОЕ / мл, чувствительная к пипе-

рациллину, тикарциллину, клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, дорипенему, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, колистину.

В сентябре 2017 г. начата ингаляционная АБТ тобрамицином. В посеве от сентября и ноября 2017 г. и 16.01.18 выделен стафилококк, чувствительный ко всему спектру АБП, кроме эритромицина. В течение осени 2017 г. — зимы 2018 г. получил курс ципрофлоксацина в связи с острой респираторной вирусной инфекцией и 3 курса тобрамицина. После проведения курса ЭТ отмечена положительная динамика ОФВ₁. В 2019–2020 гг. по результатам серии динамических микробиологических исследований *P. aeruginosa* не высеивалась (см. табл. 2). Несмотря на постоянную консервативную терапию полипозного риносинусита, у пациента наблюдается отрицательная динамика. По данным анализа от 28.01.21 выявлена *P. aeruginosa* в незначительном количестве (6 КОЕ / мл). Назначены 2 курса ингаляционного тобрамицина с перерывом 28 дней между курсами. Согласно клиническим рекомендациям, в связи с прогрессированием полипозного риносинусита 1 раз в сутки пациент получал ингаляцию препарата через мундштук, 2-й раз — через носовые канюли при помощи ингалятора *Pari Sinus*. Переносимость терапии была удовлетворительной. В контрольных микробиологических анализах (06.04.21, 19.05.21) *P. aeruginosa* не обнаружена.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент 2013 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Состояние после оперативного лечения кишечной непроходимости. Двусторонний синусит, искривление носовой перегородки.

Микробиологический диагноз — *P. aeruginosa*, первый высев — 08.04.19.

Генетический диагноз — гомозигота *F508del*.

Сопутствующий диагноз — аденоиды III степени. Детский церебральный паралич. Спастическая диплегия. Задержка психомоторного развития. Сходящееся косоглазие. Гипотрофия III степени.

МВ установлен на основании положительного неонатального скрининга на МВ (ИРТ — 154 нг / мл, ретест — 65 нг / мл), положительной потовой пробы, выявленной при помощи аппарата Нанодакт (121, 123 ммоль / л), результата ДНК-диагностики МВ (выявлена мутация *F508del* в гомозиготном положении, анализа панкреатической эластазы кала — 15 мкг / г). За период наблюдения состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым.

В ноябре 2015 г. отмечено обострение хронического бронхита на фоне ОРИ, получал пероральную АБТ (сумамед), в феврале госпитализирован в стационар с клинической картиной динамической кишечной непроходимости. С 2016 г. диагностирована белково-энергетическая недостаточность II степени, проводится коррекция специализированным энтеральным питанием. В 2017–2018 г. — частые ОРИ, ежемесячно получает пероральные курсы АБТ внутрь в связи с усилением кашля. В феврале 2019 г. отмечена ОРИ без подъема температуры, с ухудшением носового дыхания, отхождением густого слизисто-гнояного отделяемого. На фоне АБТ (флуимуцил-антибиотик в ингаляциях, сумамед внутрь) достигнута положительная динамика, однако после отмены АБП клиническая картина ринита возобновилась. При микробиологическом обследовании от 08.04.19 — первый высев *P. aeruginosa* (возраст пациента — 6 лет 1 мес.).

С 17.04.19 назначен курс ЭТ ингаляциями тобрамицина, проведено 2 курса, при последующих микробиологических исследованиях в 2019–2020 гг. роста *P. aeruginosa* не получено.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 2020 года рождения, диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Атрезия тощей кишки. Внутритрубный перитонит. Перфорация толстой кишки. Состояние после оперативного лечения от 25.02.20 и 15.03.20. Белково-энергетическая недостаточность.

Микробиологический диагноз: первый высеv *P. aeruginosa* — 02.06.21.

Генетический диагноз — *F508del/2721del*.

МВ заподозрен на 20-й неделе беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (гиперэхогенный кишечник); в 27 нед. по данным УЗИ — кишечная непроходимость у плода, роды в срок, доношенный ребенок, оценка по Апгар — 5 / 7 баллов, масса тела — 3 790 г, признаки врожденной кишечной непроходимости, положительный неонатальный скрининг на МВ (ИРТ — 132 нг / мл (норма ≤ 60 нг / мл), ретест — 73 нг / мл (норма ≤ 40 нг / мл)), диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (в гене *CFTR* обнаружены 2 тяжелые патогенные мутации *F508del/2721del* (I–II класс)).

Оперирован в 1-е сутки жизни — резекция тощей, подвздошной кишки, наложение еюно-илео- и илео-илео-анастомоза. Находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) 5 суток, в течение 17 ч проводилась СРАР-терапия (*Constant Positive Airway Pressure* — создание постоянного положительного давления в дыхательных путях). На 20-е сутки выявлены признаки перфорации кишечника, проведено экстренное оперативное вмешательство — релапаротомия, адгезиолизис, илеостомия. В послеоперационном периоде проводилась ИВЛ 3 суток. В возрасте 10 мес. — закрытие имеющейся, открытие повторной стомы. После закрытия стомы в микробиологическом анализе мокроты выделена *P. aeruginosa* 10^3 КОЕ / мл, устойчивая к имипенему, меропенему, левофлоксацину, цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, тобрамицину, умеренно устойчивая к амикацину. Минимальная подавляющая концентрация для тобрамицина составляет 64 мг / л, что позволило назначить его ребенку на фоне стабильного состояния, учитывая рекомендации Испанского совета по стандартизации чувствительности и резистентности к АБП MENSURA (*Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos*). В 2005 г. были пересмотрены критерии и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности к *P. aeruginosa*.

Точки для чувствительных штаммов составили < 64 мг / л, для устойчивых штаммов — > 128 мг / л по сравнению со значением ≤ 4 мг / л для чувствительных штаммов и > 4 мг / л — для устойчивых штаммов при парентеральном введении [26].

В настоящее время получен первый результат микробиологического исследования, по данным которого *P. aeruginosa* отсутствует.

Наблюдение продолжается.

Обсуждение

Многоцентровые исследования, по результатам которых подтверждена клиническая эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина, проводи-

лись в 2010–2011 гг. [27–28]. В Российской Федерации ингаляционный тобрамицин начал применяться для лечения *P. aeruginosa* в легких в 2010 г. За прошедший период доказана результативность ингаляционного тобрамицина при ЭТ.

По данным представленных клинических наблюдений, все пациенты, получавшие тобрамицин, отмечали хорошую переносимость препарата, отсутствие нежелательных явлений. Редкая встречаемость нежелательных явлений при применении ингаляционного тобрамицина отмечена также по данным проведенных ранее исследований [28, 29].

Несмотря на ограничение по возрасту (для детей до 6 лет), в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина доказана у детей с 6-месячного возраста [30]. Так, в представленном клиническом наблюдении № 2 тобрамицин назначен пациентке в возрасте 1 года 7 мес. Согласно клиническим рекомендациям, применение лекарственных препаратов у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения (при наличии) Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет [24].

Применение ингаляционной АБТ через носовые канюли, которая представлена в клиническом наблюдении № 3, также является *off-label*, однако имеет доказательную базу и с успехом используется у пациентов с МВ [31].

Несмотря на то, что 2 из 5 пациентов дополнительно к ингаляциям тобрамицина получали ципрофлоксацин перорально, достоверного отличия в эффективности ЭТ при одновременном применении ципрофлоксацина и ингаляционного тобрамицина по сравнению с применением только ингаляционного тобрамицина по данным клинических исследований не получено [32]. Однако ципрофлоксацин следует использовать при наличии ОРИ или симптомов легкого обострения, структурных изменениях в легких. По данным клинического наблюдения № 3 показано, что пациентке был назначен ципрофлоксацин в связи с оперативным вмешательством. Особенностью этого случая является непрерывный 3-месячный курс эрадикационной АБТ тобрамицином в связи с тем, что высеv *P. aeruginosa* зарегистрирован перед проведением двусторонней полисинусотомии.

Повышение показателей функции легких по ОФV₁ на фоне проведения ЭТ *P. aeruginosa* отмечены у 3 из 4 пациентов в возрасте старше 5 лет. Аналогичные результаты получены в исследовании Е.Л.Аmeliной и С.А.Красовского, наблюдалось также увеличение ОФV₁ на 6–14 % при применении ингаляционного тобрамицина по сравнению с плацебо [33]. Снижение ОФV₁ у 1 пациентки обусловлено наличием диагностированного в этот период МВ-ассоциированного сахарного диабета. Известно, что наличие этого осложнения оказывает негативное влияние на функцию легких при МВ [34].

По данным клинического наблюдения № 6 у ребенка раннего возраста, многократно получавшего оперативное лечение, из ДП выявлена резистентная *P. aeruginosa*, что связано с его госпитализациями. Исследование микрофлоры ДП в условиях стационара чаще проводится не в специализированных лабораториях в течение 3–4 дней инкубации. Длительность инкубации первичного посева при МВ необходима сроком ≥ 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний. Вероятно, выявить данный патоген позволило исследование в специализированной лаборатории [35].

Кроме того, при использовании современных подходов к диагностике резистентности для ингаляционных АБП возможно более широкое назначение ингаляционного тобрамицина в связи с пересмотром критериев резистентности, т. к. концентрация препаратов в ДП несравнима с их концентрацией в кровотоке [26]. При использовании «старых» критериев для этого ребенка применение тобрамицина было бы невозможным, как и других препаратов с учетом резистентности. Другой фактор, препятствующий назначению тобрамицина, — возраст пациента. По результатам исследований о безопасности применения тобрамицинов у детей младше 6 лет и представленного клинического наблюдения — это 2-й ребенок, получавший препарат в раннем возрасте с хорошими переносимостью и эффектом.

Одной из особенностей базисной терапии у пациентов с МВ является большое количество проводимых ингаляций, что является важным психологическим аспектом и занимает значительную часть времени. Осмолярность препарата Брамитоб (280–350 ммоль / л) приближена к таковой при физиологическом уровне секрета бронхов у пациентов с МВ, время ингаляции составляет 15–20 мин, а риск бронхоспазма, возникающего в момент ингаляции, минимален (https://medi.ru/instrukciya/bramitob_8142/). Благодаря более высокой концентрации раствора тобрамицина при ингаляции обеспечивается более быстрое и эффективное достижение терапевтических концентраций действующего вещества в секрете бронхов.

Препарат может применяться при первичном высеве *P. aeruginosa* с высокой эффективностью [17].

Заключение

По результатам представленных клинических наблюдений продемонстрированы хорошая переносимость тобрамицина, его высокая безопасность и удобство применения, при этом отмечается повышение приверженности пациента многокомпонентной базисной терапии. На фоне применения раствора тобрамицина достоверно улучшается функция легких и происходит эрадикация патогена.

Таким образом, ингаляционная форма раствора тобрамицина продолжает являться препаратом выбора при первичном высеве *P. aeruginosa* у пациентов с МВ детского возраста.

Литература

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_konsensus_2017.pdf
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (2): 221–229. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-310OC.
- Bene Z., Fejes Z., Macek M. Jr. et al. Laboratory biomarkers for lung disease severity and progression in cystic fibrosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 508: 277–286. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.015.
- Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- Goss C.H., Burns J.L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007; 62 (4): 360–367. DOI: 10.1136/thx.2006.060889.
- Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17 (3): 170–186. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-aeruginosa-patogennost-patogenez-i-patologiya>
- ECFS patient registry annual data report. 2017. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf
- Somayaji R., Parkins M.D., Shah A. et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.008.
- Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
- Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S75–88. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60011-8.
- Ho S.A., Lee T.W., Denton M. et al. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (1): 43–46. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.08.001.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis — a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
- Taccetti G., Bianchini E., Ciarani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
- Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
- Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.

21. Lillquist Y.P., Cho E., Davidson A.G. Economic effects of an eradication protocol for first appearance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: 1995 vs 2009. *J. Cyst. Fibrosis*. 2011; 10 (3): 175–180. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.002.
22. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 983–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06124-4.
23. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167 (6): 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-855oc.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021. Доступно на: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf
25. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
26. Poole K., Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 (1): 59–71. DOI: 10.2174/156802601395605.
27. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165 (9): 847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136.
28. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
29. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; (5): 120–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-5-120-126.
30. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
31. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
32. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5.
33. Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ингаляционный тобрамицин в лечении хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2013; (4): 109–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-109-114.
34. Атанасян Р.А., Кондратьева Е.И., Крылова Н.А. и др. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 278–283. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15068.
35. Public Health England. UK standards for microbiology investigations: Identification of *Pseudomonas* species and other non glucose fermenters. Bacteriology – Identification. 2015; (3): ID 17. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf
36. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
37. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Ju., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
38. Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (2): 221–229. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-310OC.
39. Bene Z., Fejes Z., Macek M. Jr. et al. Laboratory biomarkers for lung disease severity and progression in cystic fibrosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 508: 277–286. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.015.
40. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
41. Goss C.H., Burns J.L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007; 62 (4): 360–367. DOI: 10.1136/thx.2006.060889.
42. Kashirskoy N.Yu., Kondrat'evoy E.I., Krasovskogo S.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 year]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (in Russian).
43. Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A. et al. [Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and pathology]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015; 17 (3): 170–186. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-aeruginosa-patogennost-patogenez-i-patologiya> (in Russian).
44. ECFS patient registry annual data report. 2017. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf
45. Somayaji R., Parkins M.D., Shah A. et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.008.
46. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
47. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S75–88. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60011-8.
48. Ho S.A., Lee T.W., Denton M. et al. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (1): 43–46. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.08.001.
49. Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55.
50. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
51. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
52. Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
53. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
54. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
55. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
56. Lillquist Y.P., Cho E., Davidson A.G. Economic effects of an eradication protocol for first appearance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: 1995 vs 2009. *J. Cyst. Fibrosis*. 2011; 10 (3): 175–180. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.002.
57. Ratjen F., Doring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 983–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06124-4.
58. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis.

Поступила: 24.07.21
Принята к печати: 16.09.21

References

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
2. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Ju., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
3. Zemanick E.T., Wagner B.D., Robertson C.E. et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-855oc.
24. Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis: clinical guidelines]. 2021. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf (in Russian).
 25. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 26. Poole K., Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001; 1 (1): 59–71. DOI: 10.2174/1568026013395605.
 27. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165 (9): 847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136.
 28. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr. Drugs.* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
 29. Amelina E.L., Chuchalin A.G. [Inhaled tobramycin in the presence of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2009; (5): 120–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-5-120-126 (in Russian).
 30. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
 31. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
 32. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4 (4): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub5.
 33. Amelina E.L., Krasovskiy S.A. [Inhaled tobramycin in the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2013; (4): 109–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-4-109-114 (in Russian).
 34. Atanesyan R.A., Kondrat'eva E.I., Krylova N.A. [Cystic fibrosis-related diabetes]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 278–283. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15068 (in Russian).
 35. Public Health England. UK standards for microbiology investigations: Identification of *Pseudomonas* species and other non glucose fermenters. Bacteriology – Identification. 2015; (3): ID 17. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf

Received: July 24, 2021

Accepted for publication: September 16, 2021

Информация об авторах / Author Information

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ассистент кафедры генетики болезней дыхательной системы, научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — написание текста, анализ и интерпретация данных
Кондратьева Е.И. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — writing the text, analysis and interpretation of data
Kondratyeva E.I. — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, text 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.

Сепсис: полиорганная недостаточность у больного сахарным диабетом

И.И.Вилков¹ ✉, М.М.Блинова²

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Актуальность статьи обусловлена высоким уровнем летальности у пациентов с сахарным диабетом (СД), осложненным сепсисом и полиорганной недостаточностью. Показатели летальности особенно высоки при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у таких больных. **Целью** работы явилась демонстрация на клиническом примере особенностей течения и подходов к терапии генерализованного инфекционного процесса и полиорганной недостаточности у пациента с декомпенсацией СД 1-го типа. **Результаты.** По данным клинического наблюдения описаны подходы к терапии полиорганной недостаточности у больного СД, течение которого осложнилось острым почечным повреждением, нозокомальной пневмонией, сепсисом и ОРДС. **Заключение.** Таким образом, продемонстрирована возможность успешного разрешения сепсиса у больного в результате интенсивной терапии, включавшей искусственную вентиляцию легких, регулярную санацию трахеобронхального дерева, гемодиализацию и комбинированную медикаментозную терапию.

Ключевые слова: сепсис, сахарный диабет, острый респираторный дистресс-синдром.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Информированное согласие. От пациента Т. получено письменное информированное добровольное согласие (от 01.03.21) на публикацию описания клинического наблюдения, результатов его обследования и лечения.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы».

Для цитирования: Вилков И.И., Блинова М.М. Сепсис: полиорганная недостаточность у больного сахарным диабетом. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 281–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-281-284

Sepsis: multiple organ dysfunction syndrome in a patient with diabetes mellitus

Ivan I. Vilkov¹ ✉, Marija M. Blinova²

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

² State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow: ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

The aim. To demonstrate the course of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in a patient with decompensation of type 1 diabetes mellitus, to describe the applicable treatment. This case is relevant because of high mortality of patients with diabetes mellitus complicated by sepsis and multiple organ failure. The mortality is especially high when acute respiratory distress syndrome develops. **Results.** The article presents a clinical case of a patient with diabetes mellitus complicated by acute kidney injury, hospital-acquired pneumonia, sepsis, and acute respiratory distress syndrome. The approach to treatment of multiple organ failure is also described. **Conclusion.** Life support and intensive therapy (mechanical ventilation, regular tracheobronchial debridement, hemodiafiltration, and combined drug therapy, including drugs with hyaluronidase activity) led to successful resolution of sepsis in this patient.

Key words: sepsis, diabetes mellitus, acute respiratory distress syndrome.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Informed consent. Written informed voluntary consent was obtained from patient T. (dated March 1, 2021) for the publication of the clinical case, the results of his examination and treatment.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Hel-sinki Declaration of the World Medical Association.

Acknowledgment. The authors of the article express their gratitude to the staff of the re-suscitation and intensive care unit of the State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow.

For citation: Vilkov I.I., Blinova M.M. Sepsis: multiple organ dysfunction syndrome in patient with diabetes mellitus. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 281–284 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-281-284

Внутригоспитальная летальность у страдающих сахарным диабетом (СД) пациентов с повышенным уровнем лактата в крови, при котором требуется назначение вазопрессоров для поддержания адекватного артериального давления (септический шок), при наличии сепсиса составляет > 40 % [1].

У больных СД отмечаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови и усиленная активация факторов транскрипции, связанных с различными подтипами Т-хелперных лимфоцитов [2], что играет большую роль при определении степени тяжести септических осложнений.

Одним из синдромов, при наличии которых течение сепсиса утяжеляется, является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис является основным этиологическим фактором развития ОРДС, при этом среди пациентов с сепсис-индуцированным ОРДС отмечается более высокая летальность по сравнению с таковой у лиц, ОРДС у которых вызван другими причинами [3].

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы особенности течения и подходы к терапии при генерализованном инфекционном процессе и полиорганной недостаточности у пациента с декомпенсацией СД 1-го типа.

Клиническое наблюдение

Пациент Т. 29 лет доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами головную боль, головокружение, жажду и общую слабость.

По данным анамнеза известно о наличии у больного СД 1-го типа в течение 11 лет. До настоящего момента СД компенсирован регулярной базисной терапией препаратами инсулина (3 мес. назад показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) составил 6,3 %). Ухудшение состояния возникло вследствие пережитого психоэмоционального стресса, злоупотребления алкоголем и нерегулярного введения препаратов инсулина.

Объективно при поступлении:

- артериальное давление (АД) — 94 / 67 мм. рт. ст.;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) — 102 в минуту;
- частота дыхательных движений — 19 в минуту;
- насыщенность артериальной крови кислородом — 94 %;
- температура тела — 36,8 °С.

Тяжесть состояния на текущий момент обусловлена нарушениями сознания, гипотонией, выраженными метаболическими расстройствами, обусловленными декомпенсацией СД. Начата терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений. С учетом дальнейшего резкого ухудшения состояния больного, угнетения сознания до сопора и нестабильности гемодинамики принято решение о переводе пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и вазопрессорную поддержку.

По результатам биохимического анализа крови обращали на себя внимание следующие показатели:

- общий белок — 49 г / л;
- альбумин — 25 г / л;
- глюкоза — 33,7 ммоль / л;
- мочевина — 18,22 ммоль / л;

- креатинин — 294 мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 184 ед. / л;
- аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 234 ед. / л;
- лактатдегидрогеназа — 849 ед. / л.

При развившемся на фоне декомпенсации СД остром почечном повреждении (ОПП) потребовалось проведение 3 сеансов заместительной почечной терапии (ЗПТ) (постоянная вено-венозная гемодиализация). В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при проведении ИВЛ у пациента диагностирована двусторонняя полисегментарная нозокомиальная пневмония, вызванная несколькими полирезистентными штаммами микроорганизмов, основным из которых являлась *Klebsiella pneumoniae* (также были обнаружены *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*); отмечено также развитие ОРДС и сепсиса.

Клинический диагноз данного пациента сформулирован следующим образом:

Основной диагноз:

- СД 1-го типа, декомпенсация.

Осложнения:

- двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени (*Klebsiella pneumoniae*);
- септический шок;
- ОРДС. Острая дыхательная недостаточность III степени. ИВЛ — 17.11–10.12.20. Пункционно-дилатационная трахеостомия от 20.11.20;
- ОПП III степени по KDIGO. ЗПТ (постоянная вено-венозная гемодиализация) от 17.11.20, 18.11.20, 19.11.20;
- псевдомембранозный колит;
- диабетическая полинейропатия, смешанная форма, дистальный тип.

Сопутствующий диагноз:

- хронический аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз (по данным анамнеза).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 24.11.20 выявлено обширное двустороннее поражение легких (рис. 1).

Отмечена следующая динамика лабораторных показателей:

- общий белок — 50 г / л;
- альбумин — 23 г / л;
- мочевина — 18,10 ммоль / л;
- креатинин — 186 мкмоль / л;
- лактатдегидрогеназа — 843 ед. / л;
- АЛТ — 58 ед. / л;
- АСТ — 76 ед. / л;
- прокальцитонин — 0,50 нг / мл;
- С-реактивный белок — 86 мг / л.

Общее состояние пациента оставалось тяжелым. Уровень бодрствования — 15 баллов по шкале FOUR. Продолжалась ИВЛ при помощи аппарата *Prunus Boaray 5000D* (*Prunus*, Китай) через трахеостомическую канюлю № 8 в режиме вентиляции с регулируемым давлением (*Pressure controlled ventilation* — PCV) (входное давление (PS) — 14 мбар, положительное конечное экспираторное давление (PEEP) — 10 мбар, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (*fraction of inspired oxygen* — FiO₂) — 50 %, дыхательный объем — 640 мл, минутная вентиляция — 12,2 л / мин).

Из трахеобронхиального дерева санирована слизистогнойная мокрота в большом количестве. Гемодинамика стабильная: АД — 132 / 84 мм рт. ст., на кардиомониторе — синусовый ритм, ЧСС — 98 в минуту.

В схему интенсивной терапии включены инотропная поддержка, внутривенная инфузия инсулина в режиме ма-

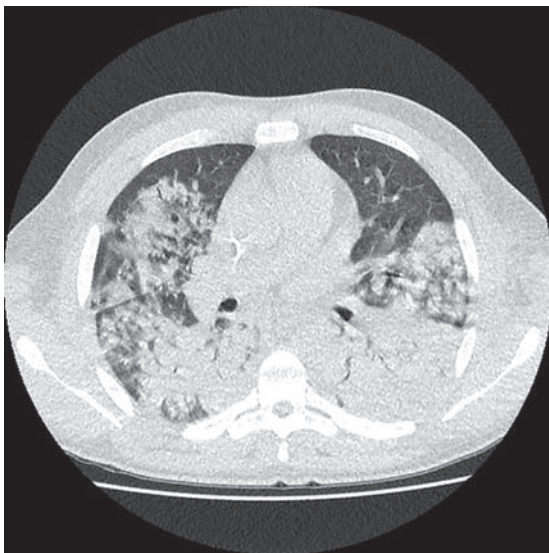


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 24.11.20

Figure 1. Computed tomography scan of the chest on 24.11.20

лых доз, белковые (Аминовен, Альбумин) и полиионные (Реамберин, Стерофундин) препараты. По результатам анализа чувствительности антибактериальных препаратов к микроорганизмам-возбудителям была продолжена комбинированная антибактериальная терапия теми же препаратами (линезолид, меропенем), изначально назначенная эмпирически.

По поводу развившегося в дальнейшем псевдомембранозного колита назначен ванкомицин перорально. В комплексе с антибактериальными препаратами применялись препараты, обладающие гиалуронидазной активностью.

Таким образом, благодаря ЗПТ, а также инфузионной и инсулинотерапии удалось добиться компенсации метаболических нарушений.

После выведения пациента из состояния медикаментозной седации постепенно снижались параметры респираторной поддержки, проводилась вспомогательная вентиляция легких. Наблюдалось постепенное купирование явлений дыхательной недостаточности. Отмечена следующая динамика лабораторных показателей:

- общий белок — 63 г / л;
- альбумин — 38 г / л;
- мочевины — 3,30 ммоль / л;
- креатинин — 104 мкмоль / л;
- АЛТ — 23,3 ед. / л;
- АСТ — 22,9 ед. / л;
- С-реактивный белок — 24 мг / л.

В дальнейшем респираторная поддержка была прекращена, дыхание самостоятельное через трахеостому. Пациент деканюлирован. По данным контрольной КТ ОГК от 08.12.20 (рис. 2) показана положительная динамика.

Вскоре пациент был выписан.

Обсуждение

При ОПП, нозокомиальной пневмонии и сепсисе, последовательно возникших на фоне декомпенсации СД у данного пациента, потребовался комплексный подход к лечению. Каждый из видов проводимой тера-

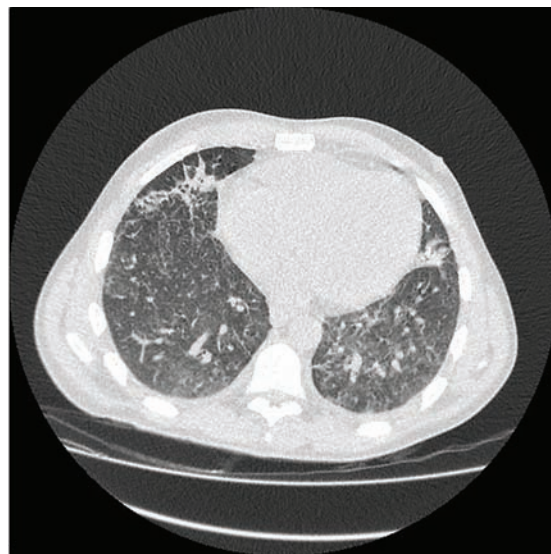
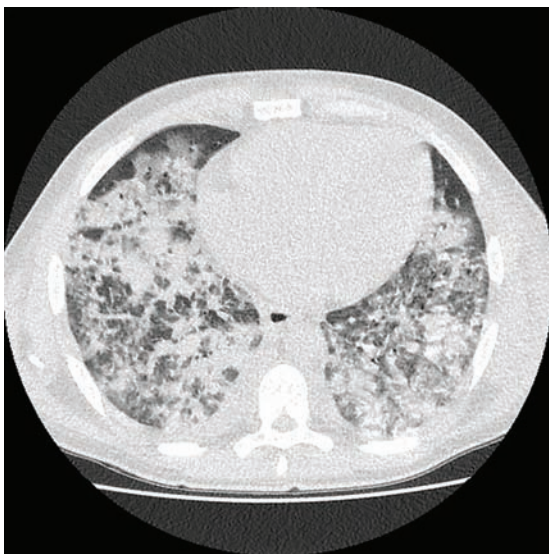


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 08.12.20

Figure 2. Computed tomography scan of the chest on 08.12.20

пии сыграл свою роль в лечении больного. Заметный эффект при коррекции метаболических нарушений, почечной недостаточности и регрессе патологических изменений легочной ткани наблюдался при комбинированном применении ИВЛ, гемодиализа, инфузионной, инсулино- и антибактериальной терапии, вазопрессорной поддержки, а также препаратов с гиалуронидазной активностью.

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирована возможность успешного разрешения сепсиса у больного в результате интенсивной терапии, включавшей ИВЛ, регулярную сана-

цию трахеобронхального дерева, гемодиализ, инфузионную и комбинированную медикаментозную терапию.

Литература / References

1. Frydrych L.M., Fattahi F., He K. et al. Diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruination. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 271. DOI: 10.3389/fendo.2017.00271.
2. Lehuen A., Diana J., Zaccane P., Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (7): 501–513. DOI: 10.1038/nri2787.
3. Stapleton R.D., Wang B.M., Hudson L.D. et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005; 128 (2): 525–532. DOI: 10.1378/chest.128.2.525.

Поступила: 12.07.21

Принята к печати: 28.10.21

Received: July 12, 2021

Accepted for publication: November 28, 2021

Информация об авторах / Author Information

Вилков Иван Ильич — врач-ординатор 2-го года обучения по специальности «Терапия» кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 784-90-21; e-mail: ivanvilkov5@gmail.com

Ivan I. Vilkov, Resident Doctor, 2nd year of study, specialty "Therapy", Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 784-90-21; e-mail: ivanvilkov5@gmail.com

Блинова Мария Михайловна — врач анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 225-14-36; e-mail: strumblinova@yandex.ru

Mariya M. Blinova, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (916) 225-14-36; e-mail: strumblinova@yandex.ru

Участие авторов

Вилков И.И. — сбор материала и написание текста

Блинова М.М. — сбор материала и редактирование

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

Authors Contribution

Vilkov I.I. — compilation and writing the text

Blinova M.M. — compilation and editing the text

Both authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Наталия Леонидовна Шапорова. К 60-летию со дня рождения

Nataliia L. Shapороva. To the 60th birthday



13 марта 2022 г. исполнилось 60 лет д. м. н., профессору, врачу-терапевту высшей врачебной категории, заведующей кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), декану факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, главному семейному врачу Ленинградской области Наталии Леонидовне Шапоровой.

Н.Л.Шапорова родилась 13 марта 1962 г. в Санкт-Петербурге. В 1986 г. закончила 1-й Ленинградский медицинский институт имени академика И.П.Павлова (1-й ЛМИ им. акад. И.П.Павлова), в 1988 г. — клиническую ординатуру на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого 1-го ЛМИ им. акад. И.П.Павлова по специальности «Терапия». В 1990 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые механизмы нарушения глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных бронхиальной астмой», в 2003 г. — докторскую диссертацию «Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидорезистентности у больных бронхиальной астмой». В 2008 г. Н.Л.Шапоровой присвоено ученое звание профессора.

В течение 15 лет Н.Л.Шапорова занимала должность ассистента, затем — доцента и профессора кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого, с 2004 г. по настоящее время курирует работу пульмонологического отделения № 2 Клиники госпитальной терапии, а с 2008 г. занимает должность декана факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. Наталия Леонидовна является создателем (2006) и руководителем кафедр

ры общей врачебной практики (семейной медицины) вуза, с которым связана вся ее жизнь.

Н.Л.Шапорова является соавтором образовательных программ по пульмонологии в рамках специальностей «Общая врачебная практика (семейная медицина)» и «Терапия» для студентов, ординаторов и практикующих врачей.

В течение 22 лет Н.Л.Шапорова активно работала в городской клиничко-консультативной комиссии отделения пульмонологии СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», консультируя наиболее трудных пациентов с рентгенологическими изменениями в легких.

В 2009 г. Н.Л.Шапорова заняла должность главного внештатного специалиста по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области. С 2010 г. является членом Аттестационной комиссии Комитета по здравоохранению Ленинградской области по присвоению квалификационных категорий. В 2019 г. возглавила подкомиссию по общей врачебной практике (семейной медицине), кардиологии и эндокринологии Северо-Западного отделения Центральной аттестационной комиссии Минздрава России.

В качестве научного руководителя Н.Л.Шапорова подготовила 6 кандидатов и 1 доктора медицинских наук. Н.Л.Шапоровой опубликовано более 300 научных работ в ведущих российских и международных журналах, учебно-методических пособиях, зарегистрировано 2 патента на изобретение.

Наталия Леонидовна входит в состав редколлегий 4 журналов: «Российский семейный врач», «Пульмонология», «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», «Университетский терапевтический вестник»; является экспертом Методического центра аккредитации и членом аккредитационной комиссии по специальности «Пульмонология», диссертационных советов, проблемных комиссий по пульмонологии и внутренним болезням, лучевой диагностике, профилактике и реабилитации.

Более 20 лет Н.Л.Шапорова является членом правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина, Российского респираторного общества, ERS, в течение 2 лет представляла интересы российских пульмологов в качестве национального делегата от России в ERS.

Коллектив кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), кафедры и клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, ученики и коллеги от души поздравляют Наталию Леонидовну Шапорову с юбилеем и желают здоровья, удачи и сил для дальнейшей плодотворной работы в интересах всего пульмонологического сообщества России.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным холеварным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями.
2 года и старше	1	Однократно.

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2°С — 25°С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru

3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



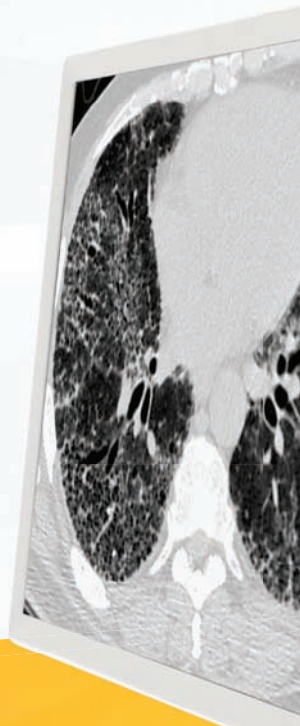
PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.





СМОТРИТЕ В БУДУЩЕЕ
УВЕРЕННЕЕ



Варгатеф® – первый и единственный¹ препарат, одобренный для лечения пациентов с ИЛФ и другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом^{1,2}

- **INPULSIS®:** Варгатеф® в 2 раза снижает риск обострений у пациентов с ИЛФ³
- **INBUILD®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет снижение ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ⁴
- **SENSCIS®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД⁵

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, облезлость фон Виллебранда; стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота, тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А/И блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C 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. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 9.08.2021 г., доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 3. 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. 4. 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. 5. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528.

РУ: П N 012977/01



ПРЯМОЙ РЕЙС В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Информация только для медицинских и фармацевтических работников

* Использование букв А и Б с символом самолета предполагает фармакокинетику лекарственного препарата согласно инструкции по медицинскому применению

ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., дом 7, Тел. +7 (495) 933 38 30/32 www.zambonpharma.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

